



**OKSKARBAZEPINA (OXEPILAX®) W LECZENIU
NAPADÓW PADACZKOWYCH CZĘŚCIOWYCH
Z TOWARZYSZĄCYMI LUB NIE - WTÓRNIE
UOGÓLNIONYMI NAPADAMI TONICZNO-KLONICZNYMI
U DOROSŁYCH I DZIECI W WIEKU 6 LAT I STARSZYCH**

**ANALIZA KLINICZNA (AK)
PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY BADAŃ**



Kraków, maj 2015

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY KLINICZNEJ

Analizę kliniczną opracowało (nazwa firmy, dane kontaktowe)	Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa Os. Mozarta 1/29, 31 - 232 Kraków e-mail: centrumhta@centrumhta.com telefon: 0 607 345 792		
Autorzy analizy klinicznej	Imię i nazwisko (inicjały)	Stanowisko	Wkład pracy
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Analiza kliniczna została wykonana na zlecenie i sfinansowana przez (nazwa firmy, dane kontaktowe)	ADAMED Sp. z o.o. Pieńków 149 05-152 Czosnów k/Warszawy, Polska		
Konflikt interesów	Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.		

SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY KLINICZNEJ.....	5
ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIEŃNIA 2012 ROKU	6
KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY KLINICZNEJ	7
STRESZCZENIE	9
1. CEL PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK).....	14
2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)	14
2.1. SPOŚÓB PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK).....	14
2.2. METODY WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH	15
2.3. METODY WYSZUKIWANIA PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH	16
2.4. KRYTERIA WŁĄCZENIA BADAŃ W RAMACH PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO.....	17
2.5. OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA.....	19
2.6. SELEKCJA INFORMACJI	19
2.7. METODY OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ KLINICZNYCH	20
2.8. METODY EKSTRAKЦИИ DANYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ	22
2.9. SYNTEZA DANYCH	23
3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO – NA PODSTAWIE SCHEMATU PICO.....	25
4. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH.....	26
4.1. WSTĘP	26
4.2. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH	27
5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ OKSKARBAZEPINY (PRODUKT LECZNICZY OXEPILAX®) W LECZENIU NAPADÓW PADACZKOWYCH CZĘŚCIOWYCH Z TOWARZYSZĄCYMI LUB NIE - WTÓRNIE UOGÓLNIONYMI NAPADAMI TONICZNO-KLONICZNYMI.....	30
5.1. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ OKSKARBAZEPINY (PRODUKT LECZNICZY OXEPILAX®) W PORÓWNANIU DO KARBAMAZEPINY W LECZENIU NAPADÓW PADACZKOWYCH CZĘŚCIOWYCH Z TOWARZYSZĄCYMI LUB NIE - WTÓRNIE UOGÓLNIONYMI NAPADAMI TONICZNO-KLONICZNYMI.....	30
5.2. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ OKSKARBAZEPINY (PRODUKT LECZNICZY OXEPILAX®) W PORÓWNANIU DO WALPROINIANIU SODU LUB KWASU WALPROINOWEGO W POŁĄCZENIU Z WALPROINIANEM SODU W LECZENIU NAPADÓW PADACZKOWYCH CZĘŚCIOWYCH Z TOWARZYSZĄCYMI LUB NIE - WTÓRNIE UOGÓLNIONYMI NAPADAMI TONICZNO-KLONICZNYMI	49
5.3. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ OKSKARBAZEPINY (PRODUKT LECZNICZY OXEPILAX®) W PORÓWNANIU DO LEWETYRACETAMU W LECZENIU NAPADÓW PADACZKOWYCH CZĘŚCIOWYCH Z TOWARZYSZĄCYMI LUB NIE - WTÓRNIE UOGÓLNIONYMI NAPADAMI TONICZNO-KLONICZNYMI.....	55
6. BADANIA O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI.....	59
6.1. WSTĘP DO OMÓWIENIA BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI	59
6.2. PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI.....	60
7. DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA OKSKARBAZEPINY (PRODUKT LECZNICZY OXEPILAX®).....	68
7.1. DANE Z CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO I RAPORTÓW O DZIAŁANIACH NIEPOŻĄDANYCH.....	69
7.2. INNE ŹRÓDŁA DANYCH Z ZAKRESU OCENY BEZPIECZEŃSTWA STOSOWANIA OKSKARBAZEPINY	76
7.3. PODSUMOWANIE DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA OKSKARBAZEPINY	93
8. OPRACOWANIA (BADAŃ) WTÓRNE	96
8.1. WSTĘP DO OMÓWIENIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH.....	96
8.2. PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH.....	96
9. DYSKUSJA.....	99

10. OGRANICZENIA ANALIZY KLINICZNEJ	107
11. WNIOSKI KOŃCOWE.....	111
12. BIBLIOGRAFIA.....	117
13. SPIS TABEL I SCHEMATÓW.....	123
14. ANEKS	127
14.1. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH	127
14.2. TABELARYCZNE ZESTAWIENIE PUBLIKACJI WYKLUCZONYCH Z ANALIZY KLINICZNEJ.....	139
14.3. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO.....	140
14.4. CHARAKTERYSTYKI BADAŃ KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ (ANG. <i>CRITICAL APPRAISAL</i>) ORAZ CHARAKTERYSTYKI WYJŚCIOWE POPULACJI PACJENTÓW BIORĄCYCH UDZIAŁ W TYCH BADANIACH.....	141
14.5. BADANIA NIEOPUBLIKOWANE.....	175
14.6. ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI.....	177
14.7. ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH.....	187
14.8. OCENA WŁĄCZONYCH BADAŃ KLINICZNYCH (RCT) W SKALI JADAD	192
14.9. OCENA WŁĄCZONYCH BADAŃ KLINICZNYCH (NON-RCT) W SKALI NOS.....	194
14.10. OCENA BADAŃ W SKALI GRADE.....	198
14.11. OPIS SKAL I KWESTIONARIUSZY WYKORZYSTANYCH W BADANIACH KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY 200	
14.12. TABELE POMOCNICZE	201

Okskarbazepina (Oxepilax®) w leczeniu napadów padaczkowych częściowych z towarzyszącymi lub nie – wtórnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi u dorosłych i dzieci w wieku 6 lat i starszych. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY KLINICZNEJ

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
ABNAS	ang. <i>Aldenkamp-Baker Neuropsychological Assessment Schedule</i> ; Subskala dotycząca nasilenia zaburzeń neuropsychologicznych w kontekście oceny jakości życia
AEP	ang. <i>Liverpool Adverse Events Profile</i> ; Subskala dotycząca wpływu działań niepożądanych w czasie leczenia w kontekście oceny jakości życia
APD	Analiza problemu decyzyjnego
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
AVLT	ang. <i>Auditory-Verbal Learning Test</i> ; Słuchowo-werbalny test uczenia się opracowany przez Rey'a
BECTS	ang. <i>Benign epilepsy with centrotemporal spikes</i> ; Łagodna padaczka częściowa z iglicami w okolicy centralnoskroniowej
BMD	ang. <i>Bone Mineral Density</i> ; Gęstość mineralna kości
BMI	ang. <i>Body Mass Index</i> ; Wskaźnik masy ciała
CDSR	ang. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> ; Baza danych przeglądów systematycznych
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> ; Rejestr kontrolowanych badań klinicznych Biblioteki Cochrane'a
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności
CRD	ang. <i>Center for Reviews and Dissemination</i> ; Brytyjska instytucja zajmująca się Oceną Technologii Medycznych
CVST	ang. <i>Computerized Visual Searching Task</i> ; Komputerowa wizualizacja wyszukiwania zadań (test oceniający szybkość przetwarzania informacji)
EBM	ang. <i>Evidence Based Medicine</i> ; Medycyna oparta na dowodach naukowych
EEG	Badanie elektroencefalograficzne
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> ; Europejska Agencja ds. Leków
EMBASE	ang. <i>Excerpta Medica Database</i> ; Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych
EMTREE	ang. <i>Elsevier's Life Science Thesaurus</i> ; Język haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych
EPAR	ang. <i>European Public Assessment Report</i> ; Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> ; Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
GRADE	ang. <i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> ; Skala oceny siły dowodów naukowych
HR	ang. <i>Hazard Ratio</i> ; Hazard względny
HTA	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena Technologii Medycznych
ILAE	ang. <i>International League Against Epilepsy</i> ; Międzynarodowa Liga Przeciwpadaczkowa
INAHTA	ang. <i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i> ; Międzynarodowa sieć rządowych Agencji Oceny Technologii Medycznych
ISC	ang. <i>Inadequate Seizure Control</i> ; Nieodpowiednia kontrola napadów padaczkowych
ITT	ang. <i>Intention To Treat</i> ; Analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem
MEDLINE	ang. <i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i> ; Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych
MESH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> ; Język haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych
MHD	10-monohydroksypochodna okskarbazepiny; aktywny metabolit leku
N	Liczoność próby (grupy badanej lub kontrolnej) w badaniu klinicznym
n	Liczba pacjentów, u których wystąpił analizowany punkt końcowy

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
NEWQOL	ang. <i>Newly Diagnosed Epilepsy Quality of Life</i> ; Skala oceny jakości życia u pacjentów z nowo rozpoznaną padaczką
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ; Narodowy Instytut Standardów Zdrowotnych i Klinicznych
NNH	ang. <i>Number Needed to Harm</i> ; Liczba pacjentów, u których stosowanie danej technologii medycznej zamiast komparatora spowoduje pojawienie się niekorzystnego efektu w określonym czasie.
NNT	ang. <i>Number Needed to Treat</i> ; Liczba, która określa, ile osób musi zostać poddanych danej terapii, aby zapobiec wystąpieniu jednego niekorzystnego wyniku klinicznego lub uzyskać efekt pozytywny, w określonym czasie.
NOS	ang. <i>Newcastle - Ottawa Quality Assessment Scale</i> ; Skala oceny nierandomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną
OR Peto	ang. <i>Peto Odds Ratio</i> ; Iloraz szans obliczany metodą Peto
p	Wartość p (współczynnik istotności statystycznej); miara prawdopodobieństwa popełnienia błędu I rodzaju (błąd alfa)
PICO	ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i> ; Populacja, interwencja wnioskowana, komparator, wynik
PICOS	ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study</i> ; Populacja, interwencja wnioskowana, komparator, wyniki, badanie
PPA (PP)	ang. <i>Per Protocol Analysis</i> ; Analiza w grupach wyodrębnionych zgodnie z protokołem badania
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i> ;
QOLIE-31	ang. <i>Quality of Life in Epilepsy</i> ; Kwestionariusz pozwalający na ocenę jakości życia pacjentów cierpiących na padaczkę
RB	ang. <i>Relative Benefit</i> ; Korzyść względna
RR	ang. <i>Relative Risk</i> ; Ryzyko względne
SD	ang. <i>Standard Deviation</i> ; Odchylenie standardowe
SUDEP	ang. <i>Sudden Unexpected Death in Epilepsy</i> ; Nagły zgon z powodu padaczki
UAE	ang. <i>Unacceptable Adverse Events</i> ; Nieakceptowalne działania niepożądane
URLP	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> ; Światowa Organizacja Zdrowia
WMD	ang. <i>Weighted Mean Difference</i> ; Średnia ważona różnica

ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIETNIA 2012 ROKU

Pojęcie	Definicja na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [94]
Porównanie	Przedstawienie badań, których przedmiotem jest wykazanie lub opis różnic pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, a w przypadku braku takich badań – przedstawienie odrębnych badań odnoszących się do technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej lub naturalnego przebiegu choroby.
Refundowana technologia opcjonalna	Technologia opcjonalna finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42a ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.2) lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt. 21 i 28 ustawy.
Technologia opcjonalna	Procedura medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY KLINICZNEJ

- Celem analizy klinicznej jest ocena efektywności klinicznej produktu leczniczego Oxepilax® (okskarbazepina) w leczeniu napadów padaczkowych częściowych z towarzyszącymi lub nie – wtórnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi u dorosłych i dzieci w wieku 6 lat i starszych. Analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz na podstawie wytycznych, dotyczących przeprowadzania klinicznej oceny technologii medycznych według Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) [92], jak również w oparciu o wytyczne opracowane przez *Cochrane Collaboration* [93] oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [94].
- Problem zdrowotny, zalecenia postępowania klinicznego, aktualną praktykę kliniczną, analizowane punkty końcowe opisano w Analizie problemu decyzyjnego opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa [95]. W niniejszej analizie nie uwzględniono zastosowania okskarbazepiny w leczeniu padaczki lekoopornej.
- W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano: 2 badania RCT bezpośrednio porównujące skuteczność kliniczną oraz bezpieczeństwo stosowania okskarbazepiny względem karbamazepiny [1]-[4], [5]-[6], a także 1 badanie RCT bezpośrednio porównujące bezpieczeństwo stosowania okskarbazepiny względem karbamazepiny [7] (abstrakt); 1 badanie RCT porównujące efekty kliniczne okskarbazepiny względem walproinianu sodu [5]-[6], a także 1 badanie RCT [8] oraz 1 badanie CT [9] (abstrakt), w których bezpośrednio porównywano efekty kliniczne zastosowania okskarbazepiny względem lewetyracetamu w leczeniu napadów padaczkowych częściowych. Zidentyfikowano ponadto: 8 prospektywnych badań klinicznych bez grupy kontrolnej dotyczących zastosowania okskarbazepiny w monoterapii I rzutu u chorych z nowo zdiagnozowaną padaczką częściową [10], [11], [12], [13], [14], [15], [16], [17]; 1 prospektywne [18]-[19] oraz 5 retrospektywnych badań bez grupy kontrolnej [20], [21], [22], [23], [24] dotyczących zastosowania okskarbazepiny w I lub II rzucie leczenia, a także 1 prospektywne badanie z kohortą kontrolną dotyczące zastosowania okskarbazepiny w ramach terapii wspomagającej u chorych z napadami padaczkowymi częściowymi [25] oraz 3 retrospektywne badania kohortowe oceniające częstość niepowodzenia terapii okskarbazepiną i lewetyracetamem w populacji pediatrycznej [26], [27] i efekty kliniczne stosowania okskarbazepiny, karbamazepiny, lewetyracetamu lub walproinianu w populacji pacjentów starszych [28]. Ponadto, w ramach dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa okskarbazepiny uwzględniono: raporty opracowane przez EMA (ChPL [29]) oraz FDA [30]; 2 badania RCT porównujące okskarbazepinę z karbamazepiną [31], [32], 1 badanie RCT porównujące okskarbazepinę z walproinianem sodu [33], 1 badanie RCT (abstrakt) porównujące okskarbazepinę z placebo [36], a także 5 retrospektywnych badań obserwacyjnych [37], [38], [39], [40], [41] oraz 7 innych badań klinicznych *non-RCT* [42], [43], [44], [45], [46], [47], [48] dotyczących oceny bezpieczeństwa stosowania okskarbazepiny u chorych z rozpoznaniem padaczki, zarówno częściowej, jak i pierwotnie uogólnionej. W dodatkowej ocenie bezpieczeństwa uwzględniono także 2 badania RCT, w których okskarbazepina podawana była w obu analizowanych grupach chorych z padaczką częściową w monoterapii II rzutu [34], [35]. Do analizy włączono również 5 opracowań (badań) wtórnych [51], [52], [53], [54], [55], a na stronie rejestru badań klinicznych zidentyfikowano 2 nieopublikowane badania kliniczne dotyczące zastosowania okskarbazepiny w leczeniu padaczki częściowej [49], [50].
- Przeprowadzona analiza skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa wykazała, że zastosowanie okskarbazepiny, w porównaniu do karbamazepiny wiąże się z:
 - **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszym ryzykiem** wystąpienia zgonu niezwiązanego z padaczką u pacjentów dorosłych [1]-[4],
 - **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie:** czasu do wystąpienia niepowodzenia leczenia; czasu do osiągnięcia rocznej lub 2-letniej remisji napadów padaczkowych; czasu do wystąpienia pierwszego napadu padaczkowego u pacjentów dorosłych [1]-[4],
 - **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie prawdopodobieństwa:** braku napadów

- o padaczkowych u pacjentów pediatrycznych [5]-[6],
 - o **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie** zmian jakości życia u pacjentów dorosłych w okresie obserwacji wynoszącym 2 lata [3],
 - o **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie ryzyka:** zgonu z jakichkolwiek przyczyn lub zgonu związanego z padaczką u pacjentów dorosłych; wycofania pacjentów z badania z jakichkolwiek przyczyn; wycofania pacjentów z badania z powodu zdarzeń związanych lub niezwiązanych z niepowodzeniem leczenia [1]-[4],
 - o **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie:** wpływu zastosowanego leczenia na funkcje poznawcze oraz inteligencję u pacjentów pediatrycznych [5]-[6],
 - o **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszym ryzykiem:** pogorszenia napadów padaczkowych u chorych [1]-[4], a także wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych, w tym: zmęczenia/ senności/ sedacji u pacjentów pediatrycznych [7],
 - o **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie ryzyka wystąpienia:** jakichkolwiek działań niepożądanych u chorych dorosłych [1]-[4]; jakichkolwiek działań niepożądanych, ciężkich działań niepożądanych, a także działań niepożądanych związanych z leczeniem u pacjentów pediatrycznych [5]-[6],
 - o **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym ryzykiem wystąpienia:** nudności oraz podwójnego widzenia w okresie obserwacji wynoszącym 12 miesięcy [1]-[4].
- Przeprowadzona analiza skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa wykazała, że zastosowanie okskarbazepiny, w porównaniu do walproinianu wiąże się z:
 - o **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie prawdopodobieństwa:** braku napadów padaczkowych u pacjentów pediatrycznych [5]-[6], a także braku napadów padaczkowych u chorych dorosłych [33],
 - o **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie** wpływu zastosowanego leczenia na funkcje poznawcze jak i na stopień inteligencji badanych pacjentów pediatrycznych [5]-[6],
 - o **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszym ryzykiem** wyłysienia u pacjentów pediatrycznych [5]-[6],
 - o **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie ryzyka:** wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych, ciężkich (ang. *serious*) działań niepożądanych oraz działań niepożądanych prawdopodobnie związanych z zastosowanym leczeniem.
 - Przeprowadzona analiza skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa wykazała, że zastosowanie okskarbazepiny, w porównaniu do lewetyracetamu wiąże się z:
 - o **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie prawdopodobieństwa:** braku napadów padaczkowych u pacjentów pediatrycznych [8], [9] oraz osiągnięcia 75%, 50% oraz <25% redukcji częstości napadów padaczkowych u pacjentów pediatrycznych [9],
 - o **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie ryzyka** wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych u pacjentów pediatrycznych [8], [9].
 - Na podstawie danych z szeregu badań klinicznych, zarówno randomizowanych, jak i badań o niższej wiarygodności można wnioskować o dobrym, akceptowalnym profilu bezpieczeństwa analizowanej interwencji charakteryzującej się przewidywalnymi oraz relatywnie łatwymi do opanowania działaniami niepożądanymi, najczęściej o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu. Korzyści kliniczne obserwowane w badaniach o niższej wiarygodności były spójne w przypadku stosowania okskarbazepiny w monoterapii I lub II rzutu, jak i w ramach terapii wspomagającej, zarówno w populacji pacjentów pediatrycznych, chorych dorosłych oraz pacjentów w starszym wieku.
 - **Podsumowując, na podstawie dostępnych dowodów naukowych należy wnioskować o udokumentowanej, wysokiej skuteczności klinicznej oraz dobrym profilu bezpieczeństwa okskarbazepiny stosowanej w analizowanym wskazaniu, w stopniu porównywalnym do efektów klinicznych wykazywanych przez karbamazepinę, walproinian sodu lub lewetyracetam. Ponadto, korzyści kliniczne związane z zastosowaną**

terapią wydają się znacznie przewyższać ryzyko wystąpienia określonych działań niepożądanych.

STRESZCZENIE

Cel analizy klinicznej:

- ocena efektów klinicznych (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Oxepilax® (okskarbazepina, tabletki powlekane, 300 mg, 600 mg) w leczeniu napadów padaczkowych częściowych z towarzyszącymi lub nie – wtórnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi u dorosłych i dzieci w wieku 6 lat i starszych. W niniejszym opracowaniu nie analizowano zastosowania okskarbazepiny w leczeniu padaczki lekoopornej.

Metody:

- problem zdrowotny, aktualną praktykę kliniczną, zalecenia postępowania klinicznego oraz szczegółowe uzasadnienie dla doboru komparatora zostały opisane w Analizie problemu decyzyjnego opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa [95],
- analizę kliniczną przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz na podstawie wytycznych, dotyczących przeprowadzania klinicznej oceny technologii medycznych według Agencji Oceny Technologii Medycznych [92], jak również w oparciu o wytyczne opracowane przez *Cochrane Collaboration* - „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0 z marca 2011 roku [93] oraz rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [94],
- analizę przeprowadzono w oparciu o randomizowane oraz nierandomizowane badania kliniczne oceniające skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa analizowanych opcji terapeutycznych,
- przeszukano najważniejsze źródła informacji medycznej (w tym *MEDLINE* – dostęp przez *PubMed*, *EMBASE*, *Cochrane*, *CRD* oraz inne),
- wiarygodność badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia do analizy została określona na podstawie skali *Jadad* (randomizowane badania kliniczne) oraz skali *NOS* (badania kohortowe), a siłę dowodów naukowych oceniono za pomocą skali *GRADE*,
- na wszystkich etapach selekcja odnalezionych publikacji była dokonywana przez co najmniej dwóch analityków, pracujących w sposób niezależny,
- przy opracowaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych: MS Excel 2007 oraz pakietu statystycznego *StatsDirect*®.

Badania włączone do analizy klinicznej:

W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano randomizowane, jak i nierandomizowane badania kliniczne dotyczące oceny efektów klinicznych okskarbazepiny (produkt leczniczy Oxepilax®) stosowanej w leczeniu napadów padaczkowych częściowych z towarzyszącymi lub nie, napadami wtórnie uogólnionymi.

Ostatecznie w niniejszej analizie uwzględniono:

- 2 randomizowane badania kliniczne bezpośrednio porównujące skuteczność kliniczną oraz bezpieczeństwo stosowania okskarbazepiny względem karbamazepiny w leczeniu napadów padaczkowych częściowych [1]-[4], [5]-[6] oraz 1 badanie RCT bezpośrednio porównujące bezpieczeństwo stosowania okskarbazepiny względem karbamazepiny w analizowanym wskazaniu [7] (monoterapia I rzutu);
- 1 randomizowane badanie kliniczne bezpośrednio porównujące efekty kliniczne okskarbazepiny względem walproinianu sodu w leczeniu napadów padaczkowych częściowych [5]-[6] (monoterapia I rzutu);
- 1 randomizowane badanie kliniczne [8] oraz 1 kontrolowane badanie kliniczne [9], w których bezpośrednio porównywano efekty stosowania okskarbazepiny względem lewetyracetamu w leczeniu napadów padaczkowych częściowych (monoterapia I rzutu);

- 8 prospektywnych badań klinicznych bez grupy kontrolnej dotyczących zastosowania okskarbazepiny w monoterapii I rzutu u chorych z nowo zdiagnozowaną padaczką częściową [10], [11], [12], [13], [14], [15], [16], [17];
- 1 prospektywne badanie bez grupy kontrolnej dotyczące zastosowania okskarbazepiny w monoterapii II rzutu u chorych z padaczką częściową (po konwersji z wcześniejszej monoterapii innym lekiem przeciwpadaczkowym) [18]-[19];
- 5 retrospektywnych badań klinicznych bez grupy kontrolnej [20], [21], [22], [23], [24] dotyczących zastosowania okskarbazepiny w monoterapii I rzutu lub terapii II rzutu (po konwersji z wcześniejszej monoterapii innym lekiem przeciwpadaczkowym);
- 1 prospektywne badanie kliniczne z kohortą kontrolną dotyczące zastosowania okskarbazepiny w ramach terapii wspomagającej (ang. *add-on*) u chorych z padaczką częściową [25];
- 2 retrospektywne badania kohortowe dotyczące oceny częstości niepowodzenia terapii I rzutu za pomocą okskarbazepiny, lewetyracetamu lub walproinianu w populacji pediatrycznej [26], [27] oraz 1 retrospektywne badanie kohortowe oceniające efekty kliniczne zastosowania okskarbazepiny, karbamazepiny, lewetyracetamu lub walproinianu w populacji pacjentów starszych [28];
- publikacje zakwalifikowane do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa okskarbazepiny, w tym:
 - 2 randomizowane badania kliniczne porównujące okskarbazepinę z karbamazepiną [31] (monoterapia I rzutu), [32] (monoterapia II rzutu) oraz 1 randomizowane badanie porównujące okskarbazepinę z walproinianem sodu [33] (monoterapia I rzutu) w populacji pacjentów z padaczką częściową lub pierwotnie uogólnioną, a także 1 badanie randomizowane (abstrakt) porównujące okskarbazepinę z placebo w populacji pediatrycznej z padaczką częściową [36] (monoterapia I rzutu),
 - 2 randomizowane badania kliniczne, w których okskarbazepina podawana była w obu analizowanych grupach pacjentów z padaczką częściową (monoterapia II rzutu) [34], [35],
 - raporty opracowane przez EMA (ChPL [29]) oraz FDA [30],
 - 5 retrospektywnych badań obserwacyjnych [37], [38], [39], [40], [41] oraz 7 innych, nierandomizowanych badań klinicznych [42], [43], [44], [45], [46], [47], [48] dotyczących zastosowania okskarbazepiny u chorych z padaczką częściową lub pierwotnie uogólnioną;
- 2 opracowania (badania) wtórne będące przeglądami systematycznymi z meta-analizą [51] oraz bez meta-analizy [55], a także 3 opracowania przeglądowe bez meta-analizy [52], [53], [54] dotyczące zastosowania okskarbazepiny w leczeniu padaczki;
- 2 badania nieopublikowane (randomizowane: okskarbazepina vs lewetyracetam [49], [50]) przeprowadzone w populacji chorych z napadami padaczkowymi częściowymi.

Wyniki:

Przeprowadzona analiza skuteczności klinicznej wykazała, że zastosowanie okskarbazepiny, w porównaniu do karbamazepiny wiąże się z:

- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszym ryzykiem** wystąpienia zgonu niezwiązanego z padaczką [1]-[4],
- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie ryzyka:** zgonu z jakichkolwiek przyczyn lub zgonu związanego z padaczką u pacjentów dorosłych [1]-[4],
- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie czasu:** do wystąpienia niepowodzenia leczenia ogółem, w tym niepowodzenia leczenia definiowanego jako nieodpowiednia kontrola napadów padaczkowych lub wystąpienie nieakceptowalnych, klinicznie istotnych działań niepożądanych, do osiągnięcia rocznej lub 2-letniej remisji napadów padaczkowych, oraz czasu do wystąpienia pierwszego napadu padaczkowego u pacjentów dorosłych [1]-[4],
- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie prawdopodobieństwa:** braku napadów padaczkowych u pacjentów pediatrycznych w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy [5]-[6],
- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie ryzyka:** wycofania pacjentów z badania z jakichkolwiek przyczyn, wycofania pacjentów z dalszego udziału w badaniu z powodu zdarzeń związanych z niepowodzeniem leczenia (raportowanych w okresie analizowanym jako czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia), w tym wycofania z badania z powodu: nieadekwatnej kontroli napadów padaczkowych, wystąpienia nieakceptowalnych

działań niepożądanych, braku stosowania się do zaleceń lekarskich (*non-compliance*), wystąpienia zgonu związanego z padaczką, wystąpienia określonych działań niepożądanych, zajścia w ciążę, a także samodzielnej decyzji pacjenta o zakończeniu udziału w badaniu [1]-[4],

- **brakiem istotnych statystycznie ($p>0,05$) różnic w zakresie ryzyka:** wycofania pacjentów z dalszego udziału w badaniu z powodu zdarzeń niezwiązanych z niepowodzeniem leczenia (raportowanych w momencie zakończenia okresu analizowanego jako czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia), w tym: wycofania zgody na udział w badaniu, wystąpienia zgonu niezwiązanego z padaczką, utraty z okresu obserwacji, wycofania z badania z innych przyczyn [1]-[4],
- **brakiem istotnych statystycznie ($p>0,05$) różnic w zakresie prawdopodobieństwa:** wycofania pacjentów z badania z powodu remisji choroby trwającej krócej lub dłużej niż 12 miesięcy [1]-[4],
- **brakiem istotnych statystycznie ($p>0,05$) różnic w zakresie** zmian jakości życia u pacjentów dorosłych w okresie obserwacji wynoszącym 2 lata [3],
- **brakiem istotnych statystycznie ($p>0,05$) różnic w zakresie** wpływu zastosowanego leczenia na analizowane funkcje poznawcze jak i na stopień inteligencji badanych pacjentów pediatrycznych w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy [5]-[6].

W odniesieniu do oceny profilu bezpieczeństwa, przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie okskarbazepiny, w porównaniu do karbamazepiny wiąże się z:

- **istotnie statystycznie ($p<0,05$) mniejszym ryzykiem:** pogorszenia napadów padaczkowych (analiza ITT) oraz wzrostu masy ciała (analiza PP) u chorych dorosłych w okresie obserwacji wynoszącym 12 miesięcy [1]-[4], a także wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych, w tym: zmęczenia/ senności/ sedacji u pacjentów pediatrycznych w okresie obserwacji wynoszącym średnio 15,5 miesięcy [7],
- **istotnie statystycznie ($p<0,05$) mniejszym ryzykiem** wycofania pacjentów z dalszego udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych o ciężkim nasileniu u pacjentów dorosłych w okresie obserwacji wynoszącym 56 tygodni [31],
- **istotnie statystycznie ($p<0,05$) większym prawdopodobieństwem** bardzo dobrej lub dobrej tolerancji zastosowanego leczenia u chorych dorosłych w okresie obserwacji wynoszącym 56 tygodni [31],
- **brakiem istotnych statystycznie ($p>0,05$) różnic w zakresie ryzyka:** wystąpienia działań niepożądanych ogółem, a także: zmęczenia/ znużenia/ senności/ letargu, depresji, bólu głowy, wysypki alergicznej, zaburzeń pamięci, zawrotów głowy, innych zaburzeń psychiatrycznych, neurologicznych lub zaburzeń ogólnych, zmiany zachowania/ osobowości/ agresji, ataksji, stanu splątania/ dezorientacji, niepokoju/ pobudzenia/ nerwowości, utraty masy ciała, wzrostu masy ciała, przypadkowego zranienia/ urazu, uczucia mrowienia/ zaburzeń czucia, zaburzeń snu, a także innych działań niepożądanych u chorych dorosłych w okresie obserwacji wynoszącym 12 miesięcy (analiza ITT) [oraz wystąpienia pogorszenia napadów padaczkowych (analiza PP)] [1]-[4], a także wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych u pacjentów dorosłych w okresie obserwacji wynoszącym 56 tygodni [31] lub 54-56 tygodnie [32], w tym: wystąpienia senności/ sedacji, zawrotów głowy, bólu głowy, oczopląsu, nudności, świądu, parestezji, zaburzeń cyklu miesięczkowego oraz zaburzeń akomodacji oka [32],
- **brakiem istotnych statystycznie ($p>0,05$) różnic w zakresie ryzyka:** wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych, ciężkich (ang. *serious*) działań niepożądanych, a także działań niepożądanych prawdopodobnie związanych z zastosowanym leczeniem u pacjentów pediatrycznych w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy [5]-[6],
- **brakiem istotnych statystycznie ($p>0,05$) różnic w zakresie ryzyka:** wystąpienia zmęczenia, bólu głowy, wysypki, zawrotów głowy, zwiększenia apetytu, gorączki, zapalenia błony śluzowej nosa, bólu brzucha, infekcji układu oddechowego, zapalenia gardła, wyłysienia, pobudzenia psychomotorycznego oraz sedacji u pacjentów pediatrycznych w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy [5]-[6], a także wystąpienia wysypki alergicznej, zawrotów głowy, nudności i wymiotów u pacjentów pediatrycznych w okresie obserwacji wynoszącym średnio 15,5 miesięcy [7],
- **istotnie statystycznie ($p<0,05$) większym ryzykiem:** wystąpienia nudności oraz podwójnego widzenia u pacjentów dorosłych w okresie obserwacji wynoszącym 12 miesięcy [1]-[4] (analiza ITT i PP).

Przeprowadzona analiza skuteczności klinicznej wykazała, że zastosowanie okskarbazepiny, w porównaniu do walproinianu wiąże się z:

- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie prawdopodobieństwa:** braku napadów padaczkowych u pacjentów pediatrycznych w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy [5]-[6], a także braku napadów padaczkowych u chorych dorosłych w okresie leczenia podtrzymującego trwającego 48 tygodni [33],
- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie** wpływu zastosowanego leczenia na analizowane funkcje poznawcze jak i na stopień inteligencji badanych pacjentów pediatrycznych w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy [5]-[6].

W zakresie oceny profilu bezpieczeństwa, przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie okskarbazepiny, w porównaniu do walproinianu wiąże się z:

- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszym ryzykiem** wyłysienia u pacjentów pediatrycznych w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy [5]-[6] oraz u pacjentów dorosłych w okresie obserwacji wynoszącym 56 tygodni [33], a także wystąpienia zwiększonego apetytu lub drżenia u chorych dorosłych w okresie obserwacji wynoszącym 56 tygodni [33],
- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie ryzyka:** wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych, ciężkich (ang. *serious*) działań niepożądanych, działań niepożądanych prawdopodobnie związanych z zastosowanym leczeniem oraz wystąpienia: zmęczenia, bólu głowy, wysypki, zawrotów głowy, zwiększenia apetytu, gorączki, zapalenia błony śluzowej nosa, bólu brzucha, infekcji układu oddechowego, zapalenia gardła, pobudzenia psychomotorycznego oraz sedacji u pacjentów pediatrycznych w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy [5]-[6], a także wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych, w tym: senności, wzrostu masy ciała, zmęczenia, bólu głowy, zawrotów głowy, nudności, bólu brzucha, upośledzenia koncentracji oraz biegunki u chorych dorosłych w okresie obserwacji wynoszącym 56 tygodni [33],
- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie ryzyka** wycofania z dalszego udziału w badaniu z powodu jakichkolwiek działań niepożądanych u chorych dorosłych w okresie obserwacji wynoszącym 56 tygodni [33],
- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie prawdopodobieństwa** doskonałej lub dobrej tolerancji zastosowanego leczenia (w ocenie pacjentów oraz lekarzy) u pacjentów dorosłych w okresie obserwacji wynoszącym 56 tygodni [33].

Przeprowadzona analiza skuteczności klinicznej wykazała, że zastosowanie okskarbazepiny, w porównaniu do lewetyracetamu wiąże się z:

- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie prawdopodobieństwa:** braku napadów padaczkowych u pacjentów pediatrycznych w okresie obserwacji wynoszącym 18 miesięcy [8] oraz 24 miesiące [9], a także 75%, 50% oraz $< 25\%$ redukcji częstości napadów padaczkowych u pacjentów pediatrycznych w okresie obserwacji wynoszącym 24 miesiące [9].

W odniesieniu do oceny profilu bezpieczeństwa, przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie okskarbazepiny, w porównaniu do lewetyracetamu wiąże się z:

- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie ryzyka** wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych u pacjentów pediatrycznych w okresie obserwacji wynoszącym 18 miesięcy [8] oraz 24 miesiące [9].

Badania o niższej wiarygodności:

Dodatkowa analiza przeprowadzona w oparciu o wyniki badań prospektywnych [10], [11], [12], [13], [14], [15], [16], [17], [18]-[19], [25], jak i badań retrospektywnych [20], [22], [23], [24], [26], [27] potwierdziła skuteczność kliniczną oraz dobry profil bezpieczeństwa okskarbazepiny stosowanej w leczeniu napadów padaczkowych częściowych w zróżnicowanej populacji pacjentów, zarówno w przypadku monoterapii I rzutu, monoterapii II rzutu, jak i terapii wspomagającej typu *add-on*.

Okskarbazepina (Oxepilax®) w leczeniu napadów padaczkowych częściowych z towarzyszącymi lub nie – wtórnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi u dorosłych i dzieci w wieku 6 lat i starszych. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa:

Wyniki raportowane w badaniach RCT [31], [32], [33], [34], [35], [36] (niepełniających kryteriów włączenia do analizy skuteczności klinicznej), jak i obserwacje z badań obserwacyjnych/ postmarketingowych [37], [38], [39], [40], [41] oraz wyniki 7 innych, nierandomizowanych badań klinicznych [42], [43], [44], [45], [46], [47], [48] potwierdzają dobry i przewidywalny profil bezpieczeństwa analizowanego preparatu u chorych z rozpoznaniem padaczki, zarówno częściowej, jak i pierwotnie uogólnionej, a korzyści kliniczne związane z zastosowaną terapią wydają się znacznie przewyższać ryzyko wystąpienia określonych działań niepożądanych.

Opracowania (badania) wtórne:

Wnioski Autorów opracowań (badań) wtórnych [51], [52], [53], [54], [55] są zbieżne z wynikami uzyskanymi w niniejszej analizie klinicznej ponieważ uwzględnione opracowania wtórne opierają się wyłącznie na pierwotnych badaniach klinicznych, które zostały uprzednio włączone i przedstawione w ramach bieżącej analizy.

Wnioski z analizy klinicznej:

Na podstawie wyników badań RCT o najwyższym stopniu wiarygodności, jak i w oparciu o wyniki szeregu badań obserwacyjnych oraz postmarketingowych można wnioskować, że okskarbazepina jest lekiem przeciwpadaczkowym nowej generacji o udokumentowanej skuteczności klinicznej w leczeniu napadów padaczkowych częściowych u dzieci i dorosłych, zarówno w ramach monoterapii I rzutu, jak i po wcześniejszym stosowaniu innych leków przeciwpadaczkowych. Efekty kliniczne wykazywane przez okskarbazepinę w analizowanym wskazaniu są zbliżone do efektów leczenia karbamazepiną, walproinianem sodu oraz lewetyracetamem. Analizowany preparat cechuje się dobrym, akceptowalnym i przewidywalnym profilem bezpieczeństwa wykazywanym we wszystkich grupach wiekowych pacjentów. Ponadto, wykazano, że tolerancja okskarbazepiny, walproinianu oraz lewetyractamu jest porównywalna, podczas gdy właściwości farmakokinetyczne leku predysponują okskarbazepinę do korzystniejszego profilu bezpieczeństwa względem karbamazepiny. Wnioskowanie odnośnie efektów klinicznych okskarbazepiny stosowanej jako lek dodany (terapia *add-on*) jest utrudnione ze względu na brak wiarygodnych badań, a zidentyfikowane próby kliniczne ograniczają się do leczenia padaczki lekoopornej.

1. CEL PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

Celem niniejszej analizy klinicznej jest ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Oxepilax® (okskarbazepina, tabletki, 300 mg, 600 mg) w leczeniu napadów padaczkowych częściowych z towarzyszącymi lub nie – wtórnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi u dorosłych i dzieci w wieku 6 lat i starszych.

W ramach analizy oceniane będą efekty kliniczne zastosowania okskarbazepiny w monoterapii lub jako terapii wspomagającej u chorych z rozpoznaniem padaczki częściowej - nie lekoopornej.

2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

2.1. SPOSÓB PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

Analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz w oparciu o „Wytyczne Przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych” opublikowane na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) w kwietniu 2009 roku [92], jak również w oparciu o wytyczne opracowane przez *Cochrane Collaboration* – „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, wersja 5.1.0*” z marca 2011 roku [93] oraz rozporządzenie Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 roku [94]. Problem zdrowotny, aktualną praktykę kliniczną, zalecenia i standardy postępowania klinicznego, zestawienie analizowanych punktów końcowych opisano w Analizie problemu decyzyjnego opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. komandytowa z siedzibą w Krakowie [95].

Schemat przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej analizowanego produktu leczniczego polega na:

- zdefiniowaniu elementów pytania klinicznego, zgodnie ze schematem PICO, odnoszącym się do populacji pacjentów (P), zastosowanej interwencji wnioskowanej (I), komparatora/ technologii opcjonalnej, poszukiwanych punktów końcowych – wyników zdrowotnych (O),
- opracowaniu strategii wyszukiwania doniesień naukowych (korygowaną metodą iteracyjną) w bazach informacji medycznych w odniesieniu do: opracowań (badań) wtórnych, badań pierwotnych, badań o niższej wiarygodności, z uwzględnieniem słów kluczowych według schematu PICOS (populacja (P), interwencja wnioskowana (I), komparator/ technologia opcjonalna, wyniki zdrowotne (O), badania (S)),
- przeszukaniu najważniejszych baz danych medycznych oraz światowych rejestrów badań klinicznych w poszukiwaniu opracowań (badań) wtórnych, badań pierwotnych oraz badań o niższej wiarygodności (dokonane niezależnie, przez co najmniej dwie osoby),
- przeprowadzeniu selekcji odnalezionych doniesień, w pierwszej kolejności na podstawie tytułów i streszczeń, eliminacji powtórzeń, wstępnej selekcji publikacji na podstawie abstraktów

oraz selekcji publikacji z wykorzystaniem pełnych tekstów (dokonane niezależnie przez co najmniej dwie osoby),

- ocenie wiarygodności badań włączonych do analizy (dokonane niezależnie przez co najmniej dwie osoby),
- ekstrakcji danych zawartych w doniesieniach naukowych,
- analizie i interpretacji wyników badań klinicznych włączonych do analizy,
- interpretacji wyników uzyskanych poprzez analizę porównawczą,
- dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa w oparciu o wyniki inne niż pochodzące z badań prowadzonych w warunkach klinicznych,
- przedstawieniu wyników z gradacją dowodów w skali GRADE,
- przedstawieniu dyskusji wraz z ograniczeniami wynikającymi z przeprowadzenia analizy,
- opracowaniu wniosków końcowych i streszczenia analizy (kluczowych informacji z analizy klinicznej oraz streszczenia).

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

2.2. METODY WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

Zgodnie z zaleceniami zawartymi w Wytycznych Oceny Technologii Medycznych [92] w pierwszej kolejności zidentyfikowano opracowania (badania) wtórne, tj. niezależne przeglądy systematyczne, meta-analizy oraz opracowania HTA dotyczące analizowanego problemu zdrowotnego.

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

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

- *Medline* – dostęp przez *PubMed*,
- *Embase*®,

- *Cochrane Library*,
- *Centre for Reviews and Dissemination (CRD)*,
- *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)*,
- *International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA)*,
- *European Medicines Agency (EMA)*,
- *Health Canada*.

Hasła, kwerendy, strategię wyszukiwania oraz wyniki zaprezentowano w Aneksie do niniejszego opracowania. W momencie odnalezienia wiarygodnych opracowań (badań) wtórnych, w których uwzględniono poszukiwaną populację, wnioskowaną interwencję oraz punkty końcowe, brano pod uwagę pierwotne badania kliniczne włączone do tych opracowań (badań) wtórnych. Wyszukiwanie opracowań (badań) wtórnych przeprowadzono w bazach: *PubMed*, *Cochrane Library*, *Embase* oraz w innych bazach w dniach 06.11.2014–05.05.2015 roku (data ostatniego wyszukiwania: 05.05.2015). Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

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

2.3. METODY WYSZUKIWANIA PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH

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

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

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

Okskarbazepina (Oxepilax®) w leczeniu napadów padaczkowych częściowych z towarzyszącymi lub nie – wtórnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi u dorosłych i dzieci w wieku 6 lat i starszych. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



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

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

- *Medline* – dostęp przez *Pubmed*,
- *Embase*®,
- *Cochrane Library*,

oraz medycznych serwisów internetowych, m.in. Polskiego Towarzystwa Epileptologii (www.epilepsy.org.pl), jak i Międzynarodowej Ligi Przeciwpadaczkowej (*International League Against Epilepsy*; ILAE; www.ilae.org) w celu odnalezienia doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych.

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

Odnalezione pierwotne badania kliniczne oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności (czyli zgodności z zasadami prawidłowego przeprowadzania badań klinicznych).

Hasła, kwerendy, strategie wyszukiwania oraz wyniki przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania. Wyszukiwanie pierwotnych badań klinicznych przeprowadzono w bazach: *PubMed*, *Cochrane Library*, *Embase* oraz w innych bazach w dniach 06.11.2014-05.05.2015 roku (data ostatniego wyszukiwania: 05.05.2015). Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

2.4. KRYTERIA WŁĄCZENIA BADAŃ W RAMACH PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO

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

- (P) populację pacjentów (ang. *population*) – stanowią dorosłych i dzieci w wieku 6 lat i starsze z rozpoznaniem napadów padaczkowych częściowych z towarzyszącymi lub nie – wtórnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi, z wykluczeniem padaczki lekoopornej.
- (I) interwencję wnioskowaną (ang. *intervention*) – stanowi podawanie produktu leczniczego

- Oxepilax® (okskarbazepina) w monoterapii lub leczeniu wspomagającym (terapia *add-on*),
- komparator/ technologię opcjonalną (ang. *comparison*) – karbamazepina, walproinian sodu/ kwas walproinowy + waproinian sodu, lewetyracetam,
 - (O) punkty końcowe – wyniki (ang. *outcomes*) – efekty terapeutyczne: skuteczność kliniczna (mierzona: czasem do niepowodzenia leczenia tj. czasem od randomizacji do zaprzestania stosowania badanego preparatu ze względu na brak skuteczności lub/i wystąpienie nieakceptowalnych działań niepożądanych lub konieczność włączenia innych leków przeciwpadaczkowych; uzyskaniem 12- lub 24-miesięcznej remisji napadów padaczkowych; czasem do osiągnięcia 12- lub 24-miesięcznej remisji napadów padaczkowych; brakiem napadów padaczkowych w określonym okresie obserwacji; redukcją częstości napadów padaczkowych; czasem do wystąpienia pierwszego napadu padaczkowego; ryzykiem zgonu; rezygnacją z udziału w badaniu z powodu niepowodzenia leczenia, rezygnacją z udziału w badaniu z innych przyczyn, zmianą jakości życia, zmianą zdolności poznawczych i motorycznych, zmianą stanu emocjonalnego), oraz profil bezpieczeństwa (mierzony ryzykiem wystąpienia: poszczególnych działań niepożądanych, ciężkich działań niepożądanych [związanych lub niezwiązanych z zastosowanym leczeniem], rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych, zgonu z powodu działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem),
 - (S) rodzaj badań klinicznych (ang. *study*) – randomizowane i nierandomizowane badania kliniczne dla oceny skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanej terapii oraz badania o niższej wiarygodności.

Kryteria przyjęte w celu wyszukania badań klinicznych do niniejszego opracowania:

- badania w języku: angielskim, francuskim, niemieckim oraz polskim,
- wyłącznie badania kliniczne z udziałem ludzi,
- badania, w których populację docelową stanowili: dorośli i dzieci w wieku 6 lat i starsze z rozpoznaniem napadów padaczkowych częściowych z towarzyszącymi lub nie – wtórnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi (nie uwzględniono padaczki lekoopornej).
- badania oceniające skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania okskarbazepiny (produkt leczniczy Oxepilax®),
- randomizowane badania kliniczne, a w przypadku braku takich badań dla danej populacji, również badania o niższej wiarygodności,
- ocena wiarygodności (poprawności metodologicznej) wyselekcjonowanych, randomizowanych badań klinicznych wynosiła co najmniej 2 punkty w skali *Jadad*.

2.5. OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA

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

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

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

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

2.6. SELEKCJA INFORMACJI

Poszukiwane w toku analizy klinicznej dane dotyczyły zarówno efektywności eksperymentalnej (ang. *efficacy*), jak i efektywności praktycznej (ang. *effectiveness*). Wyszukiwanie i selekcja danych odbyła się w oparciu o szczegółowy protokół (por. Aneks do niniejszego opracowania; tabele pomocnicze; formularz ekstrakcji danych), opracowany przed przystąpieniem do tego działania i zawierający określone kryteria włączania badań do analizy oraz kryteria ich wykluczania.

Selekcja źródeł informacji klinicznej została przeprowadzona dwuetapowo w oparciu o kryteria

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

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

Wyselekcjonowane badania kliniczne, spełniające kryteria włączenia, oceniono następnie pod kątem wiarygodności oraz ich przydatności do analizy.

2.7. METODY OCENY WIARYGDNOŚCI BADAŃ KLINICZNYCH

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

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

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

Zestawienie badań włączonych do analizy skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanych produktów leczniczych wykonano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych

odnoszących się do terapii proponowanych przez AOTM [92].

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

- zastosowanie randomizacji,
- wykorzystanie właściwej metody randomizacji,
- zastosowanie zamaskowania,
- rodzaj zamaskowania (I, II, III rzędu),
- utratę pacjentów z grupy badanej i kontrolnej [96].

Szczegółowy opis skali *Jadad* przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania. Przyznanie ocenianemu badaniu sumarycznej liczby od 0 do 5 punktów zależy od spełnienia wyżej wymienionych kryteriów.

Skala *Jadad* umożliwia uwzględnienie w ramach oceny wiarygodności: sposobu przeprowadzenia randomizacji, zamaskowania i liczby pacjentów utraconych z obserwacji, a więc podstawowych kryteriów pozwalających na eliminację lub istotne zmniejszenie wpływu potencjalnych czynników zakłócających wyniki badania klinicznego (tj. wiek, płeć, zaawansowanie choroby, schorzenia współistniejące, ocena kliniczna i zachowanie lekarza badającego) na obserwowany związek przyczynowo-skutkowy [96].

Ocenę wiarygodności nierandomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną przeprowadzono w oparciu o skalę NOS (ang. *Newcastle - Ottawa Quality Assessment Scale*), rekomendowaną przez *Cochrane Non-Randomized Studies Methods Working Group* oraz zalecaną przez wytyczne AOTM [92]. Kwestionariusz ten przy użyciu serii pytań pozwala na subiektywną ocenę poziomu wiarygodności badań nierandomizowanych (kohortowych i typu *case-control*). Pytania dotyczące badań o niższej wiarygodności dotyczą wyboru typu badania, możliwości porównania analizowanych grup oraz ich ekspozycji na badany czynnik, jak i dostępnych wyników i ich jakości.

Ocenę siły dowodów klinicznych, w oparciu o wyniki badań włączonych do niniejszej analizy, przeprowadzono również za pomocą skali GRADE (por. Aneks do niniejszego opracowania) [97], [98], [99].

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

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

2.8. METODY EKSTRAKЦИИ DANYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ

Ekstrakcja danych z badania prowadzona była niezależnie przez dwóch analityków (A.M., A.B.) w oparciu o uprzednio przygotowane, jednolite arkusze ekstrakcji danych (por. Aneks do niniejszego opracowania; tabele pomocnicze; formularz ekstrakcji danych).

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

Dane jakościowe:

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

Dane ilościowe:

- dla zmiennych dychotomicznych: liczbę osób, u których wystąpił badany punkt końcowy (n) oraz całkowitą liczebność grupy (N) lub w przypadku braku przedstawienia liczby zdarzeń w grupie określano ją na podstawie wskazanego w badaniu odsetka pacjentów, u których wystąpił,
- dla zmiennych ciągłych: średnią wraz z miarą jej rozrzutu w postaci odchylenia (SD) lub błędu standardowego (SE) lub medianę wraz z miarą jej rozrzutu (zakres) oraz dane dotyczące wielkości zmiany pomiędzy analizowanymi grupami.

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

2.9. SYNTEZA DANYCH

2.9.1. SYNTEZA JAKOŚCIOWA

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

W przypadku dostępnych w badaniach informacji na temat zmiennych dychotomicznych, wyniki przedstawiono w formie: korzyści względnej (ang. *Relative Benefit*, RB) i 95% przedziału ufności (95% CI, ang. *Confidence Interval*) dla pozytywnych punktów końcowych oraz parametru bezwzględnego – NNT (ang. *Number Needed to Treat*; liczba osób, które należy leczyć, aby u jednej uzyskać pozytywny efekt terapeutyczny w określonym czasie) lub NNH (ang. *Number Needed to Harm*; liczba osób, których poddanie określonej technologii wnioskowanej przez określony czas wiąże się z brakiem wystąpienia jednego dodatkowego, korzystnego punktu końcowego) i 95% przedziału ufności oraz wartości p. Dla negatywnych punktów końcowych wyniki przedstawiono za pomocą ryzyka względnego (ang. *Relative Risk*, RR) i 95% przedziału ufności (95% CI, ang. *Confidence Interval*), parametru bezwzględnego – NNT (ang. *Number Needed to Treat*; liczba osób, które należy leczyć, aby uzyskać pozytywny efekt terapeutyczny w określonym czasie obserwacji) lub NNH (ang. *Number Needed to Harm*; liczba osób, u których podanie określonej technologii wnioskowanej wiąże się z wystąpieniem niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie obserwacji) i 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości p [100]. W przypadku, gdy w jednej grupie terapeutycznej nie odnotowano wystąpienia danego dychotomicznego punktu końcowego, wyniki przedstawiono za pomocą ilorazu szans (ang. *Odds Ratio*, OR) obliczanego metodą Peto. Wyniki dla zmiennych typu czas do wystąpienia (ang. *Time to Event*) przedstawiano w formie wartości hazardu względnego (ang. *Hazard Ratio*; HR) wraz z podaniem 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości p. Wyniki dla zmiennych ciągłych przedstawiano w formie wartości średniej i błędu standardowego/ odchylenia standardowego, a porównania pomiędzy grupami dokonywano za pomocą wartości średniej ważonej różnicy (ang. *Weighted Mean Difference*, WMD) z 95% przedziałem ufności (95% CI) oraz wartości p.

We wszystkich przypadkach (jeżeli było to możliwe) wyniki przedstawiono z 95% przedziałami ufności (95% CI). Za poziom wyznaczający istotność statystyczną przyjęto $p < 0,05$ (wartość p dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami $< 0,05$).

Jeżeli było to możliwe, dokonywano obliczeń dotyczących wartości RB/RR/Peto OR oraz wartości p; jeżeli nie można było obliczyć jednej lub więcej wartości, wtedy wyszukiwano odpowiednie wartości w artykułach referencyjnych. Wyniki porównania w przypadku punktów końcowych dychotomicznych

przedstawiano w postaci parametrów względnych (RB/RR/Peto OR) oraz w postaci parametrów bezwzględnych (NNT/NNH). Należy dodać, iż na podstawie parametru NNT/NNH wnioskowano o istotności klinicznej wyniku. Parametr NNT/NNH obliczano jedynie wówczas, gdy wartości p dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami była istotna statystycznie ($p < 0,05$).

2.9.2. SYNTEZA ILOŚCIOWA (W TYM META-ANALIZA)

Próbie agregacji wyników przeprowadzono dla tych prób klinicznych, które charakteryzowały się:

- podobnym poziomem wiarygodności badań klinicznych,
- zbliżoną charakterystyką analizowanych populacji,
- zastosowaniem analogicznej procedury medycznej, tego samego lub bardzo zbliżonego schematu podawania oraz dawkowania analizowanych preparatów, zbliżonego okresu badania klinicznego,
- analizą tych samych punktów końcowych badania klinicznego w porównywalnym okresie obserwacji.

W ramach opracowania przeprowadzono ocenę heterogeniczności klinicznej i metodologicznej badań włączonych do poszczególnych analiz, jednakże ze względu na zidentyfikowane różnice w obrębie włączonych badań, odstąpiono od przeprowadzenia meta-analazy.

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

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych:

- MS Excel 2007,
- StatsDirect®.

3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO – NA PODSTAWIE SCHEMATU PICO

Szczegółowe omówienie analizowanego problemu decyzyjnego (leczenie pacjentów z napadami padaczkowymi częściowymi z towarzyszącymi lub nie – wtórnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi), pod względem informacji z zakresu: etiologii, klasyfikacji, czynników ryzyka, diagnostyki, epidemiologii, wytycznych praktyki klinicznej w zakresie postępowania terapeutycznego, opisu aspektów kosztowo-refundacyjnych dotyczących interwencji wnioskowanej znajdują się w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. komandytowa w Krakowie [95].

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

(P) Populację pacjentów (ang. *population*) w stanie klinicznym wskazanym we wniosku stanowią dorośli i dzieci w wieku 6 lat i starsze z napadami padaczkowymi częściowymi z towarzyszącymi lub nie – wtórnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi (z wykluczeniem padaczki lekoopornej).

(I) Interwencję wnioskowaną (ang. *intervention*) stanowi podanie okskarbazepiny (produkt leczniczy Oxepilax®, tabletki, 300 mg, 600 mg) w monoterapii lub leczeniu wspomagającym (terapia *add-on*).

(C) Komparator (ang. *comparison*) – technologię opcjonalną stanowi podanie karbamazepiny, lewetyracetamu, walproinianu sodu lub kwasu walproinowy w połączeniu z waproinianem sodu. Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatora zamieszczono w Analizie problemu decyzyjnego opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. komandytowa w Krakowie [95].

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

- skuteczność kliniczna:
 - czas do niepowodzenia leczenia tj. czas od randomizacji do zaprzestania stosowania badanego preparatu ze względu na brak skuteczności (nieodpowiednia kontrola napadów padaczkowych, ang. *inadequate seizure control*; ISC) lub/i wystąpienie nieakceptowalnych działań niepożądanych (ang. *unacceptable adverse events*; UAE) lub łącznie (ISC + UAE) lub konieczność włączenia innych leków przeciwpadaczkowych,
 - uzyskanie 12- lub 24-miesięcznej remisji napadów padaczkowych,
 - czas do osiągnięcia 12- lub 24-miesięcznej remisji napadów padaczkowych,
 - brak napadów padaczkowych w określonym okresie obserwacji,
 - redukcja częstości napadów padaczkowych,

- czas do wystąpienia pierwszego napadu padaczkowego,
- ryzyko zgonu (w tym ryzyko wystąpienia nagłego zgonu z powodu padaczki - ang. *Sudden Unexpected Death in Epilepsy*, SUDEP),
- rezygnacja z udziału w badaniu z powodu niepowodzenia leczenia tj. braku skuteczności leczenia (ISC) lub/i wystąpienia nieakceptowalnych działań niepożądanych (UAE),
- rezygnacja z udziału w badaniu z innych przyczyn,
- ukończenie udziału w badaniu [wskaźnik retencji],
- zmiany jakości życia oceniane według kwestionariusza NEWQOL,
- zmiany zdolności poznawczych i psychomotorycznych,
- zmiany stanu emocjonalnego,
- profil bezpieczeństwa – ryzyko wystąpienia:
 - poszczególnych [ogółem, ciężkich, poważnych] działań niepożądanych [związanych lub niezwiązanych z zastosowanym leczeniem],
 - rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych,
 - zgonu z powodu działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem.

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

4. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

4.1. WSTĘP

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

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

4.2. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych odnaleziono: 2 randomizowane badania kliniczne bezpośrednio porównujące skuteczność kliniczną oraz bezpieczeństwo stosowania okskarbazepiny względem karbamazepiny w leczeniu napadów padaczkowych częściowych, opisane w publikacjach pełnotekstowych [1]-[4], [5]-[6], a także 1 randomizowane badanie kliniczne bezpośrednio porównujące bezpieczeństwo stosowania okskarbazepiny względem karbamazepiny w analizowanym wskazaniu dostępne tylko w postaci abstraktu konferencyjnego [7]; 1 randomizowane badanie kliniczne bezpośrednio porównujące efekty kliniczne zastosowania okskarbazepiny względem walproinianu sodu w leczeniu napadów padaczkowych częściowych, opisane w publikacjach pełnotekstowych [5]-[6], a także 1 randomizowane badanie kliniczne opisane w publikacji pełnotekstowej [8] oraz 1 kontrolowane badanie kliniczne dostępne tylko w postaci abstraktu konferencyjnego [9], w których bezpośrednio porównywano skuteczność kliniczną oraz bezpieczeństwo stosowania okskarbazepiny względem lewetyracetamu w leczeniu napadów padaczkowych częściowych.

Okskarbazepina oraz interwencje alternatywne oceniane w wyżej wymienionych badaniach klinicznych stosowane były w ramach monoterapii I rzutu.

Ponadto, w ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa stosowania okskarbazepiny uwzględniono 2 randomizowane badania kliniczne bezpośrednio porównujące okskarbazepinę z karbamazepiną [31] (monoterapia I rzutu), [32] (monoterapia II rzutu) oraz 1 randomizowane badanie bezpośrednio porównujące efekty kliniczne okskarbazepiny względem walproinianu sodu [33] (monoterapia I rzutu). Badania te nie zostały włączone do właściwej analizy skuteczności klinicznej okskarbazepiny ponieważ uwzględniały pacjentów nie tylko padaczką częściową, ale także chorych z napadami padaczkowymi pierwotnie uogólnionymi (wyniki przedstawione zostały łącznie).

W rozdziale poświęconym dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa okskarbazepiny opisano także wyniki 2 randomizowanych badań klinicznych, w których okskarbazepina podawana była w obu analizowanych grupach pacjentów z napadami padaczkowymi częściowymi w ramach monoterapii II rzutu po konwersji z wcześniejszej, niedostatecznie skutecznej monoterapii karbamazepiną [34], [35] oraz wyniki 1 randomizowanego badania klinicznego dostępnego w postaci abstraktu, w którym porównywano okskarbazepinę i placebo w monoterapii I rzutu u dzieci z padaczką częściową [36].

Zidentyfikowano ponadto: 8 prospektywnych badań klinicznych bez grupy kontrolnej dotyczących zastosowania okskarbazepiny w monoterapii I rzutu u chorych z nowo zdiagnozowaną padaczką częściową [10], [11], [12], [13], [14], [15], [16], [17]; 1 prospektywne [18]-[19] oraz 5 retrospektywnych badań klinicznych bez grupy kontrolnej [20], [21], [22], [23], [24] dotyczących zastosowania okskarbazepiny w monoterapii I rzutu lub w II rzucie leczenia (po konwersji z

wcześniejszej monoterapii innym lekiem przeciwpadaczkowym), 1 prospektywne badanie kliniczne z kohortą kontrolną dotyczące zastosowania okskarbazepiny w ramach terapii wspomagającej (ang. *add-on*) u chorych z napadami padaczkowymi częściowymi [25], a także 2 retrospektywne badania kohortowe oceniające częstość niepowodzenia monoterapii I rzutu za pomocą okskarbazepiny, lewetyracetamu lub walproinianu w populacji pediatrycznej [26], [27] oraz 1 retrospektywne badanie kohortowe oceniające efekty kliniczne stosowania okskarbazepiny, karbamazepiny, lewetyracetamu lub walproinianu w populacji pacjentów starszych [28].

Należy zaznaczyć, że w badaniach [16], [21], [22], [23], [26], [28] uwzględniono także pewien odsetek pacjentów z napadami padaczkowymi pierwotnie uogólnionymi. W badaniu [13] i [26] również uwzględniono chorych z padaczką pierwotnie uogólnioną, a dodatkowo w badaniu [12] – chorych z padaczką częściową lekooporną, niemniej wyniki dla obu subpopulacji zostały przedstawione oddzielnie.

Dodatkowo, poza wymienionymi już badaniami RCT ([31], [32], [33], [34], [35], [36]), w ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa stosowania okskarbazepiny uwzględniono raporty opracowane przez EMA (ChPL [29]) oraz FDA [30], a także 5 retrospektywnych badań obserwacyjnych [37], [38], [39], [40], [41] oraz 7 innych, nierandomizowanych badań klinicznych [42], [43], [44], [45], [46], [47], [48] dotyczących oceny bezpieczeństwa stosowania okskarbazepiny w populacji chorych z rozpoznaniem padaczki częściowej z towarzyszącymi lub nie, napadami wtórnie uogólnionymi lub rozpoznaniem padaczki pierwotnie uogólnionej.

W niniejszej analizie uwzględnione zostały również opracowania (badania) wtórne będące przeglądami systematycznymi z meta-analizą [51] oraz bez meta-analzy [55], a także 3 opracowania przeglądowe bez meta-analzy [52], [53], [54] dotyczące zastosowania okskarbazepiny w leczeniu padaczki. Dodatkowo, na stronie rejestru badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov) zidentyfikowano 2 badania nieopublikowane, dotyczące oceny efektów klinicznych okskarbazepiny w porównaniu do lewetyracetamu u chorych z rozpoznaniem padaczki częściowej [49] (badanie RCT zakończone, którego wyniki nie zostały jeszcze opublikowane), [50] (badanie RCT z trwającą aktualnie rekrutacją pacjentów).

W tabeli poniżej przedstawiono poszczególne rodzaje publikacji włączonych do niniejszego opracowania. Z kolei w Aneksie do niniejszego opracowania przedstawiono diagramy szczegółowo opisujące proces wyszukiwania i selekcji opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych (diagramy PRISMA).

Okskarbazepina (Oxepilax®) w leczeniu napadów padaczkowych częściowych z towarzyszącymi lub nie – wtórnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi u dorosłych i dzieci w wieku 6 lat i starszych. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Tabela 1. Zestawienie publikacji wykorzystanych w ramach analizy klinicznej [badania pierwotne, badania o niższej wiarygodności, opracowania (badania) wtórne, dodatkowe publikacje oceniające bezpieczeństwo] dotyczących stosowania okskarbazepiny (produkt leczniczy Oxepilax®) w leczeniu napadów padaczkowych częściowych z towarzyszącymi lub nie, napadami wtórnie uogólnionymi u chorych w wieku ≥6 lat.

Populacja	Rodzaj badania/ publikacji	Porównanie	Rodzaj porównania	Referencja
Randomizowane badania kliniczne				
monoterapia I rzutu	Randomizowane badania kliniczne bez zamaskowania	okskarbazepina vs karbamazepina	bezpośrednie	[1]-[4], [5]-[6], [7]
	Randomizowane badania kliniczne bez zamaskowania	okskarbazepina vs walproinian sodu	bezpośrednie	[5]-[6]
	Randomizowane badania kliniczne bez zamaskowania	okskarbazepina vs lewetyracetam	bezpośrednie	[8], CT [9]
Populacja	Rodzaj badania/ publikacji		Referencja	
Badania nierandomizowane lub/ i badania o niższej wiarygodności				
monoterapia I rzutu w nowo rozpoznanej padaczce	Prospektywne badania kliniczne bez grupy kontrolnej	okskarbazepina	[10], [11], [12], [13], [14], [15], [16], [17]	
monoterapia II rzutu			[18]-[19]	
monoterapia I rzutu lub terapia II rzutu	Badania retrospektywne bez grupy kontrolnej	okskarbazepina	[20], [21], [22], [23], [24]	
terapia skojarzona typu <i>add-on</i>	Badanie prospektywne z równoczesną kohortą kontrolną	okskarbazepina + AED vs AED	[25]	
monoterapia I rzutu	Badania retrospektywne z kohortą kontrolną	okskarbazepina vs lewetyracetam vs walproinian vs karbamazepina	[26], [27], [28]	
Badania nieopublikowane				
monoterapia lub terapia skojarzona	badania RCT oraz non-RCT uwzględnione w rejestrze badań klinicznych; www.clinical.trial.gov	okskarbazepina	[49], [50]	
	Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa			
	Randomizowane badanie kliniczne z podwójnym zamaskowaniem	okskarbazepina vs karbamazepina	[31], [32]	
	Randomizowane badanie kliniczne z podwójnym zamaskowaniem	okskarbazepina vs walproinian sodu	[33]	
	Randomizowane badanie kliniczne z podwójnym zamaskowaniem	okskarbazepina w obu grupach	[34], [35]	
	Randomizowane badanie kliniczne z podwójnym zamaskowaniem	okskarbazepina vs placebo	[36]	
	Badania obserwacyjne, retrospektywne	okskarbazepina	[37], [38], [39], [40], [41]	
	Inne nierandomizowane badania kliniczne		[42], [43], [44], [45], [46], [47], [48]	
	Opracowania <i>European Medicines Agency, Food and Drug Administration</i>	okskarbazepina	[29] (EMA; ChPL), [30] (FDA)	
	Opracowania (badania) wtórne			
	Przegląd systematyczny z meta-analizą	okskarbazepina	[51]	
	Przegląd systematyczny bez meta-analizy		[55]	
	Opracowania przeglądowe		[52], [53], [54]	

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego. EMA – europejska agencja *European Medicines Agency*. FDA – amerykańska agencja *Food and Drug Administration*.

5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ OKSKARBAZEPINY (PRODUKT LECZNICZY OXEPILAX®) W LECZENIU NAPADÓW PADACZKOWYCH CZĘŚCIOWYCH Z TOWARZYSZĄCYMI LUB NIE - WTÓRNICIE UOGÓLNIIONYMI NAPADAMI TONICZNO-KLONICZNYMI

W wyniku przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano randomizowane, kontrolowane badania kliniczne, w ramach których analizowano skuteczność kliniczną oraz bezpieczeństwo stosowania okskarbazepiny w bezpośrednim porównaniu z karbamazepiną, walproinianem sodu lub lewetyracetamem w leczeniu napadów padaczkowych częściowych z towarzyszącymi lub nie, napadami wtórnice uogólnionymi. W niniejszej analizie nie uwzględniono pacjentów z rozpoznaniem padaczki lekoopornej.

5.1. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ OKSKARBAZEPINY (PRODUKT LECZNICZY OXEPILAX®) W PORÓWNANIU DO KARBAMAZEPINY W LECZENIU NAPADÓW PADACZKOWYCH CZĘŚCIOWYCH Z TOWARZYSZĄCYMI LUB NIE - WTÓRNICIE UOGÓLNIIONYMI NAPADAMI TONICZNO-KLONICZNYMI

Analizę skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa stosowania okskarbazepiny w bezpośrednim porównaniu do karbamazepiny w leczeniu napadów padaczkowych częściowych z towarzyszącymi lub nie, napadami wtórnice uogólnionymi oparto na wynikach 2 randomizowanych, otwartych badań klinicznych przedstawionych w postaci pełnotekstowych publikacji [1]-[4], [5]-[6].

Dodatkowo, w analizie profilu bezpieczeństwa porównywanych leków wykorzystano także dane z randomizowanego badania klinicznego dostępnego wyłącznie w postaci abstraktu konferencyjnego [7] (dane z zakresu oceny skuteczności klinicznej przeprowadzonej w ww. badaniu są niedostępne).

Do dużego badania klinicznego o akronimie SANAD [1]-[4] włączono dorosłych i dzieci w wieku powyżej 5. roku życia z rozpoznaniem padaczki częściowej. Średnia wieku w grupie badanej oraz kontrolnej wynosiła odpowiednio: 40,1 oraz 39,2 lata. Porównywane preparaty stosowano w ramach monoterapii. Ponad 80% pacjentów nie było wcześniej poddanych żadnemu leczeniu, a w przybliżeniu u 14-18% chorych stosowano uprzednio monoterapię za pomocą innych leków przeciwpadaczkowych. W publikacjach referencyjnych [1], [2], [3], [4] nie przedstawiono dokładnych informacji odnośnie podawanych dawek leków, podkreślono jedynie, że sposób dawkowania okskarbazepiny i karbamazepiny był ustalany przez lekarzy w oparciu o obowiązujące wytyczne i normy praktyki klinicznej. Okres obserwacji w badaniu nie został dokładnie zdefiniowany, był jednak długotrwały.

Do badania klinicznego Donati i wsp. [5]-[6] włączono dzieci oraz młodzież w wieku od 6 do <17 lat z nowo rozpoznaną, wcześniej nieleczoną padaczką częściową. Porównywane preparaty stosowano w ramach monoterapii. Średnia dawka okskarbazepiny stosowana w czasie 4 ostatnich tygodni przed zakończeniem badania w 6. miesiącu od randomizacji wynosiła $19,6 \pm 6,4$ mg/kg masy ciała na dobę, a w przypadku karbamazepiny – $14,4 \pm 3,6$ mg/kg masy ciała na dobę. Okres leczenia/obserwacji wynosił 6 miesięcy.

Do badania opisanego w abstrakcie [7] włączono dzieci w wieku do 15. roku życia z częściowymi napadami padaczkowymi. Docelowe dawki okskarbazepiny oraz karbamazepiny wynosiły odpowiednio: 30 mg/kg masy ciała oraz 20 mg/kg masy ciała na dobę. Średni okres obserwacji wynosił 15,6 oraz 15,4 miesiące, odpowiednio w grupie badanej oraz grupie kontrolnej.

Zastosowane w badaniach dawki i sposób podania okskarbazepiny oraz karbamazepiny były zgodne z obowiązującymi zaleceniami i wytycznymi postępowania terapeutycznego w analizowanym wskazaniu [95].

Ze względu na różnice dotyczące populacji włączonej do badań, przede wszystkim w odniesieniu do wieku pacjentów, a także z powodu zastosowania różnego schematu dawkowania okskarbazepiny lub karbamazepiny, różnych okresów leczenia/ obserwacji, analizowania odmiennie zdefiniowanych punktów końcowych, jak i braku wielu informacji dotyczących metod przeprowadzenia badania [7], wykonanie meta-analizy wyników raportowanych w ramach ww. badań klinicznych było przeciwwskazane. W związku z tym, wyniki analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa stosowania okskarbazepiny względem karbamazepiny w analizowanym wskazaniu klinicznym przedstawiono w oparciu o odrębne wyniki poszczególnych badań RCT.

5.1.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ OKSKARBAZEPINY (PRODUKT LECZNICZY OXEPILAX®) W BEZPOŚREDNIM PORÓWNANIU DO KARBAMAZEPINY

Badanie RCT o akronimie SANAD; Marson i wsp., 2007 [1]-[4]

W badaniu analizowano dwa pierwszorzędowe punkty końcowe:

1. czas do niepowodzenia leczenia tj. czas od randomizacji do zaprzestania stosowania badanego preparatu ze względu na brak skuteczności (nieodpowiednia kontrola napadów padaczkowych, ang. *inadequate seizure control*; ISC) lub wystąpienie nieakceptowalnych działań niepożądanych (ang. *unacceptable adverse events*; UAE) lub łącznie (ISC + UAE) lub konieczność włączenia innych leków przeciwpadaczkowych,
2. czas od randomizacji do uzyskania remisji napadów padaczkowych trwającej 12 miesięcy.

Do drugorzędowych punktów końcowych poddanych ocenie w badaniu należały: czas do uzyskania 24-miesięcznej remisji napadów padaczkowych, czas od randomizacji do wystąpienia pierwszego napadu padaczkowego, częstość występowania klinicznie istotnych działań niepożądanych oraz ocena jakości życia.

Ponieważ okskarbazepina została dołączona do badania już po pewnym czasie od jego rozpoczęcia, w ramach oceny skuteczności klinicznej okskarbazepiny względem karbamazepiny uwzględniono tylko dane dotyczące pacjentów rekrutowanych do udziału w badaniu po 1 czerwca 2001 roku (pierwsi chorzy zostali poddani randomizacji 1 grudnia 1999 roku).

Tabela 2. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) okskarbazepiny względem karbamazepiny; wycofanie pacjentów z okresu obserwacji (zakończenie dalszego udziału w badaniu) z jakichkolwiek przyczyn (ITT); dane z referencji [2].

Punkt końcowy <u>Wycofanie z okresu obserwacji</u>	Grupa badana okskarbazepina N=210	Grupa kontrolna karmamazepina N=378	RR/ Peto OR [95% CI]*	Wartość p*
Wycofanie zgody na udział w badaniu	5 (2,4%)	7 (1,9%)	1,29 [0,43; 3,78]	>0,05
Potwierdzenie braku padaczki	8 (3,8%)	10 (2,6%)	1,44 [0,59; 3,48]	>0,05
Inne przyczyny	0 (0,0%)	1 [^] (0,3%)	0,21 [0,004; 12,615]	>0,05

Grupa badana: okskarbazepina. Grupa kontrolna: karbamazepina. Okres obserwacji: bd. *Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych. [^]zmiana miejsca zamieszkania. Jeśli w jednej grupie terapeutycznej nie odnotowano wystąpienia danego punktu końcowego wyniki przedstawiono za pomocą ilorazu szans obliczanego metodą Peto (Peto OR).

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie okskarbazepiny w porównaniu do karbamazepiny wiąże się z:**

- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie ryzyka wycofania pacjentów z badania:** z jakichkolwiek przyczyn, a także z powodu potwierdzenia braku analizowanej jednostki chorobowej.

Tabela 3. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) okskarbazepiny względem karbamazepiny; wycofanie pacjentów z badania (zakończenie udziału w badaniu) z powodu zdarzeń raportowanych w okresie analizowanym jako „czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia” (ITT); dane z referencji [2].

Punkt końcowy <u>Wycofanie z badania</u>	Grupa badana okskarbazepina N=210	Grupa kontrolna karmamazepina N=378	RR/ Peto OR [95% CI]*	Wartość p*
Nieodpowiednia kontrola napadów (ang. <i>inadequate seizure control</i> ; ISC)	24 (11,4%)	43 (11,4%)	1,00 [0,63; 1,59]	>0,05
Nieakceptowalne działania niepożądane (ang. <i>unacceptable adverse events</i> ; UAE)	49 (23,3%)	102 (27,0%)	0,86 [0,64; 1,16]	>0,05
Nieadekwatna kontrola napadów oraz nieakceptowalna toksyczność (ISC+UAE)	11 (5,2%)	20 (5,3%)	0,99 [0,49; 1,99]	>0,05
Brak stosowania się do zaleceń (ang. <i>non-compliance</i>)	2 (1,0%)	2 (0,5%)	1,80 [0,32; 10,13]	>0,05
Zgon związany z padaczką	1 (0,5%)	0 (0,0%)	16,44 [0,28; 982,83]	>0,05

Okskarbazepina (Oxepilax®) w leczeniu napadów padaczkowych częściowych z towarzyszącymi lub nie – wtórnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi u dorosłych i dzieci w wieku 6 lat i starszych. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Punkt końcowy <u>Wycofanie z badania</u>	Grupa badana okskarbazepina N=210	Grupa kontrolna karbamazepina N=378	RR/ Peto OR [95% CI]*	Wartość p*
Raportowane działania niepożądane	1 (0,5%)	2 (0,5%)	0,90 [0,12; 6,83]	>0,05
Ciąża	1 (0,5%)	0 (0,0%)	16,44 [0,28; 982,83]	>0,05
Decyzja pacjenta o zakończeniu badania	1 (0,5%)	1 (0,3%)	1,80 [0,19; 17,18]	>0,05
Remisja napadów padaczkowych^	2 (1,0%)	7 (1,9%)	RB=0,51 [0,12; 2,15]	>0,05
Całkowita liczba pacjentów wycofanych z udziału w badaniu z powodu zdarzeń związanych z niepowodzeniem leczenia	92 (44%)	177 (47%)	0,96 [0,79; 1,15]	>0,05

Grupa badana: okskarbazepina. Grupa kontrolna: karbamazepina. Okres obserwacji: bd. *Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych. ^czas trwania remisji krótszy od 12 miesięcy. Jeśli w jednej grupie terapeutycznej nie odnotowano wystąpienia danego punktu końcowego wyniki przedstawiono za pomocą ilorazu szans obliczanego metodą Peto (Peto OR).

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie okskarbazepiny w porównaniu do karbamazepiny wiąże się z:**

- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie ryzyka** wycofania pacjentów z dalszego udziału w badaniu z powodu zdarzeń związanych z niepowodzeniem leczenia (raportowanych w okresie analizowanym jako czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia), w tym wycofania z badania z powodu: nieadekwatnej kontroli napadów padaczkowych, wystąpienia nieakceptowalnych działań niepożądanych, braku stosowania się do zaleceń lekarskich (*non-compliance*), wystąpienia zgonu związanego z padaczką, wystąpienia określonych działań niepożądanych, zajścia w ciążę, a także samodzielnej decyzji pacjenta o zakończeniu udziału w badaniu,
- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie prawdopodobieństwa** wycofania pacjentów z badania z powodu remisji choroby trwającej krócej niż 12 miesięcy.

Tabela 4. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) okskarbazepiny względem karbamazepiny; wycofanie pacjentów z badania (zakończenie udziału w badaniu) z powodu zdarzeń raportowanych w momencie zakończenia okresu analizowanego jako „czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia” (ITT); dane z referencji [2].

Punkt końcowy <u>Wycofanie z badania</u>	Grupa badana okskarbazepina N=210	Grupa kontrolna karmazepina N=378	RR/ Peto OR [95% CI]*	Wartość p*
Wycofanie zgody na udział w badaniu	1 (0,5%)	6 (1,6%)	0,30 [0,05; 1,88]	>0,05
Zgon niezwiązany z padaczką	1 (0,5%)	10 (2,6%)	0,18 [0,03; 1,08]	>0,05
Utrata z okresu obserwacji	1 (0,5%)	0 (0,0%)	16,44 [0,28; 982,83]	>0,05
Potwierdzenie braku padaczki	6 (2,9%)	6 (1,6%)	1,80 [0,62; 5,23]	>0,05
Inne przyczyny	4 (1,9%)	3 (0,8%)	2,40 [0,61; 9,50]	>0,05
Remisja napadów padaczkowych	12 (5,7%)	25 (6,6%)	RB=0,86 [0,45; 1,66]	>0,05
Całkowita liczba pacjentów wycofanych z udziału w badaniu z powodu zdarzeń niezwiązanych z niepowodzeniem leczenia	25 (12%)	50 (13%)	0,90 [0,57; 1,40]	>0,05
Liczba pacjentów nadal stosujących analizowany preparat w momencie zakończenia badania	93 (44%)	151 (40%)	RB=1,11 [0,91; 1,34]	>0,05

Grupa badana: okskarbazepina. Grupa kontrolna: karbamazepina. Okres obserwacji: bd. *Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych. Jeśli w jednej grupie terapeutycznej nie odnotowano wystąpienia danego punktu końcowego wyniki przedstawiono za pomocą ilorazu szans obliczanego metodą Peto (Peto OR).

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie okskarbazepiny w porównaniu do karbamazepiny wiąże się z:**

- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie ryzyka** wycofania pacjentów z dalszego udziału w badaniu z powodu zdarzeń niezwiązanych z niepowodzeniem leczenia (raportowanych w momencie zakończenia okresu analizowanego jako czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia), w tym: wycofania zgody na udział w badaniu, wystąpienia zgonu nie związanego z padaczką, utraty z okresu obserwacji, innych przyczyn,
- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie prawdopodobieństwa** wycofania pacjentów z badania z powodu remisji napadów padaczkowych oraz szansy dalszego stosowania badanego preparatu w momencie zakończenia badania.

Tabela 5. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) okskarbazepiny względem karbamazepiny; zgon z jakichkolwiek przyczyn (ITT); dane z referencji [2].

Punkt końcowy	Grupa badana okskarbazepina N=210	Grupa kontrolna karmazepina N=378	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95%CI]*
Zgon, łącznie	5 (2,4%)	18 (4,8%)	0,50 [0,19; 1,27]	>0,05	-
Zgon związany z padaczką	3 (1,4%*)	1 (0,26%*)	5,40 [0,78; 37,55]	>0,05	-
Zgon niezwiązany z padaczką	2 (0,95%*)	17 (4,50%*)	0,21 [0,05; 0,81]	<0,05	29 [16; 137]

Grupa badana: okskarbazepina. Grupa kontrolna: karbamazepina. Okres obserwacji: bd. *Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie okskarbazepiny w porównaniu do karbamazepiny wiąże się z:**

- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszym ryzykiem wystąpienia zgonu niezwiązanego z padaczką** (parametr NNT wyniósł 29, co oznacza, że podawanie okskarbazepiny zamiast karbamazepiny dwudziestu dziewięciu pacjentom wiąże się z uniknięciem zgonu niezwiązanego z

Okskarbazepina (Oxepilax®) w leczeniu napadów padaczkowych częściowych z towarzyszącymi lub nie – wtórnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi u dorosłych i dzieci w wieku 6 lat i starszych. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



padaczką dodatkowo u jednego chorego w tej grupie w określonym okresie obserwacji),

- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie ryzyka wystąpienia** zgonu z jakichkolwiek przyczyn lub zgonu związanego z padaczką.

Tabela 6. Skuteczność kliniczna (punkty końcowe typu *time to event*) okskarbazepiny względem karbamazepiny; czas od randomizacji do wystąpienia niepowodzenia leczenia (ITT); dane z referencji [2].

Punkt końcowy	Grupa badana okskarbazepina N=202	Grupa kontrolna karbamazepina N=207	HR [95% CI]**	Wartość p*
Niepowodzenie leczenia ogółem	90 (44,5%*)	93 (44,9%*)	1,04 [0,78; 1,39]	>0,05
Niepowodzenie leczenia; ISC	36 (17,8%*)	30 (14,5%*)	1,33 [0,82; 2,15]	>0,05
Niepowodzenie leczenia; UAE	51 (25,2%*)	62 (30,0%*)	0,85 [0,59; 1,24]	>0,05

Grupa badana: okskarbazepina. Grupa kontrolna: karbamazepina. Okres obserwacji: bd. *Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych. **Dane przedstawione w publikacji referencyjnej. ISC - nieodpowiednia kontrola napadów padaczkowych (ang. *inadequate seizure control*). UAE - nieakceptowalne działania niepożądane (ang. *unacceptable adverse events*).

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie okskarbazepiny w porównaniu do karbamazepiny wiąże się z:**

- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie czasu do wystąpienia** niepowodzenia leczenia ogółem, w tym niepowodzenia leczenia definiowanego jako nieodpowiednia kontrola napadów padaczkowych (ISC) lub wystąpienie nieakceptowalnych, klinicznie istotnych działań niepożądanych (UAE).

Oszacowane na podstawie dostępnych danych ryzyko względne wystąpienia niepowodzenia leczenia wskazało na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi opcjami terapeutycznymi (RR=0,99; 95% CI: 0,80; 1,23; $p > 0,05$).

Tabela 7. Skuteczność kliniczna (punkty końcowe typu *time to event*) okskarbazepiny względem karbamazepiny; czas od randomizacji do osiągnięcia remisji trwającej 12 miesięcy; dane z referencji [2].

Punkt końcowy	Grupa badana okskarbazepina N=200	Grupa kontrolna karbamazepina N=206	HR [95% CI]**	Wartość p*
12-miesięczna remisja (ITT)	128 (64%*)	135 (65,5%*)	0,92 [0,73; 1,18]	>0,05
12-miesięczna remisja (PP)	80/195 (41%*)	96/200 (48%*)	0,84 [0,64; 1,10]	>0,05

Grupa badana: okskarbazepina. Grupa kontrolna: karbamazepina. Okres obserwacji: bd. *Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych. **Dane przedstawione w publikacji referencyjnej.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie okskarbazepiny w porównaniu do karbamazepiny wiąże się z:**

- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie czasu do osiągnięcia 12-miesięcznej remisji** napadów padaczkowych (zarówno w populacji ITT, jak i PP).

Oszacowana na podstawie dostępnych danych korzyść względna uzyskania 12-miesięcznej remisji napadów padaczkowych wskazała na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami (RB=0,98; 95% CI: 0,84; 1,13; $p>0,05$).

Tabela 8. Skuteczność kliniczna (punkty końcowe typu *time to event*) okskarbazepiny względem karbamazepiny; czas od randomizacji do osiągnięcia remisji trwającej 24 miesiące; dane z referencji [2].

Punkt końcowy	Grupa badana okskarbazepina N=200	Grupa kontrolna karbamazepina N=206	HR [95% CI]**	Wartość p*
24-miesięczna remisja (ITT)	68 (34%*)	81 (39,3%*)	0,82 [0,60; 1,14]	>0,05
24-miesięczna remisja (PP)	40/195 (20,5%*)	56/200 (28%*)	0,74 [0,52; 1,05]	>0,05

Grupa badana: okskarbazepina. Grupa kontrolna: karbamazepina. Okres obserwacji: bd. *Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych. **Dane przedstawione w publikacji referencyjnej.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie okskarbazepiny w porównaniu do karbamazepiny wiąże się z:**

- **brakiem istotnych statystycznie ($p>0,05$) różnic w zakresie** czasu do osiągnięcia 24-miesięcznej remisji napadów padaczkowych (zarówno w populacji ITT, jak i PP).

Oszacowana na podstawie dostępnych danych korzyść względna uzyskania 24-miesięcznej remisji napadów padaczkowych wskazała na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami (RB=0,86; 95% CI: 0,67; 1,12; $p>0,05$).

Tabela 9. Skuteczność kliniczna (punkty końcowe typu *time to event*) okskarbazepiny względem karbamazepiny; czas od randomizacji do wystąpienia pierwszego napadu padaczkowego w okresie leczenia; dane z referencji [2].

Punkt końcowy	Grupa badana okskarbazepina N=200	Grupa kontrolna karbamazepina N=206	HR [95% CI]**	Wartość p*
Pierwszy napad padaczkowy (ITT)	144 (72%*)	141 (68,4%*)	1,06 [0,84; 1,33]	>0,05
Pierwszy napad padaczkowy (PP)	122/195 (62,6%*)	116/200 (58%*)	1,11 [0,86; 1,43]	>0,05

Grupa badana: okskarbazepina. Grupa kontrolna: karbamazepina. Okres obserwacji: bd. *Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych. **Dane przedstawione w publikacji referencyjnej.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie okskarbazepiny w porównaniu do karbamazepiny wiąże się z:**

- **brakiem istotnych statystycznie ($p>0,05$) różnic w zakresie** czasu do wystąpienia pierwszego napadu padaczkowego (zarówno w populacji ITT, jak i PP).

W publikacji [3] przedstawiono wyniki analizy jakości życia pacjentów dorosłych (≥ 16 lat w momencie randomizacji) ocenianej w czasie pierwszych 2 lat od rozpoczęcia badania. Jakość życia analizowano z wykorzystaniem kwestionariusza NEWQOL (ang. *Newly Diagnosed Epilepsy Quality of Life*), który

Okskarbazepina (Oxepilax®) w leczeniu napadów padaczkowych częściowych z towarzyszącymi lub nie – wtórnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi u dorosłych i dzieci w wieku 6 lat i starszych. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



uwzględnia fizyczne, psychologiczne, społeczne oraz poznawcze aspekty funkcjonowania pacjentów z nowo rozpoznaną padaczką. Oceny różnych aspektów jakości życia dokonywano przed rozpoczęciem badania, a następnie w 3., 12. oraz 24. miesiącu trwania badania.

Tabela 10. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) okskarbazepiny względem karbamazepiny; zmiany jakości życia; dane z referencji [3].

Aspekt jakości życia oceniany w odpowiedniej subskali NEWQOL	WMD [99% CI]** (okskarbazepina – karbamazepina)	Wartość p**
Nasilenie niepokoju	-0,28 [-1,62; 1,05]	>0,05
Nasilenie depresji	-0,82 [-1,96; 0,32]	>0,05
Stopień opanowania	0,50 [-0,63; 1,63]	>0,05
Profil działań niepożądanych - AEP (ang. <i>Liverpool Adverse Events Profile</i>)	-0,65 [-3,76; 2,46]	>0,05
Zaburzenia neuropsychologiczne – ABNAS (ang. <i>Aldenkamp-Baker Neuropsychological Assessment Schedule</i>)	-2,13 [-7,10; 2,84]	>0,05
Postrzegana stygmatyzacja (ang. <i>Epilepsy Stigma Scale</i>)	-0,25 [-0,84; 0,35]	>0,05

Grupa badana: okskarbazepina. Grupa kontrolna: karbamazepina. Okres obserwacji: 2 lata. *Wartości podane w publikacji referencyjnej [3]. Dla zmiennych ciągłych dotyczących oceny niepokoju, depresji, AEP, ABNAS oraz Stigma, wyższa punktacja wskazuje na pogorszenie jakości życia, podczas gdy większa liczba punktów w ocenie opanowania wskazuje na polepszenie jakości życia.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie okskarbazepiny w porównaniu do karbamazepiny wiąże się z:**

- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie** zmian jakości życia ocenianych w kontekście występowania i nasilenia niepokoju oraz depresji, stopnia opanowania, występowania i nasilenia działań niepożądanych w trakcie leczenia oraz zaburzeń neuropsychologicznych, a także odczuwanej stygmatyzacji z powodu choroby w okresie obserwacji wynoszącym 2 lata.

Tabela 11. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) okskarbazepiny względem karbamazepiny; zmiany jakości życia; dane z referencji [3].

Aspekt jakości życia oceniany w odpowiedniej subskali NEWQOL	OR [99% CI]** (okskarbazepina – karbamazepina)	Wartość p**
Średnia/ słaba percepcja stanu zdrowia	0,41 [0,13; 1,28]	>0,05
Poczucie pogorszenia stanu zdrowia	0,83 [0,42; 1,64]	>0,05
Niepokój związany z wcześniejszymi napadami padaczkowymi	1,83 [0,61; 5,46]	>0,05
Niepokój związany z przyszłymi napadami padaczkowymi	1,97 [0,22; 17,39]	>0,05
Poczucie ograniczenia w życiu społecznym	0,57 [0,28; 1,16]	>0,05
Słaba ogólna ocena jakości życia	0,85 [0,58; 1,24]	>0,05

Grupa badana: okskarbazepina. Grupa kontrolna: karbamazepina. Okres obserwacji: 2 lata. *Wartości podane w publikacji referencyjnej [3]. Dla zmiennych dychotomicznych dotyczących oceny niepokoju związanego z przeszłymi lub przyszłymi napadami padaczkowymi, poczucia ograniczenia w życiu społecznym – możliwe odpowiedzi obejmowały: tak (1)/ nie (0). Dla zmiennych z zakresu oceny ogólnej percepcji zdrowia – możliwe odpowiedzi obejmowały: doskonała/ bardzo dobra/ dobra (0), średnia/ słaba (1). Dla zmiennych dotyczących oszacowania kierunku zmian stanu zdrowia – możliwe odpowiedzi obejmowały: lepszy/ taki sam (0), gorszy (1). Dla ogólnej oceny stanu zdrowia – możliwe odpowiedzi obejmowały: słaba (1)/ dobra (0).

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie okskarbazepiny w porównaniu do karbamazepiny wiąże się z:**

- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie** zmian jakości życia ocenianych w kontekście ryzyka średniej/ słabej percepcji ogólnego stanu zdrowia, poczucia pogorszenia stanu zdrowia względem stanu przed rozpoczęciem badania, niepokoju dotyczącego wcześniejszych oraz przyszłych napadów padaczkowych, poczucia ograniczenia w życiu społecznym, jak i słabej ogólnej oceny jakości życia w okresie obserwacji wynoszącym 2 lata.

Badanie RCT; Donati i wsp. [5]-[6]

Tabela 12. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) okskarbazepiny względem karbamazepiny; brak napadów padaczkowych (ang. *seizure-free*) (ITT); dane z referencji [5] oraz [6].

Punkt końcowy	Grupa badana okskarbazepina N=55	Grupa kontrolna karbamazepina N=28	RB [95% CI]*	Wartość p*
Brak napadów padaczkowych	32% (58%)	13* (46%)	1,25 [0,82; 2,06]	>0,05

Grupa badana: okskarbazepina. Grupa kontrolna: karbamazepina. Okres obserwacji: 6 miesięcy. *Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie okskarbazepiny w porównaniu do karbamazepiny wiąże się z:**

- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie prawdopodobieństwa:** braku napadów padaczkowych w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy.

W badaniu klinicznym [5]-[6] analizowano przede wszystkim wpływ zastosowanego leczenia na funkcje poznawcze u dzieci i młodzieży.

Funkcje poznawcze (sprawność psychomotoryczna, czujność, szybkość przetwarzania informacji, funkcja uwagi, procesy zapamiętywania i uczenia się) oraz niewerbalny test na inteligencję oceniane były w ramach testów neuropsychologicznych w trakcie wizyty 1. oraz po upływie 6 miesięcy leczenia. Odpowiednie badania wykonywane były za pomocą programu komputerowego „FePsy” oraz słuchowo-werbalnego testu uczenia się Rey’a (ang. *Rey Auditory Verbal Learning Test; AVLTL*) oraz standardowej wersji testu figur niedokończonych Ravena (ang. *Raven’s Standard Progressive Matrices*) przystosowanej dla dzieci i mającej na celu ocenę zdolności rozumienia materiału niewerbalnego i logicznego myślenia.

Szybkość przetwarzania informacji została określona jako funkcja poznawcza najbardziej wrażliwa na działanie leków przeciwpadaczkowych. W celu analizy zmian ww. funkcji w trakcie leczenia pacjentów pediatrycznych zastosowano test określany jako komputerowa wizualizacja wyszukiwania zadań (ang. *Computerized Visual Searching Task; CVST*).

Okskarbazepina (Oxepilax®) w leczeniu napadów padaczkowych częściowych z towarzyszącymi lub nie – wtórnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi u dorosłych i dzieci w wieku 6 lat i starszych. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Tabela 13. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) okskarbazepiny względem karbamazepiny; ocena funkcji poznawczych (PP); dane z referencji [6].

Parametr	Średnia zmiana względem wartości wyjściowych (SD)		Wartość p dla różnicy zmian między grupami**
	Grupa badana okskarbazepina N=47	Grupa kontrolna karbamazepina N=26	
Sprawność psychomotoryczna i czujność: test szybkiego, powtarzanego łączenia kciuka i palca wskazującego (ang. <i>finger-tapping task</i>); - ręka dominująca - ręka niedominująca	0,15 (3,4) † -0,48 (3,3) †	-1,03 (5,0) † -0,47 (3,9) †	>0,05
Aktywacja poznawcza: test czasu reakcji wizualnej (ang. <i>visual reaction time</i> [ms]); - ręka dominująca - ręka niedominująca	-20,5 (85,5) † -16,4 (96,6) †	-7,0 (67,3) † 5,6 (66,3) †	>0,05
Informacja percepcyjno-psychiczna, szybkość przetwarzania informacji, uwaga: - średni czas reakcji w trakcie binarnego wyboru (ang. <i>mean binary choice reaction time</i> [ms]) - komputerowa wizualizacja wyszukiwania zadań (ang. <i>computerised visual searching task</i> ; CVST [s])	-21,4 (113,3) † -3,9 (7,1) †	-30,6 (181,5) † -1,8 (3,8) †	>0,05
Pamięć i uczenie się: - rozpoznawanie słowa - rozpoznawanie kształtu - słuchowo-werbalny test uczenia się – odtwarzanie natychmiastowe (ang. <i>Rey AVLT immediate recall</i>) - słuchowo-werbalny test uczenia się – odtwarzanie po odroczeniu (ang. <i>Rey AVLT delayed recall</i>)	-0,7 (3,7) † -1,4 (3,6) † 1,2 (7,3) † -0,3 (2,8) †	-0,6 (3,0) † -1,7 (3,3) † 0,7 (9,5) † -0,2 (1,6) †	>0,05

Grupa badana: okskarbazepina. Grupa kontrolna: karbamazepina. Okres obserwacji: 6 miesięcy. **Na podstawie danych przedstawionych w publikacji [6]. AVLT; ang. *auditory-verbal learning test* – słuchowo-werbalny test uczenia się Rey'a. † trend w kierunku poprawy; † trend w kierunku pogorszenia względem wartości wyjściowych.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie okskarbazepiny w porównaniu do karbamazepiny wiąże się z:**

- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie** wpływu zastosowanego leczenia na analizowane funkcje poznawcze w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy.

Średni czas oceniany w ramach testu CVST uległ zmniejszeniu w obu grupach, co wskazuje na poprawę szybkości przetwarzania informacji, zarówno w czasie stosowania okskarbazepiny, jak i stosowania karbamazepiny. Zastosowane leczenie nie wpłynęło na upośledzenie funkcji poznawczych w analizowanej populacji pediatrycznej.

Inteligencję badano przy użyciu niewerbalnego testu w ramach testu figur niedokończonych Ravena.

Tabela 14. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) okskarbazepiny względem karbamazepiny; ocena testu na inteligencję (PP); dane z referencji [6].

Parametr	Średnia zmiana względem wartości wyjściowych (SD)		Wartość p dla różnicy zmian między grupami**
	Grupa badana okskarbazepina N=45	Grupa kontrolna karbamazepina N=24	
Liczba poprawnych odpowiedzi	2,2 (5,20)	3,0 (4,02)	>0,05

Grupa badana: okskarbazepina. Grupa kontrolna: karbamazepina. Okres obserwacji: 6 miesięcy. **Na podstawie danych przedstawionych w publikacji [6].

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie okskarbazepiny w porównaniu do karbamazepiny wiąże się z:**

- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie** wpływu zastosowanego leczenia na stopień inteligencji badanych pacjentów pediatrycznych.

Obserwowano, że w czasie 6 miesięcy leczenia liczba prawidłowych odpowiedzi w niewerbalnym teście na inteligencję wzrosła w obu porównywanych grupach.

5.1.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA OKSKARBAZEPINY (PRODUKT LECZNICZY OXEPILAX®) W BEZPOŚREDNIM PORÓWNANIU DO KARBAMAZEPINY

Badanie RCT o akronimie SANAD; Marson i wsp., 2007 [1]-[4]

Wizyty kontrolne przeprowadzane były w okresie obserwacji wynoszącym 3 miesiące, 6 miesięcy oraz 12 miesięcy. W okresie obserwacji badacze oceniali raportowane przez pacjentów działania niepożądane i klasyfikowali je jako zdarzenia istotne lub nieistotne klinicznie.

Tabela 15. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) okskarbazepiny względem karbamazepiny; istotne klinicznie działania niepożądane (ITT); dane z referencji [1].

Punkt końcowy	Grupa badana okskarbazepina N=210	Grupa kontrolna karbamazepina N=378	RR/ Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/ NNH [95% CI]*
Całkowita liczba pacjentów raportujących co najmniej jedno działanie niepożądane	100 (48%)	183 (48%)	0,98 [0,82; 1,17]	>0,05	-

Punkt końcowy	Grupa badana okskarbazepina N=210	Grupa kontrolna karbamazepina N=378	RR/ Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/ NNH [95% CI]*
Zmęczenie/senność/znużenie/ letarg	22 (10,5%*)	48 (12,7%*)	0,825 [0,51; 1,32]	>0,05	-
Depresja	7 (3,3%*)	14 (3,7%*)	0,90 [0,38; 2,13]	>0,05	-
Ból głowy	9 (4,3%*)	21 (5,6%*)	0,77 [0,36; 1,62]	>0,05	-
Wysypka alergiczna	20 (9,5%*)	38 (10,1%*)	0,95 [0,57; 1,57]	>0,05	-
Zaburzenia pamięci	13 (6,2%*)	20 (5,3%*)	1,17 [0,60; 2,27]	>0,05	-
Zawroty głowy	13 (6,2%*)	14 (3,7%*)	1,67 [0,81; 3,43]		-
Inne zaburzenia psychiatryczne	7 (3,3%*)	16 (4,2%*)	0,79 [0,34; 1,83]	>0,05	-
Pogorszenie napadów padaczkowych	3 (1,4%*)	17 (4,5%*)	0,32 [0,10; 1,00]	<0,05	33 [17; 9295]
Inne zaburzenia neurologiczne	8 (3,8%*)	9 (2,4%)	1,6 [0,65; 3,95]	>0,05	-
Inne zaburzenia ogólne	9 (4,3%*)	13 (3,4%*)	1,25 [0,55; 2,79]	>0,05	-
Zmiana zachowania, osobowości/ agresja	2 (1,0%*)	12 (3,2%*)	0,30 [0,08; 1,18]	>0,05	-
Ataksja	8 (3,8%*)	9 (2,4%*)	1,6 [0,65; 3,95]	>0,05	-
Spłątanie/ dezorientacja/ trudności z myśleniem	8 (3,8%*)	9 (2,4%*)	1,6 [0,65; 3,95]	>0,05	-
Niepokój/ pobudzenie/ nerwowość	7 (3,3%*)	7 (1,9%*)	1,80 [0,67; 4,85]	>0,05	-
Utrata masy ciała	3 (1,4%*)	2 (0,5%*)	2,70 [0,54; 13,42]	>0,05	-
Podwójne widzenie	8 (3,8%*)	5 (1,3%*)	2,88 [1,00; 8,27]	<0,05	41 [17; 23520]
Nudności	15 (7,1%*)	9 (2,4%*)	3,00 [1,36; 6,60]	<0,05	21 [11; 74]
Wzrost masy ciała	1 (0,5%*)	9 (2,4%*)	0,20 [0,03; 1,20]	>0,05	-
Przypadkowe zranienia/ urazy	3 (1,4%*)	7 (1,9%*)	0,77 [0,22; 2,70]	>0,05	-
Mrowienie/ zaburzenia czucia	0 (0,0%*)	4 (1,1%*)	0,21 [0,03; 1,63]	>0,05	-
Zaburzenia snu	4 (1,9%*)	5 (1,3%*)	1,44 [0,42; 4,90]	>0,05	-
Inne działania niepożądane^	46 (21,9%*)	108 (28,6%*)	0,77 [0,57; 1,03]	>0,05	-

Grupa badana: okskarbazepina. Grupa kontrolna: karbamazepina. Okres obserwacji: 12 miesięcy. *Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych. Jeśli w jednej grupie terapeutycznej nie odnotowano wystąpienia danego punktu końcowego wyniki przedstawiono za pomocą ilorazu szans obliczanego metodą Peto (Peto OR).

^inne działania niepożądane obejmowały (według malejącej częstości): inne zdarzenia sercowe lub naczyniowe, inne zaburzenia skórne, ból brzucha, niestrawność, inne zaburzenia żołądkowo-jelitowe, inne zaburzenia widzenia, inne zaburzenia układu moczowego lub genitalnego, biegunka, drżenie, bóle o różnym umiejscowieniu, zaparcie, infekcje, zaburzenia w obrębie jamy ustnej lub dziąseł, inne zaburzenia układu oddechowego lub w obrębie płuc, choroba niedokrwienna serca lub zawał mięśnia sercowego, inne zaburzenia hematologiczne, inne zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, wymioty, impotencja lub zaburzenia libido, wyłysienie, trudności ze znalezieniem odpowiedniego słowa, stan padaczkowy, udar, cukrzyca, zaburzenia słuchu lub szumy uszne, hipotensja, jadłowstręt, stłuczenia, objawy grypopodobne, krwawienia, nowotwory, skrócenie oddechu, krwawienie z dróg rodnych, zapalenie stawów, egzema, wrzody trawienne, astma, inne zaburzenia w obrębie dróg żołądkowych, zatrzymanie moczu, nieprawidłowe wyników testów wątrobowych, anemia, ból mięśni, inne zaburzenia endokrynologiczne, łuszczyca, infekcje górnych dróg oddechowych, katar, zapalenie zatok, nieżyt nosa, infekcje dróg moczowych, omdlenia, halucynacje, zapalenie wątroby, zapalenie trzustki, psychoza, przejściowe incydenty niedotlenienia, tachykardia, choroba tarczycy, zakrzepica żylna.

Przeprowadzona analiza ITT wykazała, że **podanie okskarbazepiny w porównaniu do karbamazepiny wiąże się z:**

- **istotnie statystycznie (p<0,05) mniejszym ryzykiem pogorszenia napadów padaczkowych** (parametr NNT wyniósł 33, co oznacza, że podawanie okskarbazepiny zamiast karbamazepiny trzydziestu trzem pacjentom wiąże się z uniknięciem pogorszenia napadów padaczkowych dodatkowo u jednego chorego w tej grupie w danym okresie obserwacji wynoszącym 12 miesięcy),

- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie ryzyka wystąpienia:** działań niepożądanych ogółem, a także: zmęczenia/ znużenia/ senności/ letargu, depresji, bólu głowy, wysypki alergicznej, zaburzeń pamięci, zawrotów głowy, innych zaburzeń psychiatrycznych, neurologicznych lub zaburzeń ogólnych, zmiany zachowania/ osobowości/ agresji, ataksji, stanu splątania/ dezorientacji, niepokoju/ pobudzenia/ nerwowości, utraty masy ciała, wzrostu masy ciała, przypadkowego zranienia/ urazu, uczucia mrowienia/ zaburzeń czucia, zaburzeń snu, a także innych działań niepożądanych,
- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym ryzykiem wystąpienia:** nudności (parametr NNH wyniósł 21, co oznacza, że podawanie okskarbazepiny zamiast karbamazepiny dwudziestu jeden pacjentom wiąże się z ryzykiem wystąpienia nudności dodatkowo u jednego chorego w tej grupie w okresie obserwacji wynoszącym 12 miesięcy) oraz ryzykiem podwójnego widzenia (parametr NNH wyniósł 41, co oznacza, że podawanie okskarbazepiny zamiast karbamazepiny czterdziestu jeden pacjentom wiąże się z ryzykiem podwójnego widzenia dodatkowo u jednego chorego w tej grupie w okresie obserwacji wynoszącym 12 miesięcy).

W powyższej tabeli przedstawiono częstość zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem porównywanych leków przeciwpadaczkowych zgodnie z randomizacją (a więc odnosi się do pacjentów [z danym zdarzeniem niepożądanych] będących w grupie rozpoczynającej terapię od leku przydzielonego w trakcie randomizacji). Niemniej, ze względu na fakt, że w długim okresie obserwacji mogła nastąpić zmiana jednego leku na inny (w wyniku, np. niepowodzenia leczenia lub jego nietolerancji), autorzy badania przeprowadzili ocenę częstości występowania określonych działań niepożądanych u pacjentów zgodnie z analizą PP, a więc w okresie stosowania leków zgodnie z randomizacją.

Tabela 16. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) okskarbazepiny względem karbamazepiny; istotne klinicznie działania niepożądane (PP); dane z referencji [1], [2].

Punkt końcowy	Grupa badana okskarbazepina N=197	Grupa kontrolna karbamazepina N=358	RR/ Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/ NNH [95% CI]*
Całkowita liczba pacjentów raportujących co najmniej jedno działanie niepożądane	88 (45%)	144 (40%)	1,11 [0,91; 1,35]	>0,05	-

Punkt końcowy	Grupa badana okskarbazepina N=197	Grupa kontrolna karbamazepina N=358	RR/ Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/ NNH [95% CI]*
Zmęczenie/senność/znużenie/ letarg	16 (8,1%*)	36 (10,1%*)	0,81 [0,46; 1,40]	>0,05	-
Depresja	5 (2,5%*)	8 (2,2%*)	1,14 [0,39; 3,25]	>0,05	-
Ból głowy	6 (3,0%*)	9 (2,5%*)	1,21 [0,45; 3,21]	>0,05	-
Wysypka alergiczna	16 (8,1%*)	32 (8,9%*)	0,91 [0,51; 1,59]	>0,05	-
Zaburzenia pamięci	8 (4,1%*)	12 (3,4%*)	1,21 [0,52; 2,83]	>0,05	-
Zawroty głowy	12 (6,1%*)	10 (2,8%*)	2,18 [0,98; 4,85]	>0,05	-
Inne zaburzenia psychiatryczne	5 (2,5%*)	7 (2,0%*)	1,30 [0,44; 3,82]	>0,05	-
Pogorszenie napadów padaczkowych	1 (0,5%*)	5 (1,4%*)	0,36 [0,06; 2,32]	>0,05	-
Inne zaburzenia neurologiczne	5 (2,5%*)	6 (1,7%)	1,51 [0,50; 4,61]	>0,05	-
Inne zaburzenia ogólne	6 (3,0%*)	6 (1,7%*)	1,82 [0,62; 5,27]	>0,05	-
Zmiana zachowania, osobowości/ agresja	1 (0,5%*)	4 (1,1%*)	0,45 [0,07; 2,99]	>0,05	-
Ataksja	6 (3,0%*)	6 (1,7%*)	1,82 [0,62; 5,27]	>0,05	-
Splątanie/ dezorientacja/ trudności z myśleniem	6 (3,0%*)	9 (2,5%*)	1,21 [0,45; 3,21]	>0,05	-
Niepokój/ pobudzenie/ nerwowość	6 (3,0%*)	7 (2,0%*)	1,56 [0,55; 4,36]	>0,05	-
Utrata masy ciała	1 (0,5%*)	1 (0,3%*)	1,82 [0,19; 17,34]	>0,05	-
Podwójne widzenie	6 (3,0%*)	2 (0,6%*)	5,45 [1,27; 23,45]	<0,05	41 [17; 236]
Nudności	13 (6,6%*)	6 (1,7%*)	3,94 [1,57; 9,87]	<0,05	21 [11; 59]
Wzrost masy ciała	0 (0,0%*)	7 (2,0%*)	0,21 [0,04; 0,99]	<0,05	52 [26; 3855]
Przypadkowe zranienia/ urazy	1 (0,5%*)	2 (0,6%*)	0,91 [0,12; 6,89]	>0,05	-
Mrowienie/ zaburzenia czucia	0 (0,0%*)	1 (0,3%*)	0,21 [0,004; 12,75]	>0,05	-
Zaburzenia snu	2 (1,0%*)	2 (0,6%*)	1,82 [0,32; 10,23]	>0,05	-
Inne działania niepożądane^	38 (19,3%*)	71 (19,8%*)	0,97 [0,68; 1,38]	>0,05	-

Grupa badana: okskarbazepina. Grupa kontrolna: karbamazepina. Okres obserwacji: 12 miesięcy. *Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych. Jeśli w jednej grupie terapeutycznej nie odnotowano wystąpienia danego punktu końcowego wyniki przedstawiono za pomocą ilorazu szans obliczanego metodą Peto (Peto OR). ^inne działania niepożądane opisano pod tabelą nr. 13.

Przeprowadzona analiza PP wykazała, że **podanie okskarbazepiny w porównaniu do karbamazepiny wiąże się z:**

- **istotnie statystycznie (p<0,05) mniejszym ryzykiem wzrostu masy ciała** (parametr NNT wyniósł 52, co oznacza, że podawanie okskarbazepiny zamiast karbamazepiny pięćdziesięciu dwóm pacjentom wiąże się z uniknięciem wzrostu masy ciała dodatkowo u jednego chorego w tej grupie w danym okresie obserwacji),
- **brakiem istotnych statystycznie (p>0,05) różnic w zakresie ryzyka wystąpienia:** działań niepożądanych ogółem, a także: zmęczenia/ znużenia/ senności/ letargu, depresji, bólu głowy, wysypki alergicznej, zaburzeń pamięci, zawrotów głowy, innych zaburzeń psychiatrycznych, neurologicznych lub zaburzeń ogólnych, pogorszenia napadów padaczkowych zmiany zachowania/ osobowości/ agresji, ataksji, stanu splątania/ dezorientacji, niepokoju/ pobudzenia/ nerwowości,

utrąty masy ciała, przypadkowego zranienia/ urazu, uczucia mrowienia/ zaburzeń czucia, zaburzeń snu, a także innych działań niepożądanych,

- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym ryzykiem wystąpienia:** nudności (parametr NNH wyniósł 21, co oznacza, że podawanie okskarbazepiny zamiast karbamazepiny dwudziestu jeden pacjentom wiąże się z ryzykiem wystąpienia nudności dodatkowo u jednego chorego w tej grupie w okresie obserwacji wynoszącym 12 miesięcy) oraz ryzykiem podwójnego widzenia (parametr NNH wyniósł 41, co oznacza, że podawanie okskarbazepiny zamiast karbamazepiny czterdziestu jeden pacjentom wiąże się z ryzykiem podwójnego widzenia dodatkowo u jednego chorego w tej grupie w danym okresie obserwacji).

Badanie RCT; Donati i wsp. [5]-[6]

Tabela 17. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) okskarbazepiny względem karbamazepiny; jakiegokolwiek lub ciężkie działania niepożądane oraz działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem; dane z referencji [5] oraz [6].

Punkt końcowy	Grupa badana okskarbazepina N=55	Grupa kontrolna karbamazepina N=28	RR [95% CI]*	Wartość p*
Jakiegokolwiek działania niepożądane	31 (56,4%)	17 (60,7%)	0,93 [0,65; 1,40]	>0,05
Działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem	17* (30,9%)	8* (28,6%)	1,08 [0,56; 2,23]	>0,05
Ciężkie (ang. <i>serious</i>) działania niepożądane	1 (1,8%*)	1 (3,6%*)	0,51 [0,05; 4,80]	>0,05

Grupa badana: okskarbazepina. Grupa kontrolna: karbamazepina. Okres obserwacji: 6 miesięcy. *Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie okskarbazepiny w porównaniu do karbamazepiny wiąże się z:**

- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie ryzyka wystąpienia** jakiegokolwiek działań niepożądanych, ciężkich (ang. *serious*) działań niepożądanych, a także działań niepożądanych prawdopodobnie związanych z zastosowanym leczeniem w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy.

Do najczęściej raportowanych działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem (>10%) należały: zmęczenie oraz ból głowy w przypadku terapii okskarbazepiną oraz zmęczenie i wysypka u pacjentów stosujących karbamazepinę. Raportowane pojedyncze przypadki ciężkich działań niepożądanych miały łagodne nasilenie i nie były związane z zastosowanym leczeniem [5].

Okskarbazepina (Oxepilax®) w leczeniu napadów padaczkowych częściowych z towarzyszącymi lub nie – wtórnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi u dorosłych i dzieci w wieku 6 lat i starszych. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Tabela 18. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) okskarbazepiny względem karbamazepiny; działania niepożądane raportowe z częstością $\geq 5\%$ w każdej z analizowanych grup w czasie leczenia; dane z referencji [6].

Punkt końcowy	Grupa badana okskarbazepina N=55	Grupa kontrolna karbamazepina N=28	RR/ Peto OR [95% CI]*	Wartość p*
Zmęczenie	7 (12,7%)	4 (14,3%)	0,89 [0,31; 2,70]	>0,05
Ból głowy	6 (10,9%)	2 (7,1%)	1,53 [0,38; 6,41]	>0,05
Wysypka	4 (7,3%)	3 (10,7%)	0,68 [0,18; 2,60]	>0,05
Zawroty głowy	4 (7,3%)	0 (0,0%)	4,79 [0,58; 39,57]	>0,05
Zwiększenie apetytu	2 (3,6%)	1 (3,6%)	1,02 [0,14; 7,64]	>0,05
Gorączka	2 (3,6%)	0 (0,0%)	4,61 [0,24; 87,97]	>0,05
Zapalenie błony śluzowej nosa	1 (1,8%)	1 (3,6%)	0,51 [0,05; 4,80]	>0,05
Ból brzucha	1 (1,8%)	2 (7,1%)	0,25 [0,03; 1,89]	>0,05
Infekcje układu oddechowego	1 (1,8%)	2 (7,1%)	0,25 [0,03; 1,89]	>0,05
Zapalenie gardła	1 (1,8%)	0 (0,0%)	4,52 [0,07; 285,57]	>0,05
Wyłysienie	0 (0,0%)	1 (3,6%)	0,052 [0,0008; 3,258]	>0,05
Pobudzenie psychomotoryczne	0 (0,0%)	1 (3,6%)	0,052 [0,0008; 3,258]	>0,05
Sedacja	0 (0,0%)	1 (3,6%)	0,052 [0,0008; 3,258]	>0,05

Grupa badana: okskarbazepina. Grupa kontrolna: karbamazepina. Okres obserwacji: 6 miesięcy. *Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych. Jeśli w jednej grupie terapeutycznej nie odnotowano wystąpienia danego punktu końcowego wyniki przedstawiono za pomocą ilorazu szans obliczanego metodą Peto (Peto OR).

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie okskarbazepiny w porównaniu do karbamazepiny wiąże się z:**

- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie ryzyka wystąpienia** działań niepożądanych, takich jak: zmęczenie, ból głowy, wysypka, zawroty głowy, zwiększenie apetytu, gorączka, zapalenie błony śluzowej nosa, ból brzucha, infekcje układu oddechowego, zapalenie gardła, wyłysienie, pobudzenie psychomotoryczne oraz sedacja, raportowanych z częstością $\geq 5\%$ w każdej z porównywanych grup w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy.

Dizdärer i wsp., 2000 [7]

Tabela 19. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) okskarbazepiny względem karbamazepiny; jakiegokolwiek działania niepożądane; dane z referencji [7].

Punkt końcowy	Grupa badana okskarbazepina N=26	Grupa kontrolna karbamazepina N=26	RR/ Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]*
Jakiegokolwiek działania niepożądane	8 (30,8%*)	16 (61,5%*)	0,50 [0,25; 0,92]	<0,05	4 [2; 30]
Wysypka alergiczna	0 (0,0%*)	2 (7,7%*)	0,13 [0,008; 2,14]	>0,05	-
Zawroty głowy	3 (11,5%*)	7 (26,9%*)	0,43 [0,13; 1,35]	>0,05	-
Zmęczenie/ senność/ sedacja	4 (15,4%*)	11 (42,3%*)	0,36 [0,13; 0,92]	<0,05	4 [3; 47]
Nudności/ wymioty	1 (3,8%*)	0 (0,0%*)	7,39 [0,15; 372,38]	>0,05	-

Grupa badana: okskarbazepina. Grupa kontrolna: karbamazepina. Okres obserwacji: 15,4-15,6 miesięcy. *Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych. Jeśli w jednej grupie terapeutycznej nie odnotowano wystąpienia danego punktu końcowego wyniki przedstawiono za pomocą ilorazu szans obliczanego metodą Peto (Peto OR).

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie okskarbazepiny w porównaniu do karbamazepiny wiąże się z:**

- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszym ryzykiem wystąpienia** jakichkolwiek działań niepożądanych (parametr NNT wyniósł 4, co oznacza, że podawanie okskarbazepiny zamiast karbamazepiny czterem pacjentom wiąże się z uniknięciem jakichkolwiek działań niepożądanych u jednego chorego w tej grupie), w tym wystąpienia zmęczenia/ senności/ sedacji (parametr NNT wyniósł 4, co oznacza, że podawanie okskarbazepiny zamiast karbamazepiny czterem pacjentom wiąże się z uniknięciem zmęczenia/ senności/ sedacji u jednego chorego w tej grupie w okresie obserwacji wynoszącym średnio 15,5 miesięcy),
- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie ryzyka wystąpienia:** wysypki alergicznej, zawrotów głowy, a także nudności i wymiotów w okresie obserwacji wynoszącym średnio 15,5 miesięcy.

W żadnej z analizowanych grup pacjentów pediatrycznych nie raportowano bólu głowy.

5.1.3. PODSUMOWANIE ANALIZY SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ ORAZ PROFILU BEZPIECZEŃSTWA OKSKARBAZEPINY (PRODUKT LECZNICZY OXEPILAX®) W BEZPOŚREDNIM PORÓWNANIU DO KARBAMAZEPINY

Badanie kliniczne o akronimie SANAD [1]-[4] było dużą, wieloośrodkową próbą kliniczną, w ramach której porównano skuteczność leczenia padaczki częściowej za pomocą karbamazepiny, traktowanej jako lek standardowy, z czterema lekami przeciwpadaczkowymi nowszej generacji tj. okskarbazepiną, lamotryginą, gabapentyną i topiramatem. Do badania włączono dużą liczbę pacjentów, stąd też miało ono wystarczającą moc statystyczną do wykrycia istotnych klinicznie różnic skuteczności badanych leków. Do grup otrzymujących poszczególne leki przeciwpadaczkowe przydzielono losowo dużą liczbę pacjentów w szerokim przedziale wiekowym, z różnymi typami padaczki częściowej, których poddano następnie długotrwałej obserwacji (niemal 8000 pacjento-lat), a badanie ukończyło 95% pacjentów.

Wyniki analizy przeprowadzonej w badaniu wykazały porównywalną skuteczność kliniczną okskarbazepiny oraz karbamazepiny mierzoną: czasem do wystąpienia niepowodzenia leczenia (definiowanego jako zakończenie terapii z powodu braku odpowiedniej kontroli napadów padaczkowych lub/ i wystąpienia nieakceptowalnych działań niepożądanych) oraz czasem do osiągnięcia 12-miesięcznej lub 24-miesięcznej remisji napadów padaczkowych, jak i ryzykiem wycofania z dalszego udziału w badaniu z innych, klinicznie istotnych przyczyn oraz czasem do wystąpienia pierwszego napadu padaczkowego w trakcie leczenia. Pomimo, że ogólna częstość występowania niepowodzenia leczenia była podobna w przypadku terapii okskarbazepiną, jak i w

wyniku stosowania karbamazepiny, jednocześnie obserwowano, że leczenie okskarbazepiną wiązało się z mniejszym ryzykiem niepowodzenia leczenia wynikającego z wystąpienia istotnych klinicznie działań niepożądanych (25,2% vs 30,0%), jakkolwiek różnica ta nie była istotna statystycznie.

Niepowodzenie leczenia w wyniku wystąpienia nieakceptowalnych działań niepożądanych było ograniczone głównie do okresu czasu tuż po randomizacji, podczas gdy wycofanie z udziału w badaniu z powodu nieodpowiedniej kontroli napadów padaczkowych (z lub bez UAE) obserwowane było w późniejszym czasie ponieważ proces stopniowego zwiększania dawki leku miał miejsce wcześniej niż potencjalne wycofanie z badania z powodu nieadekwatnej kontroli choroby [1].

Analiza wpływu zastosowanego leczenia na zmiany jakości życia przeprowadzona z wykorzystaniem kwestionariusza NEWQOL [3] wykazała brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy okskarbazepiną, a stosowaniem karbamazepiny przez okres 2 lat od rozpoczęcia terapii w zakresie wszystkich ocenianych parametrów dotyczących funkcjonowania fizycznego, psychicznego, społecznego, a także poznawczego u pacjentów w wieku ≥ 16 lat.

Ze względu na sposób przedstawienia wyników z zakresu oceny zależności efektów klinicznych od różnych czynników prognostycznych w publikacji [4] wykonanie analizy porównawczej między okskarbazepiną, a karbamazepiną w odniesieniu do ww. punktów końcowych było niemożliwe.

W badaniu klinicznym Donati i wsp. [5]-[6] również wykazano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy okskarbazepiną, a karbamazepiną w leczeniu dzieci i młodzieży z nowo rozpoznaną padaczką częściową. Odsetek pacjentów, u których nie wystąpiły napady padaczkowe w okresie 6 miesięcy monoterapii I rzutu był porównywalny w obu grupach. Ponadto, w badaniu wykazano, że zastosowana terapia, zarówno w przypadku podawania okskarbazepiny, jak i stosowania karbamazepiny nie upośledza funkcji poznawczych ani inteligencji u badanych pacjentów pediatrycznych.

W odniesieniu do oceny profilu bezpieczeństwa okskarbazepiny oraz karbamazepiny nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie ryzyka wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych, zarówno w zróżnicowanej populacji pacjentów biorących udział w badaniu SANAD [1]-[4], jak i w populacji dzieci i młodzieży od 6. do 17. roku życia włączonych do badania Donati i wsp. [5]-[6]. Z kolei, wyniki badania [7] przeprowadzonego w populacji dzieci do 15. roku życia z rozpoznaniem padaczki częściowej wykazały, że terapia okskarbazepiną wiązała się z istotnie mniejszym ryzykiem wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych w porównaniu do leczenia karbamazepiną. Należy jednak podkreślić, że wyniki te przedstawione zostały w oparciu o dane z badania dostępnego tylko w postaci abstraktu konferencyjnego (badanie nie zostało opublikowane), a więc cechuje je niższy stopień wiarygodności.

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano dodatkowo 2 randomizowane, podwójnie zamaskowane badania kliniczne, w których analizowano skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa okskarbazepiny względem karbamazepiny w monoterapii [31], [32]. Wyniki z zakresu oceny skuteczności klinicznej porównywanych opcji terapeutycznych raportowane w ramach ww. badań nie zostały uwzględnione w zasadniczej części niniejszej analizy ponieważ do obu badań włączono pacjentów z napadami padaczkowymi, zarówno częściowymi, jak i pierwotnie uogólnionymi (wyniki przedstawiono łącznie).

Do badania Dam i wsp., 1989 [31] włączono chorych z nowo zdiagnozowaną, wcześniej nieleczoną padaczką (w publikacji nie podano odsetka chorych z padaczką częściową lub pierwotnie uogólnioną). Wyniki badania wykazały porównywalną skuteczność kliniczną okskarbazepiny oraz karbamazepiny; redukcję napadów padaczkowych o co najmniej 50% obserwowano u około 80% pacjentów w obu grupach ($p > 0,05$). Do badania Reinikainen i wsp., 1987 [32] włączono pacjentów poddanych uprzednio monoterapii fenytoiną, z których 38% miało zdiagnozowaną padaczkę częściową. W niniejszym badaniu również wykazano brak istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) pomiędzy terapią okskarbazepiną, a karbamazepiną w odniesieniu do zmian częstości napadów padaczkowych w okresie obserwacji wynoszącym 48-50 tygodni.

Wyniki z zakresu oceny bezpieczeństwa stosowania okskarbazepiny i karbamazepiny raportowane dla ogólnej populacji chorych z padaczką w badaniach RCT [31], [32] przedstawione zostały oddzielnie w rozdziale 7.2. niniejszego opracowania.

Pomimo bardzo podobnej struktury chemicznej i zbliżonej skuteczności okskarbazepina i karbamazepina jako leki przeciwpadaczkowe różnią się nie tylko mechanizmem działania oraz odmiennym metabolizmem, ale także profilem bezpieczeństwa. Dodatkowo, ze względu na nieznaczny wpływ na indukcję enzymatyczną, okskarbazepina może być z powodzeniem stosowana w skojarzeniu z innymi lekami przeciwpadaczkowymi. Z praktycznego punktu widzenia, kolejną zaletą analizowanego preparatu jest możliwość jego zastosowania w połączeniu z terapią innych współistniejących chorób wymagających podawania m.in. pochodnych kumaryny lub antybiotyków z grupy makrolidów, takich jak np. erytromycyna. Wyniki szeregu badań klinicznych przeprowadzonych w populacji chorych z padaczką nowo rozpoznaną lub lekooporną, w tym także padaczką częściową lub pierwotnie uogólnioną wykazały, że okskarbazepina cechuje się lepszą tolerancją w porównaniu do karbamazepiny (o połowę mniejsza liczba reakcji nadwrażliwości), jak i fenytoiny (istotnie statystycznie mniejsze ryzyko rezygnacji z leczenia z powodu działań niepożądanych). W odniesieniu do możliwości utrzymania równowagi hormonalnej, stosowanie okskarbazepiny jest również korzystniejsze niż terapia karbamazepiną lub innymi lekami przeciwpadaczkowymi wykazującymi silniejszy efekt indukujący przemiany enzymatyczne. Ponadto, konwersja z karbamazepiny na leczenie

Okskarbazepina (Oxepilax®) w leczeniu napadów padaczkowych częściowych z towarzyszącymi lub nie – wtórnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi u dorosłych i dzieci w wieku 6 lat i starszych. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



okskarbazepiną może normalizować zaburzenia związane z aktywnością hormonów tarczycy lub hormonów płciowych wynikłe z wcześniejszej terapii [103].

5.2. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ OKSKARBAZEPINY (PRODUKT LECZNICZY OXEPILAX®) W PORÓWNIANIU DO WALPROINIANU SODU LUB KWASU WALPROINOWEGO W POŁĄCZENIU Z WALPROINIANEM SODU W LECZENIU NAPADÓW PADACZKOWYCH CZĘŚCIOWYCH Z TOWARZYSZĄCYMI LUB NIE - WTÓRNIC UOGÓLNIIONYMI NAPADAMI TONICZNO-KLONICZNYMI

Analizę skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa stosowania okskarbazepiny w bezpośrednim porównaniu do walproinianu sodu w leczeniu napadów padaczkowych częściowych z towarzyszącymi lub nie, napadami wtórnie uogólnionymi oparto na wynikach 1 randomizowanego, otwartego badania klinicznego opisanego w 2 pełnotekstowych publikacjach referencyjnych [5]-[6].

Nie zidentyfikowano żadnych badań klinicznych, w których porównywano efekty kliniczne okskarbazepiny względem kwasu walproinowego w połączeniu z walproinianem sodu w analizowanym wskazaniu klinicznym.

Do badania Donati i wsp. włączono dzieci oraz młodzież w wieku od 6 do <17 lat z nowo rozpoznaną, wcześniej nieleczoną padaczką częściową. Porównywane preparaty stosowano w ramach monoterapii. Średnia dawka okskarbazepiny stosowana w czasie 4 ostatnich tygodni przed zakończeniem badania w 6. miesiącu od randomizacji wynosiła $19,6 \pm 6,4$ mg/kg masy ciała na dobę, a średnia dawka walproinianu sodu wynosiła $20,7 \pm 7,5$ mg/kg masy ciała na dobę. Okres leczenia/obserwacji wyniósł 6 miesięcy.

Zastosowane w badaniu dawki i sposób podania okskarbazepiny oraz walproinianu sodu były zgodne z obowiązującymi zaleceniami i wytycznymi postępowania terapeutycznego u dzieci w analizowanym wskazaniu klinicznym [95].

Celem badania była przede wszystkim ocena wpływu zastosowanego leczenia na funkcje poznawcze u dzieci i młodzieży poddanych leczeniu przeciwpadaczkowemu.

5.2. Analiza efektywności klinicznej okskarbazepiny (produkt leczniczy Oxepilax®) w porównaniu do walproinianu sodu lub kwasu walproinowego w połączeniu z walproinianem sodu w leczeniu napadów padaczkowych częściowych z towarzyszącymi lub nie – wtórnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi



5.2.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ OKSKARBAZEPINY (PRODUKT LECZNICZY OXEPILAX®) W BEZPOŚREDNIM PORÓWNANIU DO WALPROINIANIU SODU

Tabela 20. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) okskarbazepiny względem walproinianiu sodu; brak napadów padaczkowych (ang. *seizure-free*) (ITT); dane z referencji [5] oraz [6].

Punkt końcowy	Grupa badana okskarbazepina N=55	Grupa kontrolna walproinian sodu N=29	RB [95% CI]*	Wartość p*
Brak napadów padaczkowych	32% (58%)	16* (46%)	1,05 [0,73; 1,63]	>0,05

Grupa badana: okskarbazepina. Grupa kontrolna: walproinian sodu. Okres obserwacji: 6 miesięcy. *Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie okskarbazepiny w porównaniu do walproinianu sodu wiąże się z:**

- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie prawdopodobieństwa:** braku napadów padaczkowych w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy.

Funkcje poznawcze (sprawność psychomotoryczna, czujność, szybkość przetwarzania informacji, funkcja uwagi, procesy zapamiętywania i uczenia się) oraz niewerbalny test na inteligencję oceniane były w ramach testów neuropsychologicznych w trakcie wizyty 1. oraz po upływie 6 miesięcy leczenia. Odpowiednie badania wykonywane były za pomocą programu komputerowego „FePsy” oraz słuchowo-werbalnego testu uczenia się Rey’a (ang. *Rey Auditory Verbal Learning Test*; AVLT) oraz standardowej wersji testu figur niedokończonych Ravena (ang. *Raven’s Standard Progressive Matrices*) przystosowanej dla dzieci i mającej na celu ocenę zdolności rozumienia materiału niewerbalnego i logicznego myślenia. W celu oceny szybkości przetwarzania informacji zastosowano test komputerowej wizualizacji wyszukiwania zadań (ang. *Computerized Visual Searching Task*; CVST).

Tabela 21. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) okskarbazepiny względem walproinianu sodu; ocena funkcji poznawczych (PP); dane z referencji [6].

Parametr	Średnia zmiana względem wartości wyjściowych (SD)		Wartość p dla różnicy zmian między grupami**
	Grupa badana okskarbazepina N=47	Grupa kontrolna walproinian sodu N=24	
Sprawność psychomotoryczna i czujność: test szybkiego, powtarzanego łączenia kciuka i palca wskazującego (ang. <i>finger-tapping task</i>); - ręka dominująca - ręka niedominująca	0,15 (3,4) † -0,48 (3,3) †	-0,45 (2,9) † -1,05 (2,5) †	>0,05
Aktywacja poznawcza: test czasu reakcji wizualnej (ang. <i>visual reaction time</i> [ms]); - ręka dominująca - ręka niedominująca	-20,5 (85,5) † -16,4 (96,6) †	-13,4 (48,2) † 23,2 (81,1) †	>0,05
Informacja percepcyjno-psychiczna, szybkość przetwarzania informacji, uwaga: - średni czas reakcji w trakcie binarnego wyboru (ang. <i>mean binary choice reaction time</i> [ms])	-21,4 (113,3) † -3,9 (7,1) †	-41,4 (105,5) † -0,1 (3,0) †	>0,05

Okskarbazepina (Oxepilax®) w leczeniu napadów padaczkowych częściowych z towarzyszącymi lub nie – wtórnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi u dorosłych i dzieci w wieku 6 lat i starszych. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Parametr	Średnia zmiana względem wartości wyjściowych (SD)		Wartość p dla różnicy zmian między grupami**
	Grupa badana okskarbazepina N=47	Grupa kontrolna walproinian sodu N=24	
- komputerowa wizualizacja wyszukiwania zadań (ang. <i>computerised visual searching task</i> ; CVST [s])			
Pamięć i uczenie się: - rozpoznawanie słowa - rozpoznawanie kształtu - słuchowo-werbalny test uczenia się – przywoływanie natychmiastowe (ang. <i>Rey AVLT immediate recall</i>) - słuchowo-werbalny test uczenia się – przywoływanie odroczone (ang. <i>Rey AVLT delayed recall</i>)	-0,7 (3,7) † -1,4 (3,6) † 1,2 (7,3) † -0,3 (2,8) †	0,4 (4,0) † -1,0 (4,7) † 1,3 (9,8) † -0,8 (3,1) †	>0,05

Grupa badana: okskarbazepina. Grupa kontrolna: walproinian sodu. Okres obserwacji: 6 miesięcy. **Na podstawie danych przedstawionych w publikacji [6]. AVLT; ang. *auditory-verbal learning test* – słuchowo-werbalny test uczenia się opracowany przez Reya. † trend w kierunku poprawy; † trend w kierunku pogorszenia względem wartości wyjściowych.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie okskarbazepiny w porównaniu do walproinianu sodu wiąże się z:**

- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie** wpływu zastosowanego leczenia na analizowane funkcje poznawcze w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy.

Dodatkowo, wyniki testu CVST uległy zmniejszeniu w obu grupach, co wskazuje na poprawę szybkości przetwarzania informacji, zarówno w czasie stosowania okskarbazepiny, jak i w trakcie monoterapii za pomocą walproinianu sodu. Zastosowane leczenie nie wpłynęło na upośledzenie funkcji poznawczych w analizowanej populacji pediatrycznej.

Inteligencję badano przy użyciu niewerbalnego testu w ramach testu figur niedokończonych Ravena.

Tabela 22. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) okskarbazepiny względem walproinianu sodu; ocena testu na inteligencję (PP); dane z referencji [6].

Parametr	Średnia zmiana względem wartości wyjściowych (SD)		Wartość p dla różnicy zmian między grupami**
	Grupa badana okskarbazepina N=45	Grupa kontrolna walproinian sodu N=21	
Liczba poprawnych odpowiedzi	2,2 (5,20)	3,7 (4,27)	>0,05

Grupa badana: okskarbazepina. Grupa kontrolna: walproinian sodu. Okres obserwacji: 6 miesięcy. **Na podstawie danych przedstawionych w publikacji [6].

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie okskarbazepiny w porównaniu do walproinianu sodu wiąże się z:**

- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie** wpływu zastosowanego leczenia na stopień inteligencji badanych pacjentów pediatrycznych w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy.

5.2. Analiza efektywności klinicznej okskarbazepiny (produkt leczniczy Oxepilax®) w porównaniu do walproinianu sodu lub kwasu walproinowego w połączeniu z walproinianem sodu w leczeniu napadów padaczkowych częściowych z towarzyszącymi lub nie – wtórnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi



Obserwowano, że w czasie 6 miesięcy leczenia liczba prawidłowych odpowiedzi w niewerbalnym teście na inteligencję wzrosła w obu grupach.

5.2.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA OKSKARBAZEPINY (PRODUKT LECZNICZY OXEPILAX®) W BEZPOŚREDNIM PORÓWNANIU DO WALPROINIANIU SODU

Badanie RCT; Donati i wsp. [5]-[6]

Tabela 23. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) okskarbazepiny względem walproinianu sodu; jakiegokolwiek lub ciężkie działania niepożądane oraz działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem; dane z referencji [5] oraz [6].

Punkt końcowy	Grupa badana okskarbazepina N=55	Grupa kontrolna walproinian sodu N=29	RR [95% CI]*	Wartość p*
Jakiegokolwiek działania niepożądane	31 (56,4%)	17 (58,6%)	0,96 [0,67; 1,46]	>0,05
Działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem	17* (30,9%)	13* (44,8%)	0,69 [0,40; 1,23]	>0,05
Ciężkie (ang. <i>serious</i>) działania niepożądane	1 (1,8%*)	1 (3,4%*)	0,53 [0,06; 4,97]	>0,05

Grupa badana: okskarbazepina. Grupa kontrolna: walproinian sodu. Okres obserwacji: 6 miesięcy. *Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie okskarbazepiny w porównaniu do walproinianu sodu wiąże się z:**

- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie ryzyka wystąpienia** jakiegokolwiek działań niepożądanych, ciężkich (ang. *serious*) działań niepożądanych, a także działań niepożądanych prawdopodobnie związanych z zastosowanym leczeniem w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy.

Do najczęściej raportowanych działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem (>10%) należały: zmęczenie oraz ból głowy w przypadku terapii okskarbazepiną oraz ból głowy, zwiększenie apetytu oraz wyłysienie u chorych stosujących walproinian sodu [5]. Raportowane pojedyncze przypadki ciężkich działań niepożądanych miały łagodne nasilenie i nie były związane z zastosowanym leczeniem.

Okskarbazepina (Oxepilax®) w leczeniu napadów padaczkowych częściowych z towarzyszącymi lub nie – wtórnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi u dorosłych i dzieci w wieku 6 lat i starszych. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Tabela 24. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) okskarbazepiny względem walproinianu sodu; działania niepożądane raportowne z częstością $\geq 5\%$ w każdej z analizowanych grup w czasie leczenia; dane z referencji [6].

Punkt końcowy	Grupa badana okskarbazepina N=55	Grupa kontrolna walproinian sodu N=29	RR/ Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]*
Zmęczenie	7 (12,7%)	2 (6,9%)	1,85 [0,48; 7,58]	>0,05	-
Ból głowy	6 (10,9%)	7 (24,1%)	0,45 [0,17; 1,19]	>0,05	-
Wysypka	4 (7,3%)	0 (0,0%)	4,88 [0,60; 39,81]	>0,05	-
Zawroty głowy	4 (7,3%)	0 (0,0%)	4,88 [0,60; 39,81]	>0,05	-
Zwiększenie apetytu	2 (3,6%)	3 (10,3%)	0,35 [0,07; 1,69]	>0,05	-
Gorączka	2 (3,6%)	2 (6,9%)	0,53 [0,10; 2,90]	>0,05	-
Zapalenie błony śluzowej nosa	1 (1,8%)	2 (6,9%)	0,26 [0,04; 1,96]	>0,05	-
Ból brzucha	1 (1,8%)	2 (6,9%)	0,26 [0,04; 1,96]	>0,05	-
Infekcje układu oddechowego	1 (1,8%)	1 (3,4)	0,53 [0,06; 4,97]	>0,05	-
Zapalenie gardła	1 (1,8%)	2 (6,9%)	0,26 [0,04; 1,96]	>0,05	-
Wyłysienie	0 (0,0%)	3 (10,3%)	0,051 [0,005; 0,572]	<0,05	10 [4; 31]
Pobudzenie psychomotoryczne	0 (0,0%)	2 (6,9%)	0,053 [0,003; 1,001]	>0,05	-
Sedacja	0 (0,0%)	2 (6,9%)	0,053 [0,003; 1,001]	>0,05	-
Grypa	0 (0,0%)	2 (6,9%)	0,053 [0,003; 1,001]	>0,05	-
Wzrost masy ciała	0 (0,0%)	2 (6,9%)	0,053 [0,003; 1,001]	>0,05	-

Grupa badana: okskarbazepina. Grupa kontrolna: walproinian sodu. Okres obserwacji: 6 miesięcy. *Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych. Jeśli w jednej grupie terapeutycznej nie odnotowano wystąpienia danego punktu końcowego wyniki przedstawiono za pomocą ilorazu szans obliczanego metodą Peto (Peto OR).

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie okskarbazepiny w porównaniu do walproinianu sodu wiąże się z:**

- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszym ryzykiem wystąpienia** wyłysienia (parametr NNT wyniósł 10, co oznacza, że podawanie okskarbazepiny zamiast walproinianu sodu dziesięciu pacjentom wiąże się z uniknięciem wyłysienia dodatkowo u jednego chorego w tej grupie w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy),
- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie ryzyka wystąpienia** działań niepożądanych, takich jak: zmęczenie, ból głowy, wysypka, zawroty głowy, zwiększenie apetytu, gorączka, zapalenie błony śluzowej nosa, ból brzucha, infekcje układu oddechowego, zapalenie gardła, pobudzenie psychomotoryczne oraz sedacja, raportowanych z częstością $\geq 5\%$ w każdej z porównywanych grup w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy.

5.2.3. PODSUMOWANIE ANALIZY SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ ORAZ PROFILU BEZPIECZEŃSTWA OKSKARBAZEPINY (PRODUKT LECZNICZY OXEPILAX®) W BEZPOŚREDNIM PORÓWNANIU DO WALPROINIANIU SODU

Wyniki randomizowanego, otwartego badania Donati i wsp. [5]-[6] wykazały, że choroba była dobrze kontrolowana przez cały okres trwania badania, a ponad 50% analizowanych pacjentów pediatrycznych pozostawało wolnych od napadów padaczkowych w okresie 6 miesięcy leczenia, co pozostaje zgodne z obserwacjami z innych, kontrolowanych badań klinicznych przeprowadzonych w grupie chorych z nowo rozpoznaną padaczką.

W przypadku analizowanych parametrów z zakresu skuteczności klinicznej nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy stosowaniem okskarbazepiny, a terapią za pomocą walproinianu sodu. Należy jednak podkreślić istnienie potencjalnie zakłócającego czynnika, mianowicie do grupy kontrolnej przyjmującej walproinian sodu włączono mniej pacjentów z napadami częściowymi wtórnie uogólnionymi, które wywierają największy wpływ na funkcje poznawcze. Stąd też raportowany wynik mógł być obciążony błędem faworyzującym walproinian.

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano dodatkowo 1 randomizowane, podwójnie zamaskowane badanie kliniczne, w którym porównywano skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa okskarbazepiny względem walproinianu sodu w monoterapii u pacjentów z nowo zdiagnozowaną, wcześniej nieleczoną padaczką [33]. Wyniki z zakresu oceny skuteczności klinicznej porównywanych opcji terapeutycznych raportowane w powyższym badaniu nie zostały uwzględnione w zasadniczej części niniejszej analizy ponieważ obejmowało ono pacjentów z napadami padaczkowymi, zarówno częściowymi, jak i pierwotnie uogólnionymi. W grupie badanej oraz grupie kontrolnej uczestniczyło odpowiednio 59,5% oraz 64,5% pacjentów z napadami padaczkowymi częściowymi (z towarzyszącymi lub nie, napadami wtórnie uogólnionymi).

W referencyjnej publikacji przedstawiono tylko jeden wynik odnoszący się bezpośrednio do subpopulacji chorych z padaczką częściową.

Tabela 25. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) okskarbazepiny względem walproinianiu sodu; brak napadów padaczkowych (ang. *seizure-free*) (ITT); dane z referencji [33].

Punkt końcowy	Grupa badana okskarbazepina N=76	Grupa kontrolna walproinian sodu N=78	RB [95% CI]*	Wartość p*
Brak napadów padaczkowych	35* (46%)	37* (48%)	0,97 [0,69; 1,36]	>0,05

Grupa badana: okskarbazepina. Grupa kontrolna: walproinian sodu. Okres obserwacji: 48 tygodni. *Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Przeprowadzona analiza wykazała, że podanie okskarbazepiny w porównaniu do walproinianu sodu wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie prawdopodobieństwa braku

napadów padaczkowych w okresie leczenia podtrzymującego trwającego 48 tygodni.

Wyniki pierwszorzędowej analizy przeprowadzonej w populacji ogólnej (chorzy z napadami padaczkowymi częściowymi oraz pierwotnie uogólnionymi) również wykazały brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami ($p > 0,05$) w odniesieniu do odsetka pacjentów, u których nie wystąpiły napady padaczkowe w trakcie terapii podtrzymującej w okresie 48 tygodni.

Wyniki z zakresu oceny bezpieczeństwa stosowania okskarbazepiny i walproinianu sodu raportowane dla ogólnej populacji chorych w badaniu RCT [33] przedstawione zostały oddzielnie w rozdziale 7.2. niniejszego opracowania.

Podsumowując, raportowane wyniki badania [5]-[6] potwierdzają wcześniejsze obserwacje poczynione w populacji chorych dorosłych, jak i w grupie zdrowych ochorników, że okskarbazepina stosowana w monoterapii nie wpływa na inteligencję, uczenie się, pamięć, uwagę, mowę, postrzeganie lub wykonywanie złożonych ruchów celowych u dzieci i młodzieży z nowo rozpoznaną padaczką częściową. W okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy w żadnej z grup pacjentów nie raportowano upośledzenia jakichkolwiek funkcji poznawczych ocenianych za pomocą odpowiednio walidowanego zestawu testów komputerowych, co w przypadku braku zamaskowania próby stanowi obiektywną metodę pomiaru ocenianych efektów.

5.3. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ OKSKARBAZEPINY (PRODUKT LECZNICZY OXEPILAX®) W PORÓWNANIU DO LEWETYRACETAMU W LECZENIU NAPADÓW PADACZKOWYCH CZĘŚCIOWYCH Z TOWARZYSZĄCYMI LUB NIE - WTÓRNIE UOGÓLNIONYMI NAPADAMI TONICZNO-KLONICZNYMI

Ocenę skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa okskarbazepiny w bezpośrednim porównaniu do lewetyracetamu w leczeniu napadów padaczkowych częściowych z towarzyszącymi lub nie, napadami wtórnie uogólnionymi oparto na wynikach randomizowanego, otwartego badania klinicznego opisanego w pełnotekstowej publikacji [8] oraz 1 badania klinicznego dostępnego tylko w postaci abstraktu konferencyjnego [9].

Do badania Coppola i wsp., 2007 [8] włączono dzieci w wieku od 3,3 do 14 lat z nowo rozpoznaną padaczką częściową typu BECTS (ang. *benign epilepsy with centrotemporal spikes*). Średnia wieku chorych wynosiła 8,4 oraz 10,5 lat, odpowiednio w grupie badanej oraz kontrolnej. Porównywane preparaty stosowano w ramach monoterapii. Maksymalne dawki okskarbazepiny oraz lewetyracetamu wynosiły do 20 mg/kg masy ciała na dobę (w przypadku nawrotu drgawek istniała możliwość

zwiększenia dobowych dawek do 35 mg oraz 30 mg/kg masy ciała, odpowiednio w grupie badanej oraz kontrolnej). Średni okres leczenia/obserwacji wynosił 18,5 miesięcy (zakres: 12-24 miesięcy).

Do kontrolowanego badania klinicznego [9] włączono dzieci w wieku od 7 do 16 lat z napadami padaczkowymi częściowymi, złożonymi. Porównywane preparaty stosowano w ramach monoterapii. Stosowana dawka okskarbazepiny wynosiła 30-40 mg/kg masy ciała na dobę, a dawka lewetyracetamu - 1000-3000 mg/dobę. Okres leczenia/obserwacji wynosił 2 lata.

Zastosowane w badaniach dawki i sposób podania okskarbazepiny oraz lewetyracetamu były zgodne z obowiązującymi zaleceniami i wytycznymi postępowania terapeutycznego u dzieci w analizowanym wskazaniu [95].

Ze względu na różnice dotyczące populacji włączonej do obu badań klinicznych, przede wszystkim w zakresie rodzaju rozpoznanej padaczki częściowej i związanego z tym wyjściowego nasilenia objawów/częstości napadów padaczkowych, a także z powodu zastosowania różnych dawek okskarbazepiny lub lewetyracetamu, jak i braku innych, ważnych informacji dotyczących metod przeprowadzenia badania klinicznego [9] (brak pełnego tekstu), wykonanie meta-analizy wyników raportowanych w ramach ww. badań było przeciwwskazane. W związku z tym, wyniki analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa stosowania okskarbazepiny względem lewetyracetamu przedstawiono w oparciu o odrębne wyniki obu badań klinicznych.

5.3.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ OKSKARBAZEPINY (PRODUKT LECZNICZY OXEPILAX®) W BEZPOŚREDNIM PORÓWNANIU LEWETYRACETAMU

Badanie RCT; Coppola i wsp., 2007 [8]

Tabela 26. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) okskarbazepiny względem lewetyracetamu; brak napadów padaczkowych; dane z referencji [8].

Punkt końcowy	Grupa badana okskarbazepina N=18	Grupa kontrolna lewetyracetam N=21	RB [95% CI]*	Wartość p**
Brak napadów padaczkowych	13 (72,2%)	19 (90,5%)	0,80 [0,54; 1,09]	0,411

Grupa badana: okskarbazepina. Grupa kontrolna: lewetyracetam. Okres obserwacji: 18 miesięcy. *Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych. **Dane przedstawione w publikacji [8].

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie okskarbazepiny w porównaniu do lewetyracetamu wiąże się z:**

- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie prawdopodobieństwa braku napadów padaczkowych w okresie obserwacji wynoszącym 18 miesięcy.**

Badanie kliniczne; Gniatkowska-Nowakowska, 2010 [9]

Tabela 27. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) okskarbazepiny względem lewetyracetamu; brak lub redukcja częstości napadów padaczkowych; dane z referencji [9].

Punkt końcowy	Grupa badana okskarbazepina N=37	Grupa kontrolna lewetyracetam N=28	RB [95% CI]*	Wartość p*
Brak napadów padaczkowych	14 (37,8%*)	10 (35,7%*)	1,06 [0,57; 2,05]	>0,05
75% redukcja napadów padaczkowych	12 (32,4%*)	13 (46,4%*)	0,70 [0,38; 1,29]	>0,05
50% redukcja napadów padaczkowych	4 (10,8%*)	3 (10,7%*)	1,01 [0,27; 3,81]	>0,05
<25% redukcja napadów padaczkowych	7 (18,9%*)	2 (7,1%*)	2,65 [0,69; 10,76]	>0,05

Grupa badana: okskarbazepina. Grupa kontrolna: lewetyracetam. Okres obserwacji: 24 miesiące. *Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie okskarbazepiny w porównaniu do lewetyracetamu wiąże się z:**

- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie prawdopodobieństwa:** braku napadów padaczkowych, a także 75%, 50% oraz <25% redukcji częstości napadów padaczkowych w okresie obserwacji wynoszącym 24 miesiące.

5.3.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA OKSKARBAZEPINY (PRODUKT LECZNICZY OXEPILAX®) W BEZPOŚREDNIM PORÓWNANIU DO LEWETYRACETAMU

Badanie RCT; Coppola i wsp., 2007 [8]

Tabela 28. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) okskarbazepiny względem lewetyracetamu; jakiegokolwiek działania niepożądane; dane z referencji [8].

Punkt końcowy	Grupa badana okskarbazepina N=18	Grupa kontrolna lewetyracetam N=21	RR [95% CI]*	Wartość p*
Jakiegokolwiek działania niepożądane	2 (11,1%)	3 (14,3%)	0,78 [0,17; 3,52]	>0,05

Grupa badana: okskarbazepina. Grupa kontrolna: lewetyracetam. Okres obserwacji: 18 miesięcy. *Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie okskarbazepiny w porównaniu do lewetyracetamu wiąże się z:**

- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie ryzyka** wystąpienia jakiegokolwiek działań niepożądanych w okresie obserwacji wynoszącym 18 miesięcy.

Do działań niepożądanych raportowanych w grupie stosującej okskarbazepinę należały: ból głowy u jednego pacjenta oraz sedacja u drugiego chorego. Obserwowany ból głowy nie był przyczyną wycofania z badania jednak utrzymywał się przez okres 24 miesiące pomimo zmniejszenia dawki leku,

niemniej jego nasilenie uległo zmniejszeniu względem stanu raportowanego w czasie pierwszej wizyty kontrolnej po 3 miesiącach leczenia. Wystąpienie nasilonej sedacji w przypadku drugiego pacjenta, stanowiło przyczynę wycofania z dalszego udziału w badaniu po upływie 3 miesięcy leczenia.

W grupie kontrolnej, wystąpienie działań niepożądanych raportowano u 3 pacjentów; u dwóch chorych po upływie 15-60 dni od rozpoczęcia leczenia obserwowano zmniejszenie apetytu bez jednoczesnej utraty masy ciała. Zaburzenie to było nieznacznie nasilone i ustąpiło w czasie kolejnych tygodni. U kolejnego pacjenta, ze względu na wystąpienie umiarkowanie nasilonego zmniejszenia apetytu oraz codziennego bólu głowy (ang. *frontal cephalgia*) lewetyracetam został zastąpiony klobazamem po upływie 3 miesięcy od rozpoczęcia badania.

W żadnej z analizowanych grup nie raportowano zaburzeń hematologicznych, biochemicznych ani behawioralnych.

Badanie kliniczne; Gniatkowska-Nowakowska, 2010 [9]

Tabela 29. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) okskarbazepiny względem lewetyracetamu; jakiegokolwiek działania niepożądane; dane z referencji [9].

Punkt końcowy	Grupa badana okskarbazepina N=37	Grupa kontrolna lewetyracetam N=28	RR [95% CI]*	Wartość p*
Jakiegokolwiek działania niepożądane	3 (8,1%*)	5 (17,8%*)	0,45 [0,13; 1,59]	>0,05

Grupa badana: okskarbazepina. Grupa kontrolna: lewetyracetam. Okres obserwacji: 24 miesiące. *Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie okskarbazepiny w porównaniu do lewetyracetamu wiąże się z:**

- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie ryzyka** wystąpienia jakiegokolwiek działań niepożądanych w okresie obserwacji wynoszącym 24 miesiące.

Obserwowane działania niepożądane charakteryzowały się łagodnym nasileniem i obejmowały: wysypkę i ból głowy u pacjentów pediatrycznych otrzymujących okskarbazepinę oraz nudności, ból głowy i wymioty w przypadku chorych otrzymujących lewetyracetam.

5.3.3. PODSUMOWANIE ANALIZY SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ ORAZ PROFILU BEZPIECZEŃSTWA OKSKARBAZEPINY (PRODUKT LECZNICZY OXEPILAX®) W BEZPOŚREDNIM PORÓWNANIU DO LEWETYRACETAMU

Ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa stosowania okskarbazepiny względem lewetyracetamu w leczeniu napadów padaczkowych częściowych ograniczona była tylko do populacji

pacjentów pediatrycznych z określonymi typami choroby tj. idiopatyczną, łagodną padaczką z iglicami w okolicy centralnoskroniowej (ang. *benign epilepsy with centrotemporal spikes*; BECTS) zwaną także padaczką Rolanda [8] oraz padaczką częściową z napadami złożonymi, które przebiegają zwykle z zaburzeniem świadomości [9].

Istotnym ograniczeniem wnioskowania na podstawie badania RCT [8] jest fakt, że naturalny przebieg padaczki BECTS może wiązać się z brakiem napadów padaczkowych nawet przez wiele miesięcy niezależnie od leczenia farmakologicznego, stąd też oszacowanie odsetka pacjentów pozostających wolnych od napadów mimo braku leczenia w relatywnie krótkim danym okresie obserwacji może nastrożać trudności. Niemniej, uwzględniając powyższe ograniczenie, wyniki badania wykazały, że zarówno okskarbazepina, jak i lewetyracetam w monoterapii zapewniają odpowiednią kontrolę napadów padaczkowych w okresie obserwacji wynoszącym blisko 2 lata. Co więcej, w trakcie badania u żadnego z pacjentów nie obserwowano pogorszenia objawów choroby.

Wyniki wcześniejszych badań klinicznych wykazały, że w populacji pediatrycznej okskarbazepina, jak i lewetyracetam wykazują większą skuteczność w leczeniu częściowej padaczki krypto-symptomatycznej niż w przypadku lekoopornych napadów uogólnionych. Dodatkowo, potencjalne działania niepożądane, takie jak: wysypka skórna, ból brzucha, senność oraz upośledzenie funkcji poznawczych związane ze stosowaniem większości leków przeciwpadaczkowych u dzieci stanowią przyczynek do poszukiwania nowych, lepiej tolerowanych opcji terapeutycznych. W niniejszym badaniu, obydwa porównywane preparaty wykazywały dobry profil bezpieczeństwa i nie wpływały na hematologiczne oraz biochemiczne parametry laboratoryjne, jak wyniki badania EEG wykonywanego w czasie aktywności oraz snu.

Wyniki raportowane w badaniu [9] dostępnym tylko w postaci abstraktu konferencyjnego cechują się ograniczoną wiarygodnością, niemniej wskazują one na porównywalną skuteczność kliniczną oraz równie dobry profil bezpieczeństwa okskarbazepiny oraz lewetyracetamu w leczeniu napadów padaczkowych złożonych u dzieci w wieku od 7 do 16 lat.

6. BADANIA O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI

6.1. WSTĘP DO OMÓWIENIA BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI

W wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano:

- 8 prospektywnych badań klinicznych bez grupy kontrolnej dotyczących zastosowania okskarbazepiny w monoterapii I rzutu u pacjentów z nowo zdiagnozowaną padaczką [10], [11], [12], [13], [14], [15], [16], [17];

- 1 prospektywne badanie bez grupy kontrolnej dotyczące zastosowania okskarbazepiny w monoterapii II rzutu (po zmianie z wcześniejszej monoterapii innym lekiem przeciwpadaczkowym) [18]-[19];
- 5 retrospektywnych badań klinicznych bez grupy kontrolnej [20], [21], [22], [23], [24] dotyczących zastosowania okskarbazepiny w monoterapii I rzutu lub w terapii II rzutu (po zmianie z wcześniejszej monoterapii innym lekiem przeciwpadaczkowym);
- 1 prospektywne badanie kliniczne z kohortą kontrolną dotyczące zastosowania okskarbazepiny w ramach terapii wspomagającej (ang. *add-on*) tj. dołączonej do stosowanego dotychczas innego leku przeciwpadaczkowego [25],
- 2 retrospektywne badania kohortowe oceniające częstość niepowodzenia monoterapii I rzutu okskarbazepiną, lewetyracetamem lub walproinianem w populacji pediatrycznej [26], [27];
- 1 retrospektywne badanie kohortowe dotyczące oceny efektów klinicznych okskarbazepiny, karbamazepiny, lewetyracetamu lub walproinianu w populacji pacjentów starszych [28].

We wszystkich ww. badaniach analizowano przypadki pacjentów z napadami padaczkowymi częściowymi z towarzyszącymi lub nie, napadami wtórnie uogólnionymi, należy jednak zaznaczyć, że w badaniach [13], [16], [21], [22], [23], [26], [28] uwzględniono także pewien odsetek pacjentów z napadami padaczkowymi pierwotnie uogólnionymi. Dodatkowo, 11% chorych z badania [23] oraz 85,7% pacjentów z badania [24] przyjmowało okskarbazepinę w ramach terapii *add-on*.

Charakterystyka oraz najważniejsze wyniki raportowane w wyżej wymienionych badaniach klinicznych znajdują się w Aneksie do niniejszego opracowania (rozdz. 14.6.). Podsumowanie wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności z zakresu oceny efektywności klinicznej okskarbazepiny stosowanej w leczeniu napadów padaczkowych częściowych zostało omówione poniżej.

Należy również podkreślić, że w wyniku przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano również inne badania kliniczne o niższej wiarygodności, które zostały uwzględnione tylko w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa stosowania okskarbazepiny u chorych z rozpoznaniem padaczki. Badania te zostały omówione w rozdziale 7.2. niniejszego opracowania.

6.2. PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI

Skuteczność kliniczna okskarbazepiny w leczeniu padaczki częściowej była oceniana w szeregu randomizowanych badań klinicznych z podwójnym zamaskowaniem, jakkolwiek odniesienie raportowanych wyników na sytuację w rzeczywistej praktyce klinicznej może być ograniczone ze względu na kilka czynników. Przede wszystkim większość z nich przeprowadzona została z uwzględnieniem pacjentów z padaczką lekooporną, co generalnie nie odzwierciedla przeciętnej populacji chorych w praktyce klinicznej. Ponadto, zróżnicowanie w zakresie etiologii padaczki, będące

jednym z najbardziej istotnych czynników wpływających na skuteczność terapii, nie jest badane w odniesieniu do analizowanych efektów klinicznych. Często także, okres obserwacji w badaniach RCT nie jest wystarczająco długi aby móc oszacować np. wskaźnik retencji będący ważną determinantą w odniesieniu do skuteczności długoletniej, podtrzymującej terapii danym lekiem przeciwpadaczkowym. Jednocześnie, w wielu badaniach okres wolny od napadów padaczkowych wynoszący 6 miesięcy został wybrany jako jeden z kryteriów oceny skuteczności klinicznej leku, jednakże kryterium to będąc zależne od charakterystyki badanej populacji chorych, wydaje się być mniej czułe w przypadku choroby przewlekłej jaką jest padaczka [10].

W celu poszerzenia oceny efektywności klinicznej okskarbazepiny stosowanej w leczeniu napadów padaczkowych częściowych w zróżnicowanej populacji chorych, w niniejszym rozdziale przedstawiono najważniejsze obserwacje z szeregu badań o niższej wiarygodności.

Celem prospektywnego badania opisanego w publikacji [10] było oszacowanie efektów klinicznych okskarbazepiny stosowanej w monoterapii I rzutu u chorych dorosłych i pacjentów starszych tj. w wieku >64 lat z nowo rozpoznaną padaczką częściową. Wyniki niniejszego badania potwierdziły, że analizowany preparat stanowi skuteczną i dobrze tolerowaną opcję terapeutyczną w analizowanej populacji pacjentów. Odsetek chorych bez napadów padaczkowych w okresie 12 miesięcy obserwacji wynosił 75% oraz 51,9%, odpowiednio u pacjentów z rozpoznaniem padaczki kryptogennej (skrytopochodnej) oraz padaczki symptomatycznej, a raportowana różnica była istotna statystycznie. Łącznie 62,6% chorych uzyskało remisję napadów padaczkowych. Efekty leczenia były szczególnie korzystne w subpopulacji chorych w starszym wieku; u 73,6% pacjentów obserwowano brak napadów padaczkowych w okresie co najmniej 12 miesięcy leczenia. Efekt terapeutyczny został osiągnięty w wyniku zastosowania dawki wynoszącej średnio 1200 mg/dobę, a w przypadku pacjentów starszych – dawki 900 mg/dobę. W przypadku chorych z padaczką symptomatyczną, najmniej korzystne efekty kliniczne (niski wskaźnik remisji) obserwowano w przypadku pacjentów z guzami mózgu, jednocześnie pacjenci ze schorzeniami związanymi z krążeniem mózgowym wykazywali istotnie statystycznie lepszą kontrolę napadów padaczkowych względem pozostałych chorych. Terapia była dobrze tolerowana, jedynie 8,8% chorych zrezygnowało z dalszego leczenia z powodu działań niepożądanych.

Analizy skuteczności klinicznej oraz oceny profilu bezpieczeństwa okskarbazepiny stosowanej u dzieci z nowo zdiagnozowaną padaczką częściową dokonano w prospektywnym, nierandomizowanym badaniu klinicznym [14], [15]. W badaniu uwzględniono 36 dzieci z rozpoznaniem wszystkich typów padaczki częściowej tj.: idiopatycznej (w tym padaczki typu BECTS lub łagodnej padaczki niemowlęcej), symptomatycznej oraz kryptogennej. Mediana wieku pacjentów wynosiła 7,75 lat. W badaniu wykazano, że okskarbazepina stosowana w monoterapii I rzutu jest skuteczna i dobrze tolerowana u

dzieci z padaczką idiopatyczną i symptomatyczną (mała liczba chorych z padaczką kryptogenną uniemożliwia wyciągnięcie jednoznacznych wniosków dla tej subpopulacji). W okresie pierwszych 3 miesięcy terapii, brak napadów padaczkowych raportowano u 58,3% dzieci, u 8,3% obserwowano co najmniej 50% redukcję częstości napadów (taki sam odsetek chorych wykazywał <50% redukcję częstości napadów), podczas gdy u 5,6% pacjentów nastąpiło pogorszenie kontroli napadów, a u 19,5% pozostawała ona bez zmian. Po upływie 12 miesięcy leczenia aż 72,2% pacjentów pediatrycznych pozostawało wolnych od napadów padaczkowych, a odsetek pacjentów wykazujących odpowiedź na leczenie definiowaną jako $\geq 50\%$ redukcja częstości napadów padaczkowych wzrósł do 77,7% [14]. Po upływie 36 miesięcy trwania badania, łącznie 20 pacjentów (55,6%) pozostawało wolnych od napadów padaczkowych, z czego 9 chorych zrezygnowało z dalszej terapii okskarbazepiną ze względu na brak napadów padaczkowych przez okres co najmniej 2 lat [15].

Dodatkowo, w przypadku dzieci z padaczką idiopatyczną, odsetek odpowiedzi na leczenie wynosił 72%, a w subpopulacji pacjentów z padaczką symptomatyczną i kryptogenną wynosił odpowiednio: 50% oraz 66,6%. Odpowiednie odsetki chorych w przypadku częściowych napadów padaczkowych; prostych, złożonych i wtórne uogólnionych wynosiły: 50%, 90% oraz 80%. Stopień tolerancji okskarbazepiny był wysoki; 75% pacjentów pediatrycznych nie raportowało żadnych działań niepożądanych, a u pozostałych 25% były one nieznacznie lub umiarkowanie nasilone [14].

Podsumowując, w oparciu o wyniki niniejszego badania można wnioskować, że okskarbazepina stanowi racjonalną i bezpieczną opcję terapeutyczną u dzieci z nowo rozpoznaną padaczką częściową, w szczególności o etiologii idiopatycznej.

Efektywność kliniczną okskarbazepiny stosowanej w ramach monoterapii I rzutu u dzieci i młodzieży powyżej 4 roku życia z rozpoznaniem napadów padaczkowych częściowych lub pierwotnie uogólnionych analizowano również w innym prospektywnym badaniu bez grupy kontrolnej [13]. Średnia wieku pacjentów pediatrycznych wynosiła 11,9 lat. W badaniu potwierdzono dobrą tolerancję okskarbazepiny w badanej populacji chorych (najczęściej raportowano nadmierną senność), a w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy, brak napadów padaczkowych raportowano łącznie u 81,2% chorych z padaczką częściową oraz u 91,7% pacjentów z padaczką pierwotnie uogólnioną. W prospektywnym badaniu [16] uwzględniającym pacjentów pediatrycznych (średnia wieku $8,4 \pm 1,2$ lat) z nowo rozpoznaną padaczką typu BECTS, u większości których napady padaczkowe miały charakter częściowy, obserwowano, że długotrwała monoterapia okskarbazepiną wiąże się nie tylko z redukcją częstości napadów padaczkowych, ale także z normalizacją aktywności bioelektrycznej mózgu (w badaniu EEG), jak i zachowaniem (brakiem pogorszenia) lub nawet poprawą funkcji poznawczych i umiejętności behawioralnych w analizowanej grupie dzieci.

Efekty kliniczne stosowania okskarbazepiny w monoterapii u dzieci i młodzieży w wieku 5-18 lat z rozpoznaniem padaczki częściowej analizowano również w jednośrodkowym badaniu retrospektywnym [20]. Wyniki badania wykazały, że stosowanie okskarbazepiny w zakresie dawek

18,8-86 mg/kg masy ciała wiąże się z uzyskaniem odpowiedniej kontroli napadów padaczkowych i jest dobrze tolerowane. Łącznie u 85% pacjentów obserwowano $\geq 50\%$ redukcję częstości napadów padaczkowych, w tym u 42% chorych wykazano brak napadów w okresie obserwacji wynoszącym średnio 16,7 miesięcy. Co istotne, więcej pacjentów otrzymujących okskarbazepinę w ramach leczenia I rzutu osiągnęło $\geq 50\%$ redukcję częstości napadów padaczkowych w porównaniu do chorych, którzy stosowali uprzednio monoterapię karbamazepiną (89% vs 79%; $p=0,048$).

Populację pacjentów w wieku ≥ 12 lat z rozpoznaniem padaczki częściowej, którzy rozpoczęli monoterapię okskarbazepiną po wcześniejszym stosowaniu innych leków przeciwpadaczkowych w monoterapii, które nie zapewniały odpowiedniej kontroli napadów padaczkowych lub/i były źle tolerowane analizowano w prospektywnym, wieloośrodkowym badaniu [18]-[19]. Obserwacje z badania wskazały, że po konwersji na leczenie okskarbazepiną, połowa pacjentów doświadczyła $\geq 50\%$ poprawy w zakresie częstości napadów padaczkowych, a 18% chorych pozostawało wolnych od napadów w okresie leczenia/ obserwacji wynoszącym 16 tygodni. Raportowane wyniki wskazują, że okskarbazepina może być skuteczną opcję terapeutyczną u pacjentów z padaczką częściową nieodpowiednio kontrolowaną za pomocą innych leków, a w szczególności w trakcie stosowania karbamazepiny. Spośród pacjentów poddanych konwersji z karbamazepiny z powodu braku skuteczności leczenia, u 47% obserwowano $\geq 50\%$ redukcję miesięcznej częstości napadów padaczkowych, a 6% chorych pozostawało wolnych od napadów w trakcie monoterapii okskarbazepiną. Zmiana terapii prowadziła nie tylko do redukcji częstości napadów padaczkowych, ale wiązała się także z lepszą tolerancją leczenia. W badaniu [18] u 65% pacjentów, którzy zrezygnowali z terapii karbamazepiną z powodu jej złej tolerancji obserwowano poprawę profilu tolerancji okskarbazepiny.

Efekty kliniczne stosowania okskarbazepiny, zarówno w ramach monoterapii, jak i terapii wspomagającej analizowano retrospektywnie w badaniu obserwacyjnym [12], do którego włączono 202 pacjentów w wieku do 17 do 83 lat z padaczką częściową, nowo rozpoznaną lub lekooporną. W badaniu potwierdzono wysoką skuteczność kliniczną oraz dobry profil bezpieczeństwa okskarbazepiny w leczeniu padaczki częściowej, niezależnie od typu napadów, jak i sposobu podawania leku (tj. w monoterapii lub jako lek dodany). W zakresie redukcji liczby napadów padaczkowych w miesiącu, największą korzyść odnieśli pacjenci z nowo zdiagnozowaną padaczką poddani monoterapii; blisko u 3 na 4 pacjentów nie wystąpiły napady padaczkowe (72,2%), a co najmniej 50% redukcję częstości napadów padaczkowych raportowano u 90,7% chorych z tej subpopulacji. Wykazano również, że monoterapia okskarbazepiną może zapewniać odpowiednią kontrolę napadów padaczkowych u pacjentów, którzy nie odpowiadali na wcześniejszą monoterapię innym lekiem przeciwpadaczkowym lub jej zaprzestali ze względu na złą tolerancję. W tej grupie, 50% redukcję częstości napadów padaczkowych/miesiąc obserwowano u 72% chorych, a całkowitą redukcję napadów – u 40%

pacjentów. Ponadto, zastosowanie okskarbazepiny w skojarzeniu z innym AED również wpłynęło na poprawę kontroli napadów (u 56,9% oraz 10,3% chorych obserwowano, odpowiednio $\geq 50\%$ oraz 100% redukcję częstości napadów), a korzyści terapeutyczne nie tylko utrzymywały się w długim okresie leczenia, lecz wręcz narastały w miarę trwania terapii, szczególnie po 6 pierwszych miesiącach od jej rozpoczęcia ($p < 0,0001$). Obserwowane korzyści kliniczne były osiągnięte przy zastosowaniu umiarkowanie wysokiej okskarbazepiny dawki wynoszącej średnio 1200 mg/dobę. Obserwowane wyniki pozostają lepsze niż te raportowane w dużym, wielośrodkowym retrospektywnym badaniu [23] uwzględniającym 947 pacjentów z rozpoznaniem różnych typów padaczki i poddanych monoterapii I lub II rzutu lub terapii wspomagającej w okresie obserwacji wynoszącym 9 lat. W badaniu tym, poprawę kontroli choroby tj. redukcję częstości napadów padaczkowych w wyniku zastosowania okskarbazepiny raportowano u 32-48% pacjentów, a u 51-66% pacjentów częstość ta nie uległa zmianie. W subpopulacji chorych z rozpoznaniem napadów padaczkowych częściowych, prostych lub złożonych (z towarzyszącymi lub nie – napadami wtórnie uogólnionymi) odsetki pacjentów, u których częstość napadów uległa redukcji wynosiły, odpowiednio: 32,1-38,2% oraz 32,6-39,8%.

W innym retrospektywnym badaniu [22] uwzględniającym, podobnie jak w badaniu [23] zróżnicowaną populację 260 pacjentów poddanych uprzednio nieskutecznej i/lub źle tolerowanej monoterapii karbamazepiną, jedynie u 8% chorych raportowano brak napadów padaczkowych w okresie 12 miesięcy, a u 32% pacjentów obserwowano co najmniej 50% redukcję częstości napadów względem stanu początkowego. W badaniu retrospektywnym [24] uwzględniającym pacjentów tylko z padaczką częściową, którzy rozpoczęli stosowanie okskarbazepiny (14,3% - monoterapia, 85,7% - terapia *add-on*) z powodu braku skuteczności/ złej tolerancji poprzedniej terapii, brak napadów padaczkowych w okresie obserwacji wynoszącym 3,5 roku raportowano u 12,2% chorych z ogólnej populacji, w tym u 50% pacjentów poddanych monoterapii oraz 6,0% pacjentów stosujących okskarbazepinę w ramach terapii *add-on*. Z powodu działań niepożądanych z dalszej terapii zrezygnowało 2 pacjentów, a 12-miesięczny oraz 3-letni wskaźnik retencji pozostawał wysoki, co świadczy o dobrej tolerancji okskarbazepiny, szczególnie w przypadku leczenia skojarzonego.

Skuteczność kliniczną okskarbazepiny w leczeniu napadów padaczkowych częściowych lub uogólnionych u chorych wcześniej nieleczonych lub poddanych nieskutecznej/ źle tolerowanej terapii karbamazepiną lub innym lekiem przeciwpadaczkowym analizowano także w ramach obserwacyjnego, retrospektywnego badania [21]. Okskarbazepinę w dawce do 1800 mg/dobę przez 12 miesięcy stosowało 61 pacjentów, w tym 52 chorych poddanych było monoterapii, a 9 pacjentów stosowało terapię wspomagającą. Zastosowane leczenie było dobrze tolerowane, a skuteczność kliniczna mierzona prawdopodobieństwem 100% redukcji napadów padaczkowych był większa niż ta obserwowana w podobnych badaniach retrospektywnych [22], [23], mianowicie odsetek pacjentów bez napadów padaczkowych w okresie obserwacji wynoszącym 12 miesięcy wynosił 76,9% w przypadku stosowania okskarbazepiny w monoterapii.

W przebiegu padaczki często obserwuje się występowanie zaburzeń funkcji poznawczych, jak i stanu emocjonalnego, które mogą być spowodowane takim samym czynnikiem, jaki wywołał padaczkę lub powstają na skutek uszkodzeń ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu choroby lub są związane z zastosowanym leczeniem. Leki przeciwpadaczkowe mogą upośledzać funkcje poznawcze, w tym wywoływać deficyty inteligencji lub inne określone dysfunkcje, m.in. aktywności psychomotorycznej, uwagi, uczenia się lub pamięci. Zaburzenia te zależą od szybkości wprowadzania leku, wielkości stosowanej dawki, oraz od tego czy mamy do czynienia z mono- czy z politerapią. Niektóre grupy pacjentów jak np. dzieci czy osoby w podeszłym wieku są szczególnie predysponowane do występowania zaburzeń funkcji poznawczych [11], [25], [53].

Oddziaływanie okskarbazepiny na funkcje poznawcze zostało już wcześniej określone na podstawie badań z udziałem zdrowych ochotników. Wykazano, że analizowana substancja nie wywiera nasilonego, negatywnego wpływu na badane funkcje, w szczególności na sprawność psychomotoryczną [11].

W prospektywnym badaniu klinicznym [11] przeprowadzonym bez grupy kontrolnej oceniano wpływ monoterapii okskarbazepiną na funkcje poznawcze oraz funkcjonowanie psychospołeczne u 52 wcześniej nieleczonych pacjentów z rozpoznaniem padaczki częściowej. W okresie obserwacji wynoszącym od 6 do 12 miesięcy nie raportowano żadnych istotnych statystycznie ani klinicznie zmian w zakresie: subiektywnego odczucia upośledzenia, nastroju depresyjnego, zaburzeń psychologicznych, funkcji poznawczych, jak i ogólnej jakości życia, które mogłyby wynikać z długotrwałego stosowania okskarbazepiny. Niemniej, analiza zależności parametrów demograficznych i klinicznych wykazała, że płeć żeńska koreluje z pogorszeniem jakości życia społecznego i osobistego oraz zaburzeniem samo-percepcji oraz nastojami depresyjnymi. Co istotne, w wyniku zastosowanej terapii w analizowanej grupie chorych z nowo rozpoznaną padaczką nie obserwowano pogorszenia objawów choroby w okresie od 6 do 12 miesięcy od postawienia diagnozy. Korzystny wpływ okskarbazepiny w dawce 1200 mg/dobę na funkcje poznawcze u pacjentów dorosłych z nowo rozpoznaną padaczką częściową raportowano także w badaniu [17] dostępnym aktualnie tylko w postaci abstraktu.

Poprawa jakości życia chorych na padaczkę, poza łagodzeniem lub eliminacją objawów jest jednym z podstawowych celów leczenia padaczki. Analizę wpływu terapii okskarbazepiną na jakość życia pacjentów z padaczką częściową przedstawiono w publikacji [19] odnoszącej się do prospektywnego, nierandomizowanego badania [18], do którego włączono chorych poddanych konwersji z terapii innym lekiem przeciwpadaczkowym na monoterapię okskarbazepiną. Oceny jakości życia pacjentów dokonano w oparciu o kwestionariusz QOLIE-31 (ang. *Quality of Life in Epilepsy Inventory-31*), oparty na analizie 7 czynników takich jak: problemy z występowaniem napadów, samopoczucie emocjonalne,

problemy związane z energetycznym poziomem zachowania i zmęczeniem, funkcje poznawcze, skutki działania leków, funkcjonowanie społeczne oraz ogólna jakość życia. U wszystkich pacjentów, którzy skompletowali kwestionariusz przed rozpoczęciem leczenia oraz po upływie 16 tygodni leczenia raportowano istotną statystycznie poprawę jakości życia, ocenianą zarówno łącznie, jak i na podstawie poszczególnych subskal. Istotną poprawę raportowano także w odniesieniu od jakości życia związanej ze zdrowiem (ang. *health-related QOL*) w przypadku pacjentów wolnych od napadów padaczkowych lub z $\geq 50\%$ redukcją częstości napadów w czasie monoterapii okskarbazepiną. Poprawa jakości życia była niezależna od przyczyny zaprzestania wcześniejszej terapii karbamazepiną (brak skuteczności/ zła tolerancja).

Badanie jakości życia w szerokim zakresie umożliwia monitorowanie skuteczności leczenia, jego tolerancji i profilu bezpieczeństwa. Wyniki analizy wpływu monoterapii okskarbazepiną na jakość życia chorych poddanych uprzednio nieskutecznej/ źle tolerowanej terapii, wskazują, że lek ten istotnie poprawia jakość życia pacjentów zarówno w aspekcie emocjonalnym, psychologicznym, socjalnym jak i klinicznym.

Poza potencjalnym wpływem samej choroby, jak i leczenia farmakologicznego na funkcje poznawcze i jakość życia pacjentów z padaczką, w badaniach przeprowadzonych w uniwersyteckich centrach leczenia padaczek dowiedziono, że najczęstszym zaburzeniem psychicznym występującym między napadami padaczki jest depresja [25].

Celem analizy przeprowadzonej w badaniu [25] była prospektywna ocena, czy terapia okskarbazepiną jest skorelowana z ilościową poprawą nastroju oraz zmniejszeniem objawów lękowych u dorosłych pacjentów z napadami padaczkowymi częściowymi. W badaniu uwzględniono grupę kontrolną, składającą się z 40 pacjentów z padaczką leczonych innymi lekami niż okskarbazepina, oraz grupę 40 pacjentów, którym podawano okskarbazepiną jako lek dodany do stosowanej dotychczas terapii. W okresie obserwacji wynoszącym 3 miesiące w grupie chorych przyjmujących okskarbazepinę wykazano istotną poprawę nastroju ocenianego w skali CDRS (ang. *Cornell Dysthymia Rating Scale*). Ponadto, u chorych poddanych terapii okskarbazepiną wykazano poprawę wyników analizowanych w skalach oceny nasilenia depresji (ang. *Beck Depression Inventory*; BDI) oraz niepokoju (ang. *Hamilton Anxiety Rating Scale*; HARS), jakkolwiek raportowane różnice nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej. Ponadto, w grupie 28 spośród 40 pacjentów leczonych okskarbazepiną, którzy prezentowali cechy dystymii według kryteriów skali CDRS na początku badania, stwierdzono poprawę nastroju zgodną z efektem przeciwdepresyjnym stosowanego leczenia. Raportowane wyniki potwierdzają doniesienia o istnieniu zależności między stosowaniem okskarbazepiny, a poprawą nastroju u pacjentów z napadami padaczkowymi częściowymi [25].

W retrospektywnym badaniu kohortowym [26] analizowano częstość występowania niepowodzenia monoterapii I rzutu za pomocą okskarbazepiny, lewetyracetamu lub walproinianu u pacjentów

pediatrycznych w wieku od 6. miesiąca życia do 16,9 lat z rozpoznaniem padaczki ogniskowej (częściowej) lub uogólnionej. W subpopulacji dzieci i młodzieży z napadami padaczkowymi częściowymi przeprowadzono tylko porównanie okskarbazepiny z lewetyracetamem (porównanie lewetyracetamu z walproinianem analizowano w ogólnej populacji chorych). Niepowodzenie monoterapii definiowano jako zaprzestanie dalszego leczenia, konieczność zmiany leku na inny lub/i dodania drugiego leku do istniejącej terapii, ze względu na brak odpowiedniej skuteczności oraz odrębnie – ze względu na wystąpienie działań niepożądanych. Wyniki 5-letniej obserwacji wykazały, że w przybliżeniu u 50% chorych leczonych lewetyracetamem konieczna była modyfikacja terapii głównie ze względu na brak skuteczności. Ryzyko to było istotnie większe niż w przypadku monoterapii okskarbazepiną. Niemniej, częstość niepowodzenia leczenia z powodu działań niepożądanych w kohorcie pacjentów otrzymujących lewetyracetam była zbliżona do tej obserwowanej wśród chorych leczonych okskarbazepiną. Z kolei, wyniki retrospektywnej analizy [27] wskazały, że czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia był krótszy w grupie dzieci stosujących lewetyracetam niż w przypadku monoterapii okskarbazepiną, co wynikało przed wszystkim z większej częstości niepowodzenia terapii z powodu gorszej tolerancji lewetyracetamu. Analogicznie, ogólny wskaźnik niepowodzenia terapii z jakichkolwiek przyczyn był wyższy wśród pacjentów stosujących lewetyracetam względem populacji pediatrycznej otrzymującej okskarbazepinę. Pomimo retrospektywnego charakteru ww. analiz oraz szeregu innych ograniczeń (brak zrównoważenia grup pod względem demograficznym, subiektywna ocena „niepowodzenia leczenia” dokonywana przez lekarzy oraz rodzinę), w badaniach tych istotna pozostaje ocena zastosowanego leczenia w rzeczywistej praktyce klinicznej w odniesieniu do pacjentów pediatrycznych („*real-life scenario*”).

Profil bezpieczeństwa okskarbazepiny analizowany w prospektywnych, jak i retrospektywnych badaniach klinicznych był akceptowalny, zarówno w populacji pediatrycznej, jak i u chorych dorosłych i w starszym wieku. Charakter działań niepożądanych był znany i obejmował występowanie m.in.: zmęczenia, sedacji, zawrotów głowy, bólu głowy, wysypki skórnej i hiponatremii.

W ramach niniejszego opracowania uwzględniono także dodatkowe 2 badania [34], [35] przeprowadzone z randomizacją, które nie spełniły kryteriów włączenia do zasadniczej części analizy klinicznej ze względu na brak poszukiwanego komparatora. W obu badaniach porównywano okskarbazepinę w różnym schemacie podawania/ dawkowania u pacjentów z napadami padaczkowymi częściowymi, nieskutecznie kontrolowanymi podczas wcześniejszej monoterapii karbamazepiną. W związku z powyższym, najważniejsze wyniki z zakresu oceny skuteczności klinicznej raportowane w ww. badaniach RCT przedstawiono w niniejszym rozdziale.

W wielośrodkowym badaniu [34] przeprowadzonym z podwójnym zamaskowaniem porównywano efekty kliniczne okskarbazepiny stosowanej w monoterapii w dawce 2400 mg/ dobę oraz 300

mg/dobę. W okresie obserwacji wynoszącym 126 dni (podwójnie zamaskowana faza leczenia) oceniano 4 kryteria: podwójny wzrost częstości napadów padaczkowych/ miesiąc względem stanu początkowego; podwójny wzrost częstości napadów padaczkowych występujących w ciągu 2 kolejnych dni względem otwartej/wstępnej fazy badania; wystąpienie napadów wtórnie uogólnionych oraz wydłużenie czasu trwania napadów uogólnionych wymagających dodatkowej interwencji. Wyniki analizy wskazały na większą skuteczność okskarbazepiny stosowanej w dawce 2400 mg/ dobę przy jednocześnie dobrej tolerancji leczenia.

W otwartym badaniu RCT [35] również badano populację pacjentów z padaczką częściową, którzy stosowali uprzednio karbamazepinę w monoterapii, która nie zapewniała odpowiedniej kontroli napadów padaczkowych. Autorzy badania porównywali skuteczność okskarbazepiny stosowanej w monoterapii II rzutu wprowadzonej do terapii bezpośrednio/ od razu po zakończeniu przyjmowania karbamazepiny (ang. *overnight switch*) lub stopniowo (ang. *progressive switch*).

W grupie chorych nieodpowiadających na wcześniejszą terapię karbamazepiną, u 46,1% chorych raportowano $\geq 50\%$ redukcję częstości napadów padaczkowych w wyniku zastosowania okskarbazepiny w monoterapii II rzutu. Istotną statystycznie redukcję częstości napadów padaczkowych raportowano w obu grupach, co sugeruje że bezpośrednio włączenie okskarbazepiny do terapii jest równie skuteczne jak stopniowe wprowadzanie leku wraz z progresywnym zwiększaniem dawki.

Wyniki analizy bezpieczeństwa stosowania okskarbazepiny w monoterapii II rzutu w oparciu o wyniki badań RCT przedstawiono odrębnie w rozdz. 7.2. niniejszego opracowania.

7. DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA OKSKARBAZEPINY (PRODUKT LECZNICZY OXEPILAX®)

W celu uzupełnienia oceny profilu bezpieczeństwa stosowania okskarbazepiny (produkt leczniczy Oxepilax®), przedstawiono wyniki dotyczące występowania działań niepożądanych, zamieszczone w innych doniesieniach naukowych oraz w badaniach niespełniających kryteriów włączenia do analizy klinicznej.

Ponadto, w celu szerszego określenia bezpieczeństwa stosowania interwencji wnioskowanej w analizowanym wskazaniu klinicznym, poszukiwano również danych z raportów o działaniach niepożądanych, zbieranych i publikowanych przez:

- Europejską Agencję ds. Leków (EMA),
- Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA),
- Brytyjską Agencję Regulacyjną ds. Leków i Produktów Medycznych (MHRA),
- *Health Canada*,

Okskarbazepina (Oxepilax®) w leczeniu napadów padaczkowych częściowych z towarzyszącymi lub nie – wtórnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi u dorosłych i dzieci w wieku 6 lat i starszych. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb*,
- *Thompson Micromedex®*.

7.1. DANE Z CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO I RAPORTÓW O DZIAŁANIACH NIEPOŻĄDANYCH

Charakterystyka Produktu Leczniczego Oxepilax® [29]

Do działań niepożądanych najczęściej zgłaszanych w czasie stosowania okskarbazepiny należą: senność, bóle głowy, zawroty głowy, podwójne widzenie, nudności, wymioty i uczucie zmęczenia, które występują u ponad 10% pacjentów.

W tabeli poniżej przedstawiono analizę działań niepożądanych według klasyfikacji układów i narządów, która została opracowana na podstawie badań klinicznych, w których działania niepożądane określono jako związane z działaniem okskarbazepiny. Ponadto, wzięto pod uwagę klinicznie istotne doniesienia dotyczące działań niepożądanych uzyskane w programach badawczych oraz doświadczenia zebrane po wprowadzeniu leku na rynek.

Skala częstości:

- *bardzo często: $\geq 1/10$,*
- *często: $\geq 1/100$ do $< 1/10$*
- *niezbyt często: $\geq 1/1000$ do $< 1/100$*
- *rzadko: $\geq 1/10000$ do $< 1/1000$*
- *bardzo rzadko: $< 1/10000$*
- *nieznana: częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych.*

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 30. Działania niepożądane, które wystąpiły u pacjentów leczonych okskarbazepiną [29].

Klasyfikacja układów i narządów	Kategoria częstości	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	niezbyt często	Leukopenia
	bardzo rzadko	Trombocytopenia
	nieznana częstość	Hamowanie czynności szpiku kostnego, niedokrwistość aplastyczna, agranulocytoza, pancytopenia, neutropenia
Zaburzenia układu immunologicznego	bardzo rzadko	Nadwrażliwość (w tym nadwrażliwość wielonarządowa) przejawiająca się wysypką, gorączką. Może to dotyczyć innych narządów czy układów, takich jak krew czy układ limfatyczny (np. eozynofilia, trombocytopenia, leukopenia, powiększenie węzłów chłonnych, powiększenie śledziony), wątroba (np. nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby, zapalenie wątroby), mięśnie i stawy (np. obrzęk stawów, ból mięśni, ból

Klasyfikacja układów i narządów	Kategoria częstości	
		stawów), układ nerwowy (np. encefalopatia wątrobową), nerki (np. białkomocz, śródmiąższowe zapalenie nerek, niewydolność nerek), płuca (np. duszność, obrzęk płuc, astma, skurcz oskrzeli, śródmiąższowa choroba płuc), obrzęk naczynioruchowy
	nieznana częstość	Reakcje anafilaktyczne
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	często	Hiponatremia
	bardzo rzadko	Hiponatremia związana z takimi objawami przedmiotowymi i podmiotowymi jak napady padaczkowe, splątanie, zaburzenia świadomości, encefalopatia (patrz także: zaburzenia układu nerwowego), zaburzenia widzenia (np. nieostre widzenie), wymioty, nudności [^]
	nieznana częstość	Niedoczynność tarczycy
Zaburzenia psychiczne	często	Stany splątania, depresja, apatia, pobudzenie (np. nerwowość), chwiejność afektu
Zaburzenia układu nerwowego	bardzo często	Senność, bóle głowy, nieukładowe zawroty głowy
	często	Ataksja, drżenie, oczopląs, zaburzenia uwagi, amnezja
Zaburzenia oka	bardzo często	Podwójne widzenie
	często	Nieostre widzenie, zaburzenia widzenia
Zaburzenia ucha i błędnika	często	Układowe zawroty głowy
Zaburzenia serca	bardzo rzadko	Niemiarowość, blok przedsionkowo-komorowy
Zaburzenia naczyniowe	nieznana częstość	Nadciśnienie
Zaburzenia żołądka i jelit	bardzo często	Nudności, wymioty
	często	Biegunka, zaparcie, ból brzucha
	bardzo rzadko	Zapalenie trzustki i/lub zwiększenie aktywności lipazy i/lub amylazy
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	bardzo rzadko	Zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	często	Wysypka, łysienie, trądzik
	niezbyt często	Pokrzywka
	bardzo rzadko	Obrzęk naczynioruchowy, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (zespół Lyella), rumień wielopostaciowy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	bardzo rzadko	Toczeń rumieniowaty układowy
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	bardzo często	Zmęczenie
	często	Oslabienie
Badania diagnostyczne	niezbyt często	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych i fosfatazy zasadowej we krwi
	nieznana częstość	Zmniejszenie stężenia T4 (o niejasnym znaczeniu klinicznym)

[^] podczas leczenia okskarbazepina, w bardzo rzadkich przypadkach może dojść do klinicznie istotnej hiponatremii (stężenie sodu < 125 mmol/l). Zasadniczo, występowała ona podczas pierwszych 3 miesięcy terapii, jednak znane są przypadki pacjentów, u których stężenie sodu uległo po raz pierwszy zmniejszeniu poniżej wartości 125 mmol/l po ponad 1 roku od rozpoczęcia terapii.

Przedawkowanie

Odnotowano pojedyncze przypadki przedawkowania okskarbazepiny. Maksymalną przyjętą dawką było około 24 000 mg. U wszystkich pacjentów z powodzeniem stosowano leczenie objawowe. Objawy przedawkowania to senność, zawroty głowy, nudności, wymioty, hiperkineza, niedobór sodu we krwi, ataksja oraz oczopląs. W przypadkach przedawkowania nie ma specyficznego antidotum. W miarę potrzeby należy stosować leczenie objawowe i podtrzymujące. Należy rozważyć usunięcie leku przez płukanie żołądka i/lub podanie węgla aktywowanego [29].

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nadwrażliwość

Po wprowadzeniu leku do obrotu raportowano reakcje nadwrażliwości klasy I (natychmiastowe), w tym wysypka, świąd, pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy oraz doniesienia o anafilaksji. Donoszono o przypadkach anafilaksji i obrzęku naczynioruchowym w obrębie krtani, głośni, warg i powiek po zastosowaniu u pacjentów pierwszej lub kolejnych dawek okskarbazepiny. Jeśli takie reakcje wystąpią u pacjenta po leczeniu okskarbazepiną, należy przerwać stosowanie leku i rozpocząć alternatywne leczenie.

Pacjenci, u których wystąpiły reakcje nadwrażliwości na karbamazepinę, powinni zostać poinformowani, że u około 25-30% z nich mogą pojawić się reakcje nadwrażliwości (np. ciężkie reakcje skórne) na okskarbazepinę.

Reakcje nadwrażliwości, w tym wielonarządowe reakcje nadwrażliwości, mogą wystąpić także u pacjentów, u których nie obserwowano nadwrażliwości na karbamazepinę. Takie reakcje mogą dotyczyć skóry, wątroby, krwi i układu limfatycznego bądź innych narządów, każdego indywidualnie lub występować jako reakcje układowe. Jeśli wystąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe świadczące o reakcji nadwrażliwości, stosowanie okskarbazepiny powinno być natychmiast przerwane [29].

Reakcje skórne

Bardzo rzadko donoszono o występowaniu poważnych reakcji skórnych, w tym zespołu Stevensa-Johnsona, toksycznego martwiczego oddzielenia się naskórka (zespół Lyella) oraz rumienia wielopostaciowego w związku z zastosowaniem okskarbazepiny. Pacjenci, u których wystąpią poważne reakcje skórne, mogą wymagać hospitalizacji, ponieważ stany te mogą zagrażać życiu, a nawet w bardzo rzadkich przypadkach prowadzić do zgonu. Przypadki tych zdarzeń związane z zastosowaniem okskarbazepiny występowały zarówno u dzieci, jak i u dorosłych. Średni czas od rozpoczęcia leczenia do wystąpienia tych objawów wynosił 19 dni. Donoszono o kilku pojedynczych przypadkach nawrotu poważnych reakcji skórnych po ponownym podaniu okskarbazepiny. Pacjenci, u których wystąpi reakcja skórna po zastosowaniu produktu Oxepilax, powinni zostać szybko poddani kontroli lekarskiej a leczenie okskarbazepiną należy natychmiast przerwać, chyba że wysypka wyraźnie nie ma związku z lekiem. W razie przerwania leczenia, należy rozważyć zastąpienie produktu leczniczego Oxepilax innym lekiem przeciwpadaczkowym, aby uniknąć napadów padaczkowych po odstawieniu leku. Produktu leczniczego Oxepilax nie należy ponownie podawać pacjentom, którzy przegrali leczenie z powodu reakcji nadwrażliwości [29].

Hiponatremia

U maksymalnie 2,7% pacjentów leczonych okskarbazepiną obserwowano obniżenie stężenia sodu w surowicy (poniżej 125 mmol/l), zazwyczaj bezobjawowe i nie wymagające zmiany dawkowania.

Badania kliniczne wykazały, że stężenie sodu w surowicy powróciło do normy po zmniejszeniu dawki, przerwaniu leczenia lub po wdrożeniu leczenia zachowawczego (np. ograniczonego przyjmowania płynów). U pacjentów ze współistniejącymi chorobami nerek przebiegającymi z małym stężeniem sodu oraz u chorych leczonych jednocześnie produktami zmniejszającymi stężenie sodu (np. lekami moczopędnymi, desmopresyną), jak również lekami z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych (np. indometacyną), przed rozpoczęciem leczenia należy oznaczyć stężenie sodu w surowicy krwi. Następnie czynność tę należy powtórzyć po około 2 tygodniach, a potem w odstępach miesięcznych, przez trzy pierwsze miesiące leczenia, lub w razie potrzeby. Wspomniane powyżej czynniki ryzyka odnoszą się szczególnie do osób w podeszłym wieku. U pacjentów leczonych okskarbazepiną, w momencie wprowadzania leczenia lekami obniżającymi poziom sodu należy również oznaczyć stężenie sodu w surowicy. W przypadku wystąpienia objawów świadczących o niedoborze sodu we krwi podczas stosowania okskarbazepiny należy rozważyć konieczność kontrolowania stężenia sodu. U innych pacjentów należy oznaczać stężenie sodu w surowicy podczas rutynowych badań kontrolnych [29].

Wszyscy pacjenci z pierwotną lub wtórną niewydolnością serca powinni być poddawani regularnym pomiarom masy ciała w celu określenia stopnia retencji płynów. W przypadku zatrzymania płynów lub nasilenia się niewydolności serca, należy sprawdzić stężenie sodu w surowicy. Jeśli stwierdzi się niedobór sodu we krwi, u tych pacjentów należy ograniczyć podaż wody. Ponieważ okskarbazepina może bardzo rzadko powodować zaburzenia przewodzenia w sercu, pacjenci ze współistniejącymi zaburzeniami przewodzenia (np. blokiem przedsionkowo-komorowym, arytmia) wymagają dokładnego monitorowania [29].

Czynność wątroby

Donoszono o bardzo rzadkich przypadkach zapalenia wątroby, z których większość miała łagodny przebieg. W razie podejrzenia zaburzeń czynności wątroby, należy ocenić jej stan i rozważyć przerwanie podawania okskarbazepiny [29].

Reakcje hematologiczne

Po wprowadzeniu okskarbazepiny do obrotu bardzo rzadko donoszono o agranulocytozie, niedokrwistości aplastycznej i pancytopenii u pacjentów leczonych okskarbazepiną. W przypadku pojawienia się jakichkolwiek objawów znaczącego zahamowania czynności szpiku kostnego, należy rozważyć przerwanie leczenia [29].

Zachowania samobójcze

Donoszono o myślach i zachowaniach samobójczych u pacjentów leczonych lekami przeciwpadaczkowymi w różnych wskazaniach. Metaanaliza randomizowanych kontrolowanych placebo badań prowadzonych z zastosowaniem leków przeciwpadaczkowych, wykazała niewielkie zwiększenie ryzyka wystąpienia myśli i zachowań samobójczych. Mechanizm leżący u podstaw tej

Okskarbazepina (Oxepilax®) w leczeniu napadów padaczkowych częściowych z towarzyszącymi lub nie – wtórnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi u dorosłych i dzieci w wieku 6 lat i starszych. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



zależności nie jest znany, a dostępne dane nie wykluczają możliwości zwiększenia ryzyka pod wpływem okskarbazepiny [29].

Hormonalne środki antykoncepcyjne

Pacjentki w wieku rozrodczym powinny być poinformowane, że jednoczesne przyjmowanie okskarbazepiny wraz z hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi może zmniejszać ich skuteczność [29].

Alkohol

Z powodu możliwości wystąpienia addycyjnego działania uspokajającego, pacjenci leczeni okskarbazepiną powinni unikać spożywania alkoholu [29].

Odstawienie leku

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpadaczkowych, dawkę okskarbazepiny należy zmniejszać stopniowo, aby ograniczyć do minimum ryzyko wystąpienia napadów padaczkowych o nasilonej częstotliwości [29].

Interakcje

Indukcja enzymatyczna

Okskarbazepina i jej farmakologicznie czynny metabolit (monohydroksypochozna; MHD) są słabymi induktorami *in vitro* i *in vivo* enzymów cytochromu P450 i CYP 3A4 i CYP 3A5, odpowiedzialnych głównie za metabolizm bardzo dużej liczby leków, np. leków immunosupresyjnych (takich jak cyklosporyna, takrolimus), doustnych środków antykoncepcyjnych (zawierających etynyloestriadiol i/lub lewonorgestrel) oraz niektórych innych leków przeciwpadaczkowych (np. karbamazepiny), powodując zmniejszenie stężenia tych leków w osoczu [29].

Zahamowanie aktywności enzymów

Okskarbazepina i MHD hamują izoenzym CYP 2C19. Dlatego w przypadku podawania dużych dawek okskarbazepiny jednocześnie z lekami metabolizowanymi głównie przez CYP 2C19 (np. fenytoina) mogą wystąpić interakcje. Stężenia fenytoiny w osoczu zwiększyły się maksymalnie o 40%, gdy okskarbazepinę podawano w dawkach większych niż 1 200 mg/dobę [29].

Interakcje z innymi produktami leczniczymi

Cymetydyna, erytromycyna, wiloksazylna, warfaryna i dekstropropoksyfen nie miały wpływu na farmakokinetykę MHD.

Interakcja między okskarbazepiną a inhibitorami monoaminooksydazy jest teoretycznie możliwa ze względu na podobieństwo budowy chemicznej okskarbazepiny do trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych.

W badaniach klinicznych, do których włączono pacjentów leczonych trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi, nie odnotowano żadnych istotnych klinicznie interakcji.

Skojarzenie litu i okskarbazepiny może nasilać toksyczne działanie na układ nerwowy [29].

Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Wykazano, że u potomstwa pacjentek cierpiących na padaczkę, występowanie wad rozwojowych jest od dwóch do trzech razy częstsze niż w populacji ogólnej (wskaźnik 3%). W populacji osób leczonych odnotowano zwiększenie częstości występowania wad rozwojowych w przypadku stosowania terapii wieloma lekami, jednak nie wyjaśniono, w jakim stopniu wpływa na to leczenie i/lub choroba.

Ponadto, nie należy przerywać skutecznej terapii przeciwpadaczkowej, ponieważ nasilenie choroby jest niekorzystne zarówno dla matki, jak i dla płodu [29].

Dane dotyczące ekspozycji na okskarbazepinę podczas ciąży są wciąż niewystarczające, aby ocenić działanie teratogenne okskarbazepiny. W badaniach na zwierzętach obserwowano zwiększenie śmiertelności zarodków, opóźnienia wzrostu oraz wady rozwojowe po podaniu dawek w zakresie dawek toksycznych dla samic.

Leki przeciwpadaczkowe mogą sprzyjać powstaniu niedoboru kwasu foliowego, co może prowadzić do wystąpienia nieprawidłowości rozwoju płodu. Zarówno przed zajściem w ciążę, jak i w trakcie ciąży, zaleca się podawanie uzupełniających dawek kwasu foliowego. Ze względu na to, że skuteczność suplementacji kwasu foliowego nie została udowodniona, należy zaproponować kobietom wykonanie diagnostycznych badań prenatalnych, nawet w przypadku pacjentek przyjmujących uzupełniające dawki kwasu foliowego.

Dane uzyskane od ograniczonej ilości kobiet wskazują, że stężenie aktywnego metabolitu okskarbazepiny w osoczu, 10-monohydroksypochoodnej, może zmniejszać się stopniowo przez cały okres trwania ciąży. Zaleca się dokładne monitorowanie odpowiedzi klinicznej u kobiet otrzymujących okskarbazepinę w czasie ciąży, aby upewnić się, że napady padaczkowe w czasie ciąży są właściwie kontrolowane. Należy również rozważyć kontrolowanie zmian stężeń MHD w osoczu. Można również wziąć pod uwagę kontrolowanie stężeń MHD w osoczu po porodzie, szczególnie w przypadku, kiedy dawka leku była zwiększana w czasie ciąży.

Donoszono o występowaniu zaburzeń krwawienia u noworodków, wywołanych stosowaniem leków przeciwpadaczkowych. Aby temu zapobiec należy podawać witaminę K1 kobiecie ciężarnej przez kilka ostatnich tygodni ciąży oraz noworodkowi [29].

Karmienie piersią

Okskarbazepina i jej aktywny metabolit (MHD) przenikają do mleka ludzkiego. Ustalono, że stosunek stężenia w mleku do stężenia w osoczu wynosi dla obu substancji 0,5. Działanie okskarbazepiny na

Okskarbazepina (Oxepilax®) w leczeniu napadów padaczkowych częściowych z towarzyszącymi lub nie – wtórnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi u dorosłych i dzieci w wieku 6 lat i starszych. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



niemowlę karmione mlekiem matki przyjmującej lek nie jest znane, dlatego nie zaleca się karmienia piersią podczas leczenia okskarbazepiną [29].

Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwana maszyn

Stosowanie okskarbazepiny wiązało się z występowaniem takich działań niepożądanych, jak zawroty głowy lub senność. Należy poinformować pacjentów, że psychofizyczna zdolność obsługiwanie maszyn lub prowadzenia pojazdów może być zaburzona [29].

Ulotka informacyjna *Food and Drug Administration* [30]

W niniejszej publikacji referencyjnej opisano m.in. najczęstsze działania niepożądane raportowane w we wszystkich badaniach klinicznych dotyczących zastosowania okskarbazepiny u chorych z padaczką.

Monoterapia/ terapia wspomagająca u chorych dorosłych, wcześniej leczonych innymi lekami przeciwpadaczkowymi

Do najczęściej raportowanych ($\geq 5\%$) działań niepożądanych związanych z terapią okskarbazepiną i obserwowanych znacznie częściej niż w grupie chorych otrzymujących placebo należały: zawroty głowy, senność, podwójne widzenie, zmęczenie, nudności, wymioty, ataksja, zaburzenia widzenia, ból brzucha, drżenie, niestrawność, zaburzenia chodu. W przybliżeniu 23% z łącznej liczby 1537 badanych pacjentów dorosłych zrezygnowało z dalszego leczenia z powodu działań niepożądanych, do których należały, m.in.: zawroty głowy (6,4%), podwójne widzenie (5,9%), ataksja (5,2%), wymioty (5,1%), nudności (4,9%), senność (3,8%), ból głowy (2,9%), zmęczenie (2,1%), zaburzenia widzenia (2,1%), drżenie (1,8%), zaburzenia chodu (1,7%), wysypka (1,4%) oraz hiponatremia (1,0%).

Monoterapia u chorych dorosłych, wcześniej nieleczonych innymi lekami przeciwpadaczkowymi

Działania niepożądane najczęściej obserwowane ($\geq 5\%$) w trakcie monoterapii I rzutu u pacjentów dorosłych były podobne jak w populacji chorych poddanych uprzednio leczeniu. W przybliżeniu W przybliżeniu 9% z 295 badanych pacjentów zrezygnowało z dalszego leczenia z powodu działań niepożądanych, do których należały, m.in.: zawroty głowy (1,7%), nudności (1,7%), wysypka (1,7%) oraz ból głowy (1,4%).

Monoterapia/ terapia wspomagająca u pacjentów pediatrycznych w wieku ≥ 4 lat, wcześniej leczonych innymi lekami przeciwpadaczkowymi

Charakter i częstość występowania działań niepożądanych w tej grupie pacjentów były zbliżone do tych obserwowanych w analogicznej populacji pacjentów dorosłych.

W przybliżeniu 11% z łącznej liczby 456 badanych pacjentów pediatrycznych zaprzestało dalszego leczenia okskarbazepiną z powodu działań niepożądanych, do których należały: senność (2,4%),

wymioty (2,0%), ataksja (1,8%), podwójne widzenie (1,3%), zawroty głowy (1,3%), zmęczenie (1,1%) oraz oczopląs (1,1%).

Monoterapia u pacjentów pediatrycznych w wieku ≥ 4 lat, wcześniej nieleczonych innymi lekami przeciwpadaczkowymi

Profil i częstość występowania działań niepożądanych w tej grupie pacjentów pediatrycznych były podobne do tych obserwowanych w odpowiedniej populacji chorych dorosłych.

Około 9,2% chorych z grupy 152 pacjentów pediatrycznych zaprzestało dalszego leczenia okskarbazepiną z powodu działań niepożądanych, do których najczęściej ($\geq 1\%$) należała wysypka (5,3%), w tym wysypka grudkowo-plamista (1,3%).

W publikacji podkreślono, że częstość występowania działań niepożądanych obserwowana w badaniach klinicznych może nie odzwierciedlać ryzyka wystąpienia określonych zdarzeń niepożądanych w rzeczywistej praktyce klinicznej ponieważ badania te są przeprowadzane w ściśle określonych warunkach [30].

URPL, Health Canada oraz Thompson Micromedex®

Na stronach internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, *Health Canada*, oraz Thompson Micromedex® nie odnaleziono żadnych raportów dotyczących działań niepożądanych występujących po zastosowaniu okskarbazepiny w analizowanym wskazaniu klinicznym.

7.2. INNE ŹRÓDŁA DANYCH Z ZAKRESU OCENY BEZPIECZEŃSTWA STOSOWANIA OKSKARBAZEPINY

W ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa stosowania okskarbazepiny uwzględniono 2 randomizowane badania kliniczne bezpośrednio porównujące okskarbazepinę z karbamazepiną [31], [32] oraz 1 randomizowane badanie bezpośrednio porównujące okskarbazepinę z walproinianem sodu [33] przeprowadzone w populacji pacjentów z padaczką częściową, z towarzyszącymi lub nie napadami wtórnie uogólnionymi lub padaczką pierwotnie uogólnioną. Ponadto, opisano także wyniki 2 randomizowanych badań klinicznych, w których okskarbazepina podawana była w obu analizowanych grupach pacjentów z napadami padaczkowymi częściowymi [34], [35] oraz wyniki randomizowanego badania porównującego okskarbazepinę z placebo w monoterapii I rzutu u pacjentów pediatrycznych z padaczką (abstrakt) [36].

W niniejszym rozdziale uwzględniono ponadto 5 retrospektywnych badań obserwacyjnych [37], [38], [39], [40], [41] oraz 7 innych, nierandomizowanych badań klinicznych [42], [43], [44], [45], [46], [47], [48], w których oceniano bezpieczeństwo stosowania okskarbazepiny u chorych z rozpoznaniem

padaczki, zarówno częściowej, jak i pierwotnie uogólnionej.

Randomizowane badania kliniczne

Dam i wsp., 1989 [31]

Do międzynarodowego, randomizowanego badania klinicznego przeprowadzonego z podwójnym zamaskowaniem włączono chorych w wieku od 15 do 65 lat z nowo rozpoznaną padaczką, wcześniej nieleczoną. W badaniu uwzględniono pacjentów z napadami częściowymi, z towarzyszącymi lub nie napadami wtórnie uogólnionymi, a także chorych z pierwotnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi.

Początkowe dawki okskarbazepiny oraz karbamazepiny wynosiły odpowiednio: 300 mg/dobę oraz 200 mg/dobę. Podawane dawki zwiększano indywidualnie w odstępach cotygodniowych w czasie od 4. do 8. tygodnia w celu uzyskania jak najlepszego efektu terapeutycznego wraz z zadowalającą tolerancją leczenia. Po ustaleniu optymalnej dawki, leczenie było kontynuowane przez kolejne 12, a następnie 36 tygodni.

Wystąpienie działań niepożądanych o ciężkim nasileniu (ang. *severe*) prowadziło do wycofania pacjenta z dalszego udziału w badaniu. Działania niepożądane o umiarkowanym nasileniu wiązały się z redukcją dawki leku, a działania o łagodnym stopniu nasilenia były jedynie odnotowywane.

Tabela 31. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) okskarbazepiny względem karbamazepiny; jakiegokolwiek działania niepożądane oraz działania niepożądane o ciężkim nasileniu (ITT); dane z referencji [31].

Punkt końcowy	Grupa badana okskarbazepina N=92	Grupa kontrolna karbamazepina N=98	RR [95% CI]*	Wartość P	NNT [95% CI]*
Jakiegokolwiek działania niepożądane	63 (68%)	73 (74%)	0,92 [0,76; 1,10]	>0,05*	-
Działania niepożądane o ciężkim nasileniu – wycofanie z udziału w badaniu	13 (%*)	25 (%*)	0,55 [0,30; 1,00]	0,04**	9 [5; 83]

Grupa badana: okskarbazepina. Grupa kontrolna: karbamazepina. Okres obserwacji: 56 tygodni. *Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych. **Dane przedstawione w publikacji referencyjnej [31].

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie okskarbazepiny w porównaniu do karbamazepiny wiąże się z:**

- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszym ryzykiem** wycofania pacjentów z dalszego udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych o ciężkim nasileniu (parametr NNT wyniósł 9, co oznacza, że podawanie okskarbazepiny zamiast karbamazepiny dziewięciu pacjentom wiąże się z uniknięciem działań niepożądanych o ciężkim nasileniu dodatkowo u jednego chorego w tej grupie w okresie obserwacji wynoszącym 56 tygodni),
- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie ryzyka** wystąpienia

jakichkolwiek działań niepożądanych w okresie obserwacji wynoszącym 56 tygodni.

Charakter działań niepożądanych raportowanych w obu porównywanych grupach był zbliżony i obejmował występowanie: zmęczenia, bólu głowy, zawrotów głowy oraz ataksji.

Do działań niepożądanych o ciężkim nasileniu i będących jednocześnie przyczyną wycofania pacjentów z dalszego udziału w badaniu należały: reakcje alergiczne (9 vs. 16 chorych; RR=1,08; 95% CI: 0,63; 1,70; $p>0,05$), a także; zawroty głowy, zaburzenia widzenia, ból głowy, zmęczenie, niestabilność psychiczna, nudności, biegunka, utrata włosów, leukopenia, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych.

Tabela 32. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) okskarbazepiny względem karbamazepiny; ocena tolerancji zastosowanej terapii dokonywana przez pacjentów oraz lekarzy (ITT); dane z referencji [31].

Punkt końcowy	Grupa badana okskarbazepina N=92	Grupa kontrolna karbamazepina N=98	RB/RR [95% CI]*	Wartość p	NNT [95%CI]*
Dobra lub bardzo dobra tolerancja leczenia	76 (84%)	69 (73%)	RB=1,17 [1,00; 1,39]	<0,05*	9 [5; 1356]
Słaba lub bardzo słaba tolerancja leczenia	15 (16%)	26 (27%)	RR=0,61 [0,35; 1,07]	0,11**	-

Grupa badana: okskarbazepina. Grupa kontrolna: karbamazepina. Okres obserwacji: 56 tygodni. *Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych. **Dane przedstawione w publikacji referencyjnej [31].

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie okskarbazepiny w porównaniu do karbamazepiny wiąże się z:**

- **istotnie statystycznie ($p<0,05$) większym prawdopodobieństwem** bardzo dobrej lub dobrej tolerancji zastosowanego leczenia (parametr NNT wyniósł 9, co oznacza, że podawanie okskarbazepiny zamiast karbamazepiny dziewięciu pacjentom wiąże się z osiągnięciem dobrej lub bardzo dobrej tolerancji zastosowanego leczenia dodatkowo u jednego chorego w tej grupie w okresie obserwacji wynoszącym 56 tygodni),
- **brakiem istotnych statystycznie ($p>0,05$) różnic w zakresie ryzyka** słabej lub bardzo słabej tolerancji zastosowanego leczenia.

Zmiany wyników badań laboratoryjnych były widoczne w przypadku analizy poziomu białych krwinek oraz aktywności enzymów wątrobowych, jakkolwiek istotne kliniczne zmiany prowadzące do wycofania z dalszego udziału w badaniu dotyczyły 2 pacjentów otrzymujących karbamazepinę (wystąpienie leukopenii u jednego chorego oraz wystąpienie reakcji alergicznej i nagły wzrost parametrów wątrobowych u drugiego pacjenta).

Reinikainen i wsp, 1987 [32]

Do randomizowanego badania klinicznego przeprowadzonego z podwójnym zamaskowaniem włączono

chorych w wieku około 38-40 lat z napadami padaczkowymi częściowymi prostymi lub złożonymi, napadami wtórnice uogólnionymi, a także chorych z pierwotnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi, napadami mieszanymi oraz niesklasyfikowanymi. Pacjenci byli wcześniej poddani monoterapii fenytoiną, która nie zapewniała odpowiedniej kontroli choroby lub/ i była źle tolerowana.

Początkowe dawki okskarbazepiny oraz karbamazepiny wynosiły odpowiednio: 300 mg/dobę oraz 200 mg/dobę. Podawane dawki zwiększano stopniowo w okresie pierwszych 2 lub 3 tygodni leczenia w zależności od stanu klinicznego pacjentów, a dawka fenytoiny zredukowana była w odstępach cotygodniowych w czasie 4-8 tygodni od rozpoczęcia badania. Czas trwania fazy konwersji wynosił od 6 do maksymalnie 12 tygodni. Po ustaleniu optymalnej dawki, leczenie było kontynuowane przez kolejne 48-50 tygodni.

Żaden pacjent nie został wycofany z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych. Raportowane działania niepożądane były łagodnie nasilone i występowały głównie w pierwszym tygodniu fazy zwiększania dawek leków. W grupie kontrolnej raportowano istotnie więcej przypadków zawrotów głowy niż u pacjentów otrzymujących okskarbazepinę.

Zdarzenia niepożądane, w wyniku których konieczna była redukcja dawki stosowanego leku wystąpiły tylko u chorych poddanych leczeniu karbamazepiną; u dwóch pacjentów w fazie konwersji monoterapii oraz u jednego pacjenta w trakcie leczenia podtrzymującego (Peto OR=0,13; 95% CI: 0,01; 1,38; p>0,05).

Tabela 33. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) okskarbazepiny względem karbamazepiny; jakiegokolwiek działania niepożądane (ITT); dane z referencji [32].

Punkt końcowy	Grupa badana okskarbazepina N=17	Grupa kontrolna karbamazepina N=19	RR/ Peto OR [95% CI]*	Wartość p
Jakiegokolwiek działania niepożądane	7 (41%)	11 (58%)	0,71 [0,35; 1,38]	>0,05
Senność, sedacja	6 (35%)	7 (37%)	0,96 [0,40; 2,25]	>0,05
Zawroty głowy	1 (6%)	6 (32%)	0,19 [0,03; 1,01]	≥0,05
Ból głowy	0 (0,0%)	1 (5%)	0,15 [0,003; 7,62]	>0,05
Oczopląs	1 (6%)	1 (5%)	1,12 [0,12; 10,22]	>0,05
Nudności	0 (0,0%)	1 (5%)	0,15 [0,003; 7,62]	>0,05
Świąd	0 (0,0%)	1 (5%)	0,15 [0,003; 7,62]	>0,05
Parestezje	0 (0,0%)	1 (5%)	0,15 [0,003; 7,62]	>0,05
Zaburzenia miesiączkowania	0 (0,0%)	1 (5%)	0,15 [0,003; 7,62]	>0,05
Zaburzenia akomodacji oka	0 (0,0%)	1 (5%)	0,15 [0,003; 7,62]	>0,05

Grupa badana: okskarbazepina. Grupa kontrolna: karbamazepina. Okres obserwacji: 54-56 tygodni. *Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych. **Dane przedstawione w publikacji referencyjnej [32]. Jeśli w jednej grupie terapeutycznej nie odnotowano wystąpienia danego punktu końcowego wyniki przedstawiono za pomocą ilorazu szans obliczanego metodą Peto (Peto OR).

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie okskarbazepiny w porównaniu do karbamazepiny wiąże się z:**

- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie ryzyka** wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych, w tym: senności/ sedacji, zawrotów głowy (obserwowano silny trend na korzyść stosowania okskarbazepiny), bólu głowy, oczopląsu, nudności, świądu, parestezji, zaburzeń cyklu miesięczkowego oraz zaburzeń akomodacji oka.

W publikacji zaznaczono, że całkowita liczba działań niepożądanych była istotnie statystycznie większa w grupie chorych poddanych monoterapii karbamazepiną ($p < 0,05$).

Badania hematologiczne wykazały nieznaczne obniżenie poziomu białych krwinek u 4 chorych stosujących karbamazepinę, niemniej zmiany te nie wymagały modyfikacji dawki leku. W grupie badanej nie stwierdzono żadnych nieprawidłowości w zakresie wyników testów hematologicznych. U dwóch pacjentów w każdej z grup wykazano nieznaczny wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej oraz asparaginianowej w początkowej fazie leczenia. Odnośnie innych parametrów biochemicznych nie obserwowano żadnych istotnych zmian w czasie leczenia.

Christe i wsp., 1997 [33]

Do międzynarodowego badania klinicznego przeprowadzonego z randomizacją oraz podwójnym zamaskowaniem włączono chorych w wieku od 15 do 65 lat z nowo rozpoznaną, wcześniej nieleczoną padaczką. W badaniu uwzględniono pacjentów z napadami częściowymi, z towarzyszącymi lub nie napadami wtórnie uogólnionymi, a także chorych z pierwotnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi.

Początkowa dawka okskarbazepiny oraz walproinianu sodu wynosiła 300 mg/dobę. Stosowane dawki zwiększano indywidualnie w odstępach co 2 tygodnie przez okres pierwszych 8 tygodni. Po ustaleniu optymalnej dawki, leczenie było kontynuowane przez kolejne 48 tygodni.

Tabela 34. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) okskarbazepiny względem walproinianu sodu; wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych; dane z referencji [33].

Punkt końcowy	Grupa badana okskarbazepina N=128	Grupa kontrolna walproinian sodu N=121	RR [95% CI]*	Wartość p*
Wycofanie z badania z powodu jakichkolwiek działań niepożądanych	15 (11,7%*)	10 (8,3%*)	1,42 [0,68; 2,99]	>0,05

Grupa badana: okskarbazepina. Grupa kontrolna: walproinian sodu. Okres obserwacji: 56 tygodni. *Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie okskarbazepiny w porównaniu do walproinianu sodu wiąże się z:**

- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie ryzyka** wycofania z dalszego udziału w badaniu z powodu jakichkolwiek działań niepożądanych w okresie obserwacji wynoszącym 56 tygodni.

Do najczęściej raportowanych działań niepożądanych będących przyczyną wycofania z badania należały reakcje alergiczne z objawami skórными w grupie chorych otrzymujących okskarbazepinę (6 pacjentów) oraz utrata włosów u chorych stosujących walproinian sodu (4 pacjentów). Pięciu pacjentów z grupy badanej wycofanych zostało z powodów „innych działań niepożądanych”: u jednego pacjenta raportowano zawroty głowy oraz pogorszenie istniejących wcześniej symptomów psychiatrycznych, u drugiego chorego stwierdzono owrzodzenie języka, a u trzeciego pacjenta stosującego jednocześnie metotreksat rozpoznano toksyczne rozdęcie okrężnicy oraz odwracalne upośledzenie funkcji szpiku kostnego. W przypadku czwartego oraz piątego chorego przyczyną wycofania udziału w badaniu były odpowiednio: ból głowy oraz zaburzenia mowy. W grupie chorych stosujących walproinian sodu, do innych działań niepożądanych będących przyczyną wycofania w badania należały: zator tętniczy u jednego pacjenta oraz dyspepsja u drugiego chorego.

W zakresie czasu do przedwczesnego wycofania pacjentów z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych nie raportowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami ($p=0,33$).

Tabela 35. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) okskarbazepiny względem walproinianu sodu; najczęściej raportowane (z częstością $\geq 5\%$) działania niepożądane; dane z referencji [33].

Punkt końcowy	Grupa badana okskarbazepina N=128	Grupa kontrolna walproinian sodu N=121	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]
Jakiegokolwiek działania niepożądane [^]	115 (89,8%)	106 (87,6%)	1,03 [0,94; 1,13]	>0,05	-
Senność	19 (14,8%)	24 (19,8%)	0,75 [0,43; 1,28]	>0,05	-
Wzrost masy ciała	16 (12,5%)	26 (21,5%)	0,58 [0,33; 1,02]	>0,05	-
Zmęczenie	16 (12,5%)	19 (15,7%)	0,80 [0,43; 1,46]	>0,05	-
Ból głowy	13 (10,2%)	21 (17,4%)	0,59 [0,31; 1,10]	>0,05	-
Wyłysienie	11 (8,6%)	21 (17,4%)	0,50 [0,25; 0,97]	<0,05	12 [6; 227]
Zawroty głowy	13 (10,2%)	14 (11,6%)	0,88 [0,44; 1,77]	>0,05	-
Nudności	11 (8,6%)	14 (11,6%)	0,74 [0,36; 1,54]	>0,05	-
Drżenie	2 (1,9%)	19 (15,7%)	0,10 [0,03; 0,37]	<0,05	8 [5; 13]
Ból brzucha	8 (6,3%)	9 (7,4%)	0,84 [0,34; 2,05]	>0,05	-
Upośledzenie koncentracji	7 (5,5%)	5 (4,1%)	1,32 [0,46; 3,86]	>0,05	-
Zwiększenie apetytu	2 (1,6%)	8 (6,6%)	0,24 [0,06; 0,96]	<0,05	20 [9; 528]
Biegunka	3 (2,3%)	6 (5,0%)	0,47 [0,13; 1,69]	>0,05	-

Grupa badana: okskarbazepina. Grupa kontrolna: walproinian sodu. Okres obserwacji: 56 tygodni. *Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych. [^]niezależnie od związku z zastosowanym leczeniem.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie okskarbazepiny w porównaniu do walproinianu sodu wiąże się z:**

- **istotnie statystycznie ($p<0,05$) mniejszym ryzykiem wystąpienia:** wyłysienia (parametr NNT wyniósł 12, co oznacza, że podawanie okskarbazepiny zamiast walproinianu sodu dwunastu pacjentom wiąże się z uniknięciem wyłysienia dodatkowo u jednego chorego w tej grupie w

okresie obserwacji wynoszącym 56 tygodni), drżenia (parametr NNT wyniósł 8, co oznacza, że podawanie okskarbazepiny zamiast walproinianu sodu ośmiu pacjentom wiąże się z uniknięciem drżenia dodatkowo u jednego chorego w tej grupie w okresie obserwacji wynoszącym 56 tygodni) oraz zwiększenia apetytu (parametr NNT wyniósł 20, co oznacza, że podawanie okskarbazepiny zamiast walproinianu sodu dwudziestu pacjentom wiąże się z uniknięciem zwiększenia apetytu dodatkowo u jednego chorego w tej grupie w okresie obserwacji wynoszącym 56 tygodni),

- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie ryzyka wystąpienia** jakichkolwiek działań niepożądanych, w tym: senności, wzrostu masy ciała, zmęczenia, bólu głowy, zawrotów głowy, nudności, bólu brzucha, upośledzenia koncentracji oraz biegunki, występujących z częstością $\geq 5\%$ w okresie obserwacji wynoszącym 56 tygodni.

Ocena tolerancji leczenia dokonywana była przez lekarzy, jak i samych pacjentów w oparciu o 4-stopniową skalę opisową.

Tabela 36. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) okskarbazepiny względem walproinianu sodu; ocena tolerancji zastosowanej terapii dokonywana przez pacjentów oraz lekarzy za pomocą 4-stopniowej skali opisowej; dane z referencji [33].

Punkt końcowy	Grupa badana okskarbazepina N=128	Grupa kontrolna walproinian sodu N=121	RB [95% CI]*	Wartość p*
Doskonała tolerancja leczenia	111* (86,8%)	94* (77,4%)	1,12 [0,99; 1,27]	>0,05
Dobra tolerancja leczenia	103* (80,2%)	89* (73,6%)	1,09 [0,95; 1,26]	>0,05

Grupa badana: okskarbazepina. Grupa kontrolna: walproinian sodu. Okres obserwacji: 56 tygodni. *Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie okskarbazepiny w porównaniu do walproinianu sodu wiąże się z:**

- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie prawdopodobieństwa** doskonałej lub dobrej tolerancji zastosowanego leczenia, w ocenie pacjentów oraz lekarzy.

Sachdeo i wsp., 2001 [34]

Do wielośrodkowego, randomizowanego badania klinicznego przeprowadzonego z podwójnym zamaskowaniem włączono chorych w wieku powyżej 12. roku życia z napadami padaczkowymi częściowymi z towarzyszącymi lub nie, napadami wtórnie uogólnionymi, nieodpowiednio kontrolowanymi w czasie monoterapii karbamazepiną (podawanej w zakresie dawek 800-1600 mg/dobę).

Okres wyłączenia karbamazepiny z leczenia i jednoczesnego zwiększania dawki okskarbazepiny do 2400 mg/dobę wynosił 28 dni (faza konwersji). Po upływie 56-dniowej, otwartej fazy badania, w trakcie której podawano okskarbazepinę w dawce 2400 mg/dobę, pacjenci zostali zrandomizowani do dwóch grup; kontynuującej leczenie preparatem w dawce 2400 mg/dobę lub stosującej lek w dawce 300 mg/dobę (po 6-tygodniowym okresie stopniowej redukcji dawki). Okres leczenia po randomizacji

wynosił 126 dni.

Do działań niepożądanych raportowanych przez co najmniej 10% pacjentów w czasie obu faz leczenia (chorzy niezrandomizowani, n=47; chorzy zrandomizowani, n=96) należały: zawroty głowy (40,4%; 34,4%), ból głowy (36,2%; 35,4%), zmęczenie (29,8%; 24,0%) oraz nudności (23,4%; 14,6%). Do pozostałych działań niepożądanych obserwowanych z częstością 10-20% należały: bezsenność, wymioty, podwójne widzenie, ataksja, senność, niestrawność, zaburzenia widzenia oraz biegunka. Łącznie 24 chorych (17%) zrezygnowało przedwcześnie z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych, z których najczęściej stanowiły: zawroty głowy, ataksja, ból głowy, nudności, wymioty oraz zmęczenie. Z tej grupy chorych, 3 pacjentów zostało wycofanych z badania z powodu nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych wskazujących odpowiednio na: leukopenię, hiponatremię oraz hipoglikemię.

Ciężkie (ang. *serious*) działania niepożądane raportowane łącznie u 7 pacjentów obejmowały: wzrost częstości napadów drgawkowych u 3 chorych, hiponatremię u 2 chorych, senność i splątanie u 1 chorego oraz przejściowe niedokrwienie mózgu w tylnym kręgu unaczynienia u 1 pacjenta. W czterech z powyższych przypadków, obserwowane zdarzenie zostało określone jako niezwiązane z zastosowanym leczeniem.

Do działań niepożądanych raportowanych przez co najmniej 10% pacjentów w podwójnie zamaskowanej fazie leczenia po randomizacji (n=96) należały: ból głowy występujący u 29,4 chorych otrzymujących okskarbazepinę w dawce 2400 mg/dobę oraz 11,1% chorych stosujących preparat w dawce 300 mg/dobę, zawroty głowy obserwowane odpowiednio u 11,8% oraz 6,7% pacjentów oraz nudności raportowane przez 11,8% oraz 2,2% pacjentów. Powyższe działania niepożądane były jedynymi raportowanymi w częstością $\geq 10\%$ w każdej z grup. Żaden pacjent nie został wycofany z zamaskowanej fazy badania z powodu wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych. Do ciężkich działań niepożądanych zaliczono wzrost częstości napadów drgawkowych, które wystąpiły łącznie u 4 pacjentów (u dwóch chorych w każdej grupie).

W badaniu raportowano jeden przypadek zgonu związany z chorobą niedokrwienną serca u chorego stosującego okskarbazepinę w dawce 2400 mg/dobę. Zdarzenie to wystąpiło po randomizacji ale przed rozpoczęciem przyjmowania leku i zostało określone jako niezwiązane z zastosowaną terapią.

Albani i wsp., 2004 [35]

Do wielośrodkowego, randomizowanego badania klinicznego włączono pacjentów w wieku powyżej 14. roku życia z napadami padaczkowymi częściowymi z towarzyszącymi lub nie, napadami wtórnice uogólnionymi, nieodpowiednio kontrolowanymi w czasie monoterapii karbamazepiną (stosowaną w zakresie dawek terapeutycznych). Pacjenci zostali losowo przydzielili do 2 grup, w których zmiana

terapii na okskarbazepinę nastąpiła natychmiastowo (tzw. *over-night switching*) lub stopniowo (ang. *progressive switching*).

Łącznie u 90% oraz 92,5% pacjentów, odpowiednio z pierwszej oraz drugiej grupy nie raportowano istotnych klinicznie działań niepożądanych. Wartości 95% przedziału ufności dla różnicy pomiędzy grupami nie przekroczyły 10% (różnica: 2,5; 95% CI: 4,1; 9,0), co wskazuje na brak istotnych klinicznie i statystycznie różnic pomiędzy natychmiastowym rozpoczęciem terapii okskarbazepiną, a stopniowym prowadzeniem leku do terapii, w odniesieniu do ryzyka wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych. W przypadku pacjentów, u których wcześniejsza monoterapia karbamazepiną była źle tolerowana (n=187), odpowiednio u 88,8% oraz 90,8% chorych nie obserwowano istotnych klinicznie działań niepożądanych w czasie leczenia okskarbazepiną (różnica: 2,1; 95% Ci: 6,7; 10,8).

Wystąpienie istotnych klinicznie działań niepożądanych raportowało odpowiednio u 14 (10,0%) oraz 11 (7,5%) pacjentów rozpoczynających przyjmowanie okskarbazepiny natychmiastowo oraz stopniowo. Większość z tych pacjentów wykazywała złą tolerancję przyjmowanej wcześniej karbamazepiny, a działania niepożądane występujące w trakcie leczenia ustąpiły całkowicie lub częściowo u prawie 90% chorych po zmianie leku na okskarbazepinę. Częstość występowania istotnych klinicznie działań niepożądanych na końcu fazy konwersji preparatów była zbliżona w subpopulacji kobiet oraz mężczyzn (8,6% vs 8,9%; p=0,921). Do istotnych klinicznie działań niepożądanych najczęściej raportowanych w czasie stosowania okskarbazepiny należały: nudności, ból głowy, zawroty głowy, senność oraz parestezje. Z powodu działań niepożądanych z dalszego udziału w badaniu wycofanych zostało 7,1% chorych z grupy pierwszej oraz 6,2% pacjentów z grupy drugiej.

Lundgren 2003 [36] (abstrakt)

W niniejszym, wielośrodkowym badaniu klinicznym z randomizacją oraz podwójnym zamaskowaniem oceniano bezpieczeństwo stosowania okskarbazepiny względem placebo w monoterapii I rzutu u dzieci z rozpoznaniem padaczki częściowej. W badaniu uwzględniono 22 chorych w wieku od 4 do 15 lat, a stosowana dawka okskarbazepiny wynosiła 600-1500 mg/dobę (18-37 mg/kg masy ciała/dobę).

Wystąpienie działań niepożądanych raportowano u 89% dzieci (8/9) stosujących okskarbazepinę oraz 62% chorych (8/13) stosujących placebo. Nie wykazano istotnych różnic między grupami w zakresie rodzaju oraz nasilenia działań niepożądanych. Do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych w grupie chorych stosujących okskarbazepinę lub placebo należały: ból głowy (3 vs. 3), zapalenie migdałków (2 vs. 1), nudności (2 vs. 1), wysypka skórna (2 vs. 1), zmęczenie (1 vs. 3) oraz infekcje wirusowe (0 vs. 3).

Podsumowując, wyniki badania wskazują, że okskarbazepina w monoterapii stanowi dobrze tolerowaną opcję terapeutyczną w nowo zdiagnozowanej padaczce częściowej u dzieci powyżej 4 roku życia.

Badania obserwacyjne, retrospektywne

Buggy i wsp., 2010 [37]

Badanie obserwacyjne, postmarketingowe, w którym analizowano bezpieczeństwo stosowania okskarbazepiny na podstawie danych z systemu monitorowania zdarzeń związanych ze stosowaniem leków - PEM (ang. *Prescription Event Monitoring*) realizowanego przez System Ochrony Zdrowia w Wielkiej Brytanii. Procedura PEM jest techniką nadzoru leku po wprowadzeniu go do obrotu i ma na celu dokonanie opisowej i jakościowej analizy populacji stosującej ten lek, a także rejestrowanie działań niepożądanych występujących podczas terapii. Analizę przeprowadzono w oparciu o dane gromadzone przez lekarzy pierwszego kontaktu w okresie od marca 2000 roku do lipca 2003 roku i dotyczące stosowania okskarbazepiny przez co najmniej 6 miesięcy u każdego z włączonych do zestawienia pacjentów.

Do badania włączono dane dotyczące ogółem 2 243 pacjentów (średni wiek: 40,4 lat, zakres wieku 2-99 lat, 46,3% stanowili mężczyźni). Średni czas terapii okskarbazepiną wynosił 273 dni (39 tygodni). Najczęściej raportowanymi wskazaniami, dla których zalecono okskarbazepinę były padaczka (n=1 111; 49,5%) i konwulsje (n=209; 9,3%). Ponadto, okskarbazepinę przepisywano również w takich wskazaniach jak: neuralgia nerwu trójdzielnego (n=104; 4,6%), neuralgia (n=44; 2,0%), dolegliwości bólowe (n=25; 1,1%), stwardnienie rozsiane (n=16; 0,7%) oraz bóle neuropatyczne (n=15; 0,7%).

Odnotowano łącznie 698 przypadków przedwczesnego zakończenia terapii ze znanej przyczyny (31,1%) oraz 60 przypadków zakończenia terapii bez określenia przyczyny (2,7%). Najczęstszym powodem przerwania terapii był brak jej skuteczności (n=262; 11,7% całej kohorty). Do działań niepożądanych będących najczęstszą przyczyną zakończenia terapii okskarbazepiną była senność/zmęczenie (n=57; 2,5% kohorty).

Bez względu na wskazanie do stosowania okskarbazepiny, w początkowym etapie leczenia najczęściej odnotowywano: senność, sedację, nudności, wymioty oraz zawroty głowy. Z kolei, do zdarzeń raportowanych w trakcie terapii i określonych jako prawdopodobnie związane z zastosowanym leczeniem należały wysypka skórna i hiponatremia.

U żadnego z pacjentów stosujących okskarbazepinę nie wystąpiły ciężkie (ang. *serious*) działania niepożądane, co świadczy o dobrym profilu bezpieczeństwa okskarbazepiny.

Bourgeois i wsp., 2005 [38]

Badanie obserwacyjne, w ramach którego przedstawiono dane z zakresu bezpieczeństwa stosowania okskarbazepiny u dzieci w wieku ≤16 lat z napadami padaczkowymi częściowymi, które przyjmowały analizowany preparat w ramach programu badań klinicznych (ang. *Clinical Development Program*; CDP) oraz programu rozszerzonego dostępu (ang. *Compassionate Use Program*; CUP)

Do analizy włączono dane z 20 badań klinicznych z zakresu bezpieczeństwa stosowania okskarbazepiny u dzieci w wieku ≤ 16 lat z rozpoznaniem padaczki częściowej. W niniejszej analizie uwzględniono dane dotyczące stosowania okskarbazepiny (jako monoterapia lub terapia wspomagająca/ konwersja do monoterapii alternatywnej) u 1059 dzieci, w tym: 572 przypadki pochodziły z programu badań klinicznych, a 487 z programu rozszerzonego dostępu. Spośród pacjentów pediatrycznych uwzględnionych w programie CDP, 280 dzieci uczestniczyło w badaniach RCT, a 292 – w badaniach otwartych. Średnia długość terapii okskarbazepiną wynosiła 18,9 miesięcy (zakres 0,03 - 95,9 miesięcy) w przypadku pacjentów zarejestrowanych w bazie danych programu CDP oraz 11,2 miesięcy (0,03 - 133,5 miesięcy) w przypadku chorych włączonych do programu rozszerzonego dostępu. W przybliżeniu połowa pacjentów (CDP: 58,2%; CUP: 48,4%) stosowała okskarbazepinę przez ponad 12 miesięcy.

Wśród wszystkich pacjentów zarejestrowanych w programie badań klinicznych tylko w 57 przypadkach (10%) konieczne było przedwczesne zakończenie terapii okskarbazepiną z powodu działań niepożądanych. Zdarzeniami niepożądanymi które najczęściej prowadziły do przerwania leczenia były: wysypka (1,9%), wymioty (1,4%), ospałość (1,2%) oraz ataksja (1,2%). W trakcie badań klinicznych zmarło 2 pacjentów pediatrycznych (0,3%). Obydwa przypadki zgonu były następstwem napadów drgawkowych w trakcie terapii wspomagającej/ konwersji do monoterapii alternatywnej i zostały określone jako niezwiązane ze stosowaniem okskarbazepiny.

Najczęściej raportowanymi ($\geq 10\%$) działaniami niepożądanymi występującymi podczas terapii okskarbazepiną w ramach programu badań klinicznych (łącznie), niezależnie od związku z leczeniem, były: ból głowy (32,5%), senność (31,5%), wymioty (27,6%) oraz zawroty głowy (23,1%). Dla porównania, do najczęściej raportowanych działań niepożądanych u pacjentów dorosłych tj. w wieku od 18 do 64 lat należały: ból głowy, senność, zawroty głowy oraz nudności. Wymioty, gorączka oraz infekcje górnych dróg oddechowych występowały co najmniej dwukrotnie częściej w grupie pacjentów w wieku ≤ 16 lat. Ciężkie (ang. *serious*) działania niepożądane raportowano łącznie u 70 z 572 pacjentów pediatrycznych (12,2%), a tylko u 1,4% chorych były one związane z podawaniem okskarbazepiny. Do ww. zdarzeń należały: wysypka skórna, sedacja oraz zapalenie wątroby.

W przypadku subpopulacji pacjentów przyjmujących okskarbazepinę w ramach randomizowanych, podwójnie zamaskowanych badań klinicznych, do najczęściej raportowanych działań niepożądanych należały: ból głowy (45%) oraz senność (25,6%). Inne działania niepożądane obserwowane w grupie leczonej okskarbazepiną lub grupie przyjmującej placebo występowały z porównywalną częstością, za wyjątkiem zawrotów głowy oraz gorączki w grupie badanej oraz zmęczenie, zapalenie żołądka i jelit oraz nerwowość. Wśród chorych wcześniej nieleczonych nie obserwowano ciężkich działań niepożądanych bezpośrednio wynikających z zastosowanego leczenia okskarbazepiną. W grupie leczonych uprzednio pacjentów otrzymujących okskarbazepinę w ramach terapii wspomagającej lub

konwersji do monoterapii alternatywnej, najczęściej obserwowano: wymioty, ból głowy, senność, zawroty głowy oraz nudności. Łącznie u 5 wcześniej leczonych pacjentów (3%) obserwowano wystąpienie ciężkich działań niepożądanych, takich jak: drgawki, wymioty, choreoatetoz (niezależne skurcze mięśni), ataksja, podwójne widzenie, oczopląs oraz zawroty głowy.

Częstość występowania działań niepożądanych wśród pacjentów zarejestrowanych w programie rozszerzonego dostępu była znacznie niższa niż w grupie pacjentów pediatrycznych biorących udział w programie badań klinicznych, jakkolwiek profil/ charakter obserwowanych działań był bardzo podobny. Częstość występowania działań niepożądanych u chorych biorących udział w programie rozszerzonego dostępu (n=487) nie przekraczała 3%. Do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych ($\geq 1\%$) należały: wysypka (2,7%), zmęczenie (1,6%), nudności (1,2%) oraz senność (1,2%). Tylko 8 spośród 487 dzieci (1,6%) w tej grupie doświadczyło poważnych działań niepożądanych. W porównaniu do 1,4% chorych z badań klinicznych, jedynie u 0,4% pacjentów pediatrycznych uwzględnionych w programie rozszerzonego dostępu raportowano ciężkie działania niepożądane określone jako związane z zastosowaną terapią, takie jak: upośledzenie pracy serca u jednego pacjenta oraz wysypka/wysypkowe zapalenie skóry u drugiego chorego. W ramach programu raportowano 4 zgony (0,8%), których przyczynami były: zapalenie płuc w dwóch przypadkach, niewydolność oddechowa oraz wirusowe zapalenie mózgu. Wszyscy ww. chorzy otrzymywali okskarbazepinę w ramach leczenia wspomagającego, a przypadki zgonu zostały określone jako niezwiązane z zastosowanym leczeniem.

Kutluay i wsp., 2003 [39]

Badanie obserwacyjne, w ramach którego przedstawiono dane z zakresu bezpieczeństwa stosowania okskarbazepiny u chorych dorosłych oraz w kohorcie pacjentów starszych z rozpoznaniem padaczki. Badanie oparto na danych zgromadzonych w bazie *The Novartis Safety Database* zawierającej wyniki badań klinicznych przeprowadzonych od 1991 roku i dotyczących zastosowania okskarbazepiny. Program badań klinicznych obejmował łącznie 21 badań klinicznych, w których okskarbazepinę stosowano w ramach monoterapii lub terapii wspomagającej u pacjentów z napadami padaczkowymi częściowymi.

W badaniu analizowano bezpieczeństwo stosowania okskarbazepiny u 1 626 pacjentów z rozpoznaniem padaczki, którzy zostali sklasyfikowani do dwóch grup w zależności od wieku: w grupie osób starszych (wiek ≥ 65 lat) znalazło się 52 pacjentów (średnia wieku - 73,2 lat), a kolejnych 1574 pacjentów zakwalifikowano do kohorty chorych dorosłych (w przedziale wiekowym 18-64 lat, średnia wieku - 34,8 lat). Długość terapii okskarbazepiną wynosiła średnio 236 dni (zakres: 3-1506 dni) w grupie osób starszych oraz 340 dni (zakres: 1-2086) w grupie pacjentów dorosłych. Średnia dawka okskarbazepiny u osób starszych wynosiła 874 mg/dobę (600-3000 mg), a u chorych dorosłych 1540 mg/dobę (150-5400 mg). Większość (92,3%) starszych pacjentów przyjmowała jednocześnie inne

leki, głównie leki przeciwbólowe, hipotensyjne oraz moczopędne.

Pomiędzy kohortą pacjentów dorosłych, a grupą osób starszych nie raportowano istotnych statystycznie różnic w zakresie ryzyka przedwczesnego wycofania z badania z powodu działań niepożądanych (21,7% vs 26,9%).

Łącznie 81% pacjentów starszych oraz 87% pacjentów dorosłych raportowało wystąpienie co najmniej jednego działania niepożądanego w czasie terapii okskarbazepiną.

Do czterech działań niepożądanych najczęściej obserwowanych podczas terapii okskarbazepiną u osób starszych należały: wymioty (19%), zawroty głowy (17%), mdłości (17%) oraz senność (15%). U 3 pacjentów z tej grupy rozwinęła się również bezobjawowa hiponatremia (z poziomem sodu poniżej 125 mEq/L w co najmniej jednym pomiarze). Co istotne, nie raportowano żadnych działań niepożądanych występujących z częstością większą niż 20%. Analogicznie, w grupie chorych dorosłych do czterech najczęściej obserwowanych działań niepożądanych należały: ból głowy (32%), zawroty głowy (29%), senność (24%) oraz nudności (20%). Jedynie wymioty obserwowano nieznacznie częściej u chorych starszych niż w młodszej kohorcie, jakkolwiek różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie.

Jedyny przypadek zgonu raportowany w kohorcie pacjentów starszych nie był związany z przyjmowaniem okskarbazepiny (88-letnia pacjentka z rozpoznaniem raka piersi zmarła w wyniku rozwoju nowotworu). Ponadto, w analizowanej populacji pacjentów w wieku ≥ 65 lat nie stwierdzono nieprawidłowości wyników badań laboratoryjnych określających funkcjonowanie wątroby, nerek oraz układu krwiotwórczego i krwi w trakcie terapii okskarbazepiną.

Ortenzi i wsp., 2008 [40]

W ramach retrospektywnego badania analizowano częstość występowania działań niepożądanych w czasie stosowania okskarbazepiny w zależności od zastosowanej dawki leku, stężenia metabolitu (MHD) w surowicy krwi, równoczesnego stosowania innych leków przeciwpadaczkowych oraz wieku pacjentów. W badaniu uwzględniono 414 chorych w wieku powyżej 10 lat z rozpoznaniem padaczki stosujących okskarbazepinę w monoterapii lub w ramach terapii wspomagającej w okresie od 2001 do 2006 roku. Dane uzyskano z bazy ośrodka medycznego *Regional Epilepsy Centre of Ancona* we Włoszech. U 98% uwzględnionych chorych rozpoznano padaczkę częściową, a prawie 50% pacjentów otrzymywało okskarbazepinę w monoterapii. Średnia dawka okskarbazepiny wynosiła $1423,85 \pm 552,0$ mg na dobę.

Łącznie, 87 chorych (21%) raportowało wystąpienie co najmniej jednego działania niepożądanego w czasie stosowania okskarbazepiny. Do najczęściej obserwowanych zdarzeń należały: hiponatremia (9,2%), zawroty głowy (2,9%) oraz senność (2,6%). Z powodu działań niepożądanych leczenie okskarbazepiną zakończyło 27 pacjentów (6,5%). Spośród 19 pacjentów (4,6%), którzy zrezygnowali z dalszego leczenia z powodu hiponatremii, tylko u jednego chorego była ona objawowa (astenia).

W pozostałych przypadkach rezygnacja z dalszego leczenia była związana z jednoczesnym stosowaniem innych leków przeciwpadaczkowych. W czasie zwiększania dawki okskarbazepiny u chorych poddanych wcześniejszej innej monoterapii nie odnotowano żadnych działań niepożądanych ani incydentów wysypki skórnej.

Pomiędzy kohortą pacjentów, u których raportowano jakiekolwiek działania niepożądane, a kohortą pacjentów, u których nie wystąpiły działania niepożądane w trakcie stosowania okskarbazepiny nie wykazano żadnych istotnych statystycznie różnic w zakresie: przyjmowanej dawki okskarbazepiny, stężenia MHD we krwi, masy ciała chorych oraz liczby przyjmowanych jednocześnie innych leków przeciwpadaczkowych. Jedyną różnicę pomiędzy wyodrębnionymi grupami wykazano w odniesieniu do wieku analizowanych pacjentów ($p=0,04$). Analiza statystyczna wykazała, że ryzyko wystąpienia działań niepożądanych było niższe wśród pacjentów młodszych (<20 lat) oraz dorosłych (20-59 lat) niż w przypadku chorych starszych tj. w wieku ≥ 60 lat (odpowiednio: $OR=0,46$ oraz $OR=0,51$). Dodatkowo, pacjenci, u których obserwowano hiponatremię byli istotnie starsi niż pacjenci w kohorcie kontrolnej ($p=0,0045$). W odniesieniu do wszystkich pozostałych czynników/ zdarzeń nie wykazano wyraźnych zmian w zależności od wieku pacjentów.

Chung i wsp., 2007 [41]

Retrospektywne badanie kohortowe, w którym porównywano wskaźnik retencji (kontynuacji) terapii (ang. *retention rate*) za pomocą pięciu leków przeciwpadaczkowych w celu oszacowania ich skuteczności klinicznej (zaprzeszczenie leczenia z powodu nieodpowiedniej kontroli napadów padaczkowych) oraz profilu bezpieczeństwa (zaprzeszczenie leczenia z powodu złej tolerancji). W badaniu uwzględniono chorych z rozpoznaniem padaczki częściowej (80%) lub padaczki pierwotnie uogólnionej (20%), którzy przez co najmniej 2 lata stosowali: okskarbazepinę, lewetyracetam, lamotryginę, topiramát lub zonisamid. Wskaźnik retencji analizowano w 4., 12., 24, 52. oraz 104 tygodniu terapii.

W okresie obserwacji wynoszącym 2 lata, najwyższy wskaźnik retencji pozostawał w przypadku chorych stosujących lamotryginę (74,1%), a następnie: zonisamid (60,2%), okskarbazepinę (58,8%), lewetyracetam (53,6%) oraz topiramát (44,2%). Przyczyną rezygnacji z dalszego leczenia był przede wszystkim brak skuteczności (29,5%), a także działania niepożądane o charakterze sedacji (20,5%). W przypadku analizowanych leków przeciwpadaczkowych, zidentyfikowano specyficzne działania niepożądane prowadzące do wycofania z terapii, w tym: zaburzenia zachowania i drażliwość (40,4% przypadków wycofania) u chorych stosujących lewetyracetam, a także nudności (9,5% przypadków), wysypka skórna (14,3%) i hiponatremia (7,1%) w przypadku stosowania okskarbazepiny. Ponadto, stosowanie okskarbazepiny wiązało się z najmniejszą częstością występowania zaburzeń behawioralnych (4,8%) oraz sedacji (7,1%) w porównaniu do pozostałych analizowanych leków przeciwpadaczkowych.

Inne badania nierandomizowane

Cansu i wsp., 2012 [42]

W niniejszym jednośrodkowym, nierandomizowanym badaniu oceniano wpływ monoterapii okskarbazepiną lub walproinianem na procesy wzrostu u 76 dzieci z nowo rozpoznaną padaczką idiopatyczną. Okskarbazepinę stosowano w przypadku rozpoznania napadów padaczkowych częściowych, a walproinian – napadów pierwotnie uogólnionych. W chwili rozpoczęcia leczenia średnia wieku w pierwszej oraz drugiej grupie pacjentów pediatrycznych wynosiła odpowiednio: $8,1 \pm 4,0$ oraz $10,0 \pm 4,2$ lata. Pacjenci byli poddani ocenie przed rozpoczęciem leczenia oraz w 6. i 12. miesiącu trwania monoterapii. W badaniu oceniano surogaty tj. zmianę parametrów biochemicznych względem wartości wyjściowych oraz nie przeprowadzano analizy porównującej efekty działania okskarbazepiny i walproinianu.

Wyniki badania przeprowadzonego w grupie pacjentów pediatrycznych z padaczką idiopatyczną wykazały, że okskarbazepina może stymulować wzrost poprzez zwiększenie stężenia insulinopodobnego czynnika wzrostu (ang. *insulin-like growth factor-1*) w surowicy krwi oraz stężenia białka wiążącego ten czynnik w surowicy krwi (ang. *insulin-like growth factor-binding protein-3*). Takiego efektu nie obserwowano w przypadku stosowania walproinianu, a jednocześnie terapia ta wiązała się z obniżeniem poziomu greliny będącej ligandem dla receptora uwalniającego hormon wzrostu.

Rättyä i wsp., 1999 [43]

Celem badania było oszacowanie wpływu terapii okskarbazepiną (n=18), karbamazepiną (n=19) lub walproinianem (n=40) na rozwój ogólny, wzrost oraz dojrzewanie płciowe u dziewcząt w wieku 8-18 lat z rozpoznaniem padaczki. Grupę kontrolną stanowiły zdrowe dziewczęta w tym samym przedziale wiekowym (n=49).

Wzrost pacjentek, które rozpoczęły terapię okskarbazepiną w okresie dojrzewania był zbliżony do tego w grupie kontrolnej, choć dziewczęta, które zaczęły leczenie w okresie przed pokwitaniem były o 5,5 cm niższe ($p=0,03$), niemniej nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w zakresie docelowego wzrostu. Chore przyjmujące okskarbazepinę oraz zdrowe dziewczęta charakteryzowały się zbliżoną masą ciała, wskaźnikiem BMI oraz współczynnikiem obwodu talii-bioder-ud.

Proces dojrzewania płciowego u dziewcząt, które rozpoczęły terapię okskarbazepiną przed okresem pokwitania był opóźniony względem zdrowych rówieśniczek. Jakkolwiek, analizując dojrzewanie płciowe matek chorych pacjentek (wiek, którym nastąpiła pierwsza miesiączka) również obserwowano trend w kierunku późniejszego pokwitania, co w tym przypadku może sugerować wpływ czynników genetycznych.

Podsumowując, wyniki badania wskazują, że zarówno terapia okskarbazepiną, ale także stosowanie karbamazepiny lub walproinianu nie oddziałuje na linearny wzrost oraz rozwój płciowy dziewcząt z

rozpoznaniem padaczki. Jednocześnie obserwowano, że pacjentki otrzymujące walproinian miały wyższy wskaźnik BMI niż w grupie kontrolnej, podczas gdy chore leczone okskarbazepiną lub karbamazepiną miały wagę zbliżoną do zdrowych osób z grupy kontrolnej.

Babacan i wsp., 2012 [44]

Celem badania było oszacowanie wpływu leczenia okskarbazepiną na proces kształtowania kości u dzieci. W analizie uwzględniono 44 pacjentów w wieku od 5 do 15 lat z rozpoznaniem padaczki częściowej (z lub bez napadów wtórnie uogólnionych), którzy otrzymywali okskarbazepinę przez okres co najmniej 12 miesięcy. Grupę kontrolną stanowiły zdrowe dzieci w tym samym wieku (n=33).

Pomiędzy analizowanymi grupami nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie stężenia wapnia, poziomu osteokalcyny oraz 25-hydroksypochoodnej witaminy D w surowicy krwi, a także różnicy w odniesieniu do gęstości mineralnej kości. Niemniej u dzieci leczonych okskarbazepiną obserwowano istotnie statystycznie zwiększone stężenie parathormonu, fosfatazy zasadowej oraz fosforu w surowicy krwi, a także istotnie obniżony poziom kalcytoniny względem dzieci zdrowych. Raportowane wyniki sugerują, że leczenie okskarbazepiną może prowadzić do wtórnej nadczynności przytarczyc wraz ze zmniejszeniem obrotu kostnego oraz/ lub upośledzeniem absorpcji wapnia w jelicie.

Yılmaz i wsp., 2014 [45]

Celem niniejszego retrospektywnego badania obserwacyjnego była ocena wpływu leków przeciwpadaczkowych (fenobarbitalu, walproinianu, karbamazepiny, okskarbazepiny lub lewetyracetamu) na funkcjonowanie tarczycy u dzieci z rozpoznaniem padaczki częściowej lub pierwotnie uogólnionej.

Stężenie wolnej tyroksyny (fT4) oraz hormonu stymulującego uwalnianie hormonów tarczycy (ang. *thyroid-stimulating hormone*; TSH) badane było przed rozpoczęciem terapii oraz po upływie 1., 6. oraz 12 miesięcy leczenia. Wykazano, że u pacjentów stosujących walproinian poziom fT4 uległ istotnemu obniżeniu, a stężenie TSH – wzrosło w 1., 6. oraz 12. miesiącu leczenia względem wartości początkowych. W grupie pacjentów stosujących karbamazepinę obserwowano redukcję stężenia fT4 w 1., 6. i 12. miesiącu oraz wzrost TSH w 1. i 6. miesiącu leczenia. W przypadku dzieci leczonych okskarbazepiną obserwowano tylko redukcję stężenia fT4 w 1. miesiącu leczenia, natomiast stosowanie lewetyracetamu nie wpłynęło na istotne statystycznie zmiany poziomu fT4 ani TSH w surowicy krwi przez cały okres obserwacji/ leczenia. Znane jest działanie karbamazepiny na metabolizm hormonów tarczycy poprzez indukcję wątrobowego cytochromu P450 powodujące zwiększenie ich metabolizmu oraz przez zaburzenia wiązania hormonów ze specyficznymi globulinami. Okskarbazepiną, mimo podobnej budowy chemicznej do karbamazepiny nie powoduje tak znacznej indukcji enzymatycznej, a jej wpływ na funkcjonowanie tarczycy pozostaje krótkotrwały i przejściowy. Autorzy badania podsumowują, że wszystkie leki przeciwpadaczkowe, za wyjątkiem lewetyracetamu,

stosowane przewlekłe wykazują szkodliwy wpływ na tarczycę, przy czym większe zaburzenia funkcjonowania narządu obserwuje się w wyniku stosowania karbamazepiny lub walproinianu niż po leczeniu okskarbazepiną lub fenobarbitalem.

Koo i wsp., 2014 [46]

Celem badania była ocena wpływu monoterapii okskarbazepiną na metabolizm kostny oraz gęstość mineralną kości u pacjentów z padaczką. Do badania włączono 41 chorych w wieku 28,2 lat (średnia \pm 8,4) z rozpoznaniem głównie padaczki częściowej (blisko 70% chorych) z towarzyszącymi lub nie napadami wtórnie uogólnionymi, którzy nie byli wcześniej poddani leczeniu. Średni czas terapii okskarbazepiną wynosił $11,6 \pm 6,0$ miesięcy, a w czasie ostatniej wizyty kontrolnej średnia stosowana dawka leku wynosiła 824 ± 334 mg na dobę.

Po zakończeniu monoterapii okskarbazepiną obserwowano, że większość markerów biochemicznych nie uległa istotnej zmianie, niemniej raportowano istotne statystycznie zmniejszenie stężenia wapnia w surowicy krwi ($p=0,0087$) oraz fosfatazy zasadowej specyficznej dla kości ($p=0,0499$). Gęstość mineralna kości w odcinku lędźwiowym uległa istotnemu zwiększeniu po leczeniu okskarbazepiną tylko w subpopulacji kobiet ($p=0,0001$).

Podsumowując, monoterapia okskarbazepiną wydaje się nie wywierać definitywnie szkodliwego wpływu na procesy przemian kostnych u pacjentów z padaczką. Co więcej, jak podkreślają autorzy publikacji, lek ten może być odpowiednim wyborem w przypadku chorych podatnych na występowanie zaburzeń układu kostnego, jakkolwiek brak grupy kontrolnej oraz relatywnie krótki okres obserwacji mogą ograniczać wiarygodność niniejszego wnioskowania.

Lin i wsp., 2010 [47]

Do niniejszego badania mającego na celu określenie czynników ryzyka wystąpienia hiponatremii u pacjentów poddawanych leczeniu okskarbazepiną (w ramach monoterapii lub terapii wspomagającej) włączono 73 chorych w wieku ≥ 17 lat z rozpoznaniem głównie padaczki częściowej (90,4%). Poziom sodu w surowicy krwi badano przed rozpoczęciem terapii okskarbazepiną, a następnie – co najmniej raz na 3 miesiące.

Wykazano, że częstość występowania hiponatremii (stężenie $\text{Na}^+ \leq 134$ mEq/l) wynosiła 24,7%, a u 8,3% pacjentów raportowano ciężką hiponatremię (stężenie $\text{Na}^+ \leq 128$ mEq/l). Stopień redukcji stężenia sodu we krwi istotnie i negatywnie korelował ze stosowaną dawką okskarbazepiny. Zwiększenie dawki leku o 1 mg wiązało się ze wzrostem wystąpienia hiponatremii o 0,2%. Dodatkowo obserwowano, że im większa liczba jednocześnie stosowanych leków przeciwpadaczkowych, tym większe ryzyko rozwoju hiponatremii. Raportowanymi działaniami niepożądanymi wynikającymi z obniżonego stężenia sodu w surowicy krwi były: ból głowy, ogólne złe samopoczucie, zaburzenia chodu oraz senność. Jak podkreślają autorzy badania, w przypadku wystąpienia powyższych objawów hiponatremii, konieczne może być zmniejszenie dawki okskarbazepiny.

Luef i wsp., 2009 [48]

Badanie obserwacyjne oparte na wynikach postmarketingowych badań prospektywnych bez grupy kontrolnej miało na celu oszacowanie wpływu okskarbazepiny na dysfunkcje seksualne u mężczyzn. W analizie uwzględniono 673 pacjentów z rozpoznaniem padaczki częściowej z lub bez napadów wtórnice uogólnionych i poddanych monoterapii okskarbazepiną przez okres co najmniej 12 tygodni.

Z grupy 228 mężczyzn z zaburzeniami funkcji seksualnych na początku badania, poprawę raportowano 181 (79,4%) chorych, a u 23 (10,1%) nie stwierdzono żadnej poprawy. Największy stopień poprawy funkcji seksualnych obserwowano w przypadku pacjentów stosujących wcześniej leki przeciwpadaczkowe powodujące silną indukcję enzymatyczną. W grupie 147 pacjentów raportujących zaburzenia funkcji seksualnych w czasie wcześniejszego stosowania karbamazepiny, 110 chorych (75%) zgłosiło poprawę po zmianie terapii na okskarbazepinę. W trakcie monoterapii okskarbazepiną nie stwierdzono żadnego przypadku pogorszenia funkcji seksualnych. Ogólna tolerancja leczenia została oceniona jako „bardzo dobra/ dobra” przez 95% badanych pacjentów, a jedynie 7 chorych zrezygnowało przedwcześnie z leczenia z powodu działań niepożądanych.

7.3. PODSUMOWANIE DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA OKSKARBAZEPINY

Najczęstsze działania niepożądane (>10%) raportowane w trakcie rozpoczynania terapii okskarbazepiną obejmują: ból głowy, senność, zawroty głowy, nudności, i pozostają kontrolowane w wyniku modyfikacji dawki leku. W badaniach kontrolowanych, częstość występowania senności, bólu głowy lub zawrotów głowy u leczonych pacjentów była co najmniej dwa razy większa niż w przypadku stosowania placebo. Większość jednak obserwowanych działań niepożądanych charakteryzowała się łagodnym lub umiarkowanym stopniem nasilenia. Najczęstszym działaniem niepożądanim o ciężkim nasieniu (ang. *severe*) w grupie chorych otrzymujących okskarbazepinę był ból głowy.

W badaniach klinicznych z randomizacją oraz podwójnym zamaskowaniem oceniających zastosowanie okskarbazepiny w monoterapii padaczki nowo zdiagnozowanej, częstość rezygnacji z dalszego leczenia z powodu działań niepożądanych była niższa wśród pacjentów stosujących okskarbazepinę w porównaniu do chorych przyjmujących fenytoinę lub karbamazepinę i porównywalna w przypadku terapii okskarbazepiną lub walproinianem [53]. Wyniki retrospektywnej analizy [26] wykazały porównywalną częstość niepowodzenia leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych w trakcie monoterapii okskarbazepiną lub lewetyracetamem u pacjentów pediatrycznych.

Wyniki postmarketingowego badania obserwacyjnego [37] oparte były na danych zebranych za pomocą procedury monitorowania zdarzeń w trakcie przyjmowania zaleconych leków (ang. *prescription-event monitoring*; PEM) działającego w Wielkiej Brytanii. Analiza informacji zgromadzonych w programie wykazała, że do działań niepożądanych najczęściej raportowanych w

trakcie stosowania okskarbazepiny należały: senność/ sedacja, złe samopoczucie/ znużenie, zmęczenie, nudności/ wymioty, a także splątanie i wysypka skórna. Zdarzenia te stanowiły także najczęstszą przyczynę rezygnacji z dalszego leczenia. Spośród 9 zdarzeń występujących w czasie pierwszego miesiąca terapii, jedno z nich (konwulsje) były związane ze wskazaniem do stosowania leku, a 6 innych (senność/ sedacja, nudności/ wymioty, złe samopoczucie/ znużenie, zawroty głowy, wysypka, ból głowy i migrena) zostały określone jako klinicznie istotne i umieszczone w charakterystyce produktu leczniczego jako często lub bardzo często występujące.

W badaniu [37] podkreślono, że okskarbazepina może stanowić racjonalną opcję terapeutyczną u chorych w starszym wieku ze względu na niższe ryzyko wystąpienia interakcji międzylekowych oraz lepszą tolerancję w porównaniu do karbamazepiny. Spośród analizowanych chorych, w badaniu uwzględniono dane 193 pacjentów w wieku ≥ 65 . roku życia, u których przyczyną zaprzestania dalszej terapii było wystąpienie, m.in.: hiponatremii (7,8%), zawrotów głowy (5,9%) lub senności (5,9%). Jak zaznaczono, osoby starsze mogą być bardziej podatne na wystąpienie hiponatremii ze względu na jednoczesne stosowanie innych leków natriuretycznych. Z analizowanej subpopulacji chorych starszych, 55 pacjentów przyjmowało okskarbazepinę w leczeniu padaczki, jakkolwiek inne wskazania do stosowania leku obejmowały także leczenie neuralgii oraz bólu neuropatycznego i były one częstsze niż w przypadku ogólnej populacji chorych stosujących okskarbazepinę [37].

Wyniki retrospektywnego badania [39] potwierdziły, że okskarbazepina stosowana u pacjentów starszych (≥ 65 lat) jest dobrze tolerowana, a profil działań niepożądanych jest zbliżony do tego obserwowanego wśród młodszych chorych i dotyczy przede wszystkim zaburzeń żołądkowo-jelitowych, zawrotów głowy, senności oraz zmęczenia. Należy podkreślić, że częstość występowania określonych działań niepożądanych była wyższa w młodszej kohorcie pacjentów, co prawdopodobnie wynikało z faktu, że u pacjentów starszych stosowano niższe dawki leku. Jednocześnie, większość analizowanych pacjentów starszych cechowała się ogólnie dobrym stanem zdrowia, stąd też obserwowana dobra tolerancja okskarbazepiny w tej populacji może nie odzwierciedlać profilu bezpieczeństwa badanego leku u pacjentów starszych z innymi współistniejącymi, ciężkimi chorobami systemowymi lub u pacjentów przyjmujących wiele leków.

Z kolei, wyniki retrospektywnego badania [40] wykazały, że częstość występowania działań niepożądanych w trakcie terapii okskarbazepiną zależy od wieku chorych, natomiast nie jest istotnie statystycznie związane z zastosowaną dawką leku, stężeniem jego aktywnego metabolitu w surowicy krwi lub ilością przyjmowanych jednocześnie innych leków przeciwpadaczkowych. Do jednych ze zdarzeń niepożądanych występujących częściej u pacjentów starszych należała hiponatremia, co opisano także w badaniach [37], [39].

Jak podkreślono, ogólna częstość działań niepożądanych (6,5%) raportowana w niniejszym badaniu [40] była zbliżona do najniższych wartości obserwowanych w innych badaniach klinicznych, niemniej brak pewnych zależności stanowił obserwacje sprzeczne z wcześniejszymi wynikami. Przedstawione

wyniki i różnice mogły wynikać z tego, że badanie to zostało przeprowadzone w zróżnicowanej populacji pacjentów z padaczką przyjmujących okskarbazepinę w szerokim zakresie dawek, zarówno w ramach monoterapii, jak i terapii wspomagającej, co w znacznie większym stopniu odzwierciedla rzeczywistą praktykę kliniczną niż dokładnie zaprojektowane badania kliniczne.

Wyniki badania [38] oparte na danych z szeregu badań klinicznych oraz programu rozszerzonego dostępu wskazały, że okskarbazepina podawana w monoterapii lub terapii wspomagającej u dzieci w wieku ≤ 16 lat z napadami padaczkowymi częściowymi wykazuje akceptowalny profil bezpieczeństwa i jest dobrze tolerowana w leczeniu długotrwałym. Większość działań niepożądanych raportowana była w trakcie stopniowego zwiększania dawek leku, co jest zgodne z obserwacjami z innych badań klinicznych. Do działań niepożądanych najczęściej obserwowanych w badaniach klinicznych należały: ból głowy, senność, wymioty oraz zawroty głowy, natomiast w praktyce klinicznej (program rozszerzonego dostępu) najczęściej raportowano: wysypkę skórą, zmęczenie, nudności oraz senność. Wyniki kohortowego badania retrospektywnego wykazały, że stosowanie okskarbazepiny wiąże się z mniejszą częstością występowania zaburzeń behawioralnych oraz sedacji w porównaniu do lewetyracetamu w okresie obserwacji wynoszącym co najmniej 2 lata [41]. Dodatkowo, wyniki badania [43] wykazały, że terapia okskarbazepiną, ale także karbamazepiną lub walproinianem, nie wpływa na linearny wzrost oraz procesy dojrzewania u dziewcząt z rozpoznaniem padaczki. Wyniki podobnego badania obserwacyjnego przeprowadzonego wśród mężczyzn [73] wykazały z kolei, że stosowanie walproinianu wiązało się ze wzrostem stężenia androgenów w surowicy krwi, podczas gdy karbamazepina wydawała się obniżać biodostępność androgenów, a wpływ okskarbazepiny był zależny od dawki. Ponadto, obserwacje postmarketingowe wskazały, że zmiana terapii na okskarbazepinę w przypadku pacjentów z zaburzeniami funkcji seksualnych w wyniku wcześniejszej terapii, wpłynęła na poprawę tych dysfunkcji u prawie 80% badanych mężczyzn [48].

Podsumowując, w porównaniu do karbamazepiny, okskarbazepina wykazuje zbliżoną skuteczność z jednocześnie korzystniejszym profilem bezpieczeństwa i właściwościami farmakokinetycznymi. Analizowany lek nie podlega autoindukcji enzymatycznej i w mniejszym stopniu wywołuje zaburzenia funkcji tarczycy, a także wysypkę skórą będącą manifestacją nadwrażliwości. Pacjenci, którzy wykazywali reakcje nadwrażliwości (alergii) na karbamazepinę powinni mieć jednak świadomość, że u 25-30% z nich wystąpią podobne reakcje w przypadku rozpoczęcia terapii okskarbazepiną.

Nie wykazano istotnych statystycznie interakcji pomiędzy okskarbazepiną, a stosowanymi jednocześnie lekami, takimi jak: warfaryna, werapamil, cymetydyna lub erytromycyna. Pomimo że stosowanie okskarbazepiny związane jest w mniejszym ryzykiem interakcji lekowych niż w przypadku przyjmowania karbamazepiny, analizowany preparat indukuje metabolizm farmakologicznych środków antykoncepcyjnych zmniejszając ich skuteczność. Teratogeny efekt okskarbazepiny u ludzi nie został dotychczas dokładnie zbadany [52]. W bazie danych prowadzonej przez firmę Novartis od 31 sierpnia

1998 roku uwzględniono przypadki 47 ciąż u pacjentek przyjmujących okskarbazepinę. Wystąpienie malformacji raportowano tylko w 5 przypadkach (dane z obserwacji postmarketingowych), przy czym 3 pacjentki stosowały leki przeciwpadaczkowe w ramach politerapii. Jak już wspomniano, stosowanie okskarbazepiny upośledza skuteczność hormonalnej antykoncepcji, stąd ogólne zalecenia wskazują na konieczność stosowania niehormonalnych metod antykoncepcji, suplementacji kwasu foliowego, jak i wykonywania badań prenatalnych [53].

8. OPRACOWANIA (BADANIA) WTÓRNE

8.1. WSTĘP DO OMÓWIENIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano:

- 1 opracowanie (badanie) wtórne będące przeglądem systematycznym z meta-analizą [51],
- 1 opracowanie (badanie) wtórne będące przeglądem systematycznym bez meta-analizy [55],
- 3 opracowania przeglądowe bez meta-analizy [52], [53], [54] dotyczące zastosowania okskarbazepiny w leczeniu pacjentów z rozpoznaniem padaczki.

Charakterystyka oraz najważniejsze wyniki przedstawione w ramach ww. opracowań wtórnych znajdują się w Aneksie do niniejszego opracowania (rozdz. 14.7.). Podsumowanie wyników i wniosków z uwzględnionych opracowań wtórnych zostało omówione poniżej.

8.2. PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

Celem przeglądu systematycznego z meta-analizą [51] było porównanie skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa stosowania okskarbazepiny i karbamazepiny stosowanych w monoterapii u chorych z napadami padaczkowymi częściowymi. Przeszukano bazy danych: Cochrane Epilepsy Group Specialised Register (4 sierpnia 2009), Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL, *The Cochrane Library* 2009) oraz MEDLINE (od stycznia 1966 do maja 2008 roku), a także listy referencyjne odnalezionych i potencjalnie przydatnych publikacji oraz dostępne abstrakty konferencyjne.

Do meta-analizy włączono 3 randomizowane badania kliniczne uwzględniające łącznie 723 pacjentów z padaczką częściową; wszystkie te badania zostały włączone do niniejszej analizy klinicznej [1]-[4], [5]-[6], [7]. Wykluczano natomiast 2 badania RCT [31], [32] ponieważ obejmowały także pacjentów z rozpoznaniem napadów padaczkowych pierwotnie uogólnionych. Ponieważ tylko w jednym badaniu RCT oceniano adekwatne efekty kliniczne zastosowanego leczenia, analiza skuteczności klinicznej okskarbazepiny względem karbamazepiny została oparta tylko na wynikach tego jednego badania o akronimie SANAD [1]-[4]. Wyniki niniejszego badania RCT zostały już przedstawione w zasadniczej

części bieżącej analizy klinicznej. W odniesieniu do oceny profilu bezpieczeństwa porównywanych opcji terapeutycznych do meta-analizy włączono 3 zidentyfikowane badania kliniczne (2 opublikowane oraz 1 abstrakt). Pomędzy okskarbazepiną a karbamazepiną nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie ryzyka wystąpienia: jakichkolwiek działań niepożądanych (OR=0,87; 95% CI: 0,64; 1,18), wysypki alergicznej (OR=0,85; 95% CI: 0,50; 1,43), zawrotów głowy (OR=1,32; 95% CI: 0,69; 2,50), bólu głowy (OR=0,88; 95% CI: 0,43; 1,78), a także zmęczenia/ senności/ sedacji (OR=0,67; 95% CI: 0,43; 1,07). W odniesieniu do ryzyka wystąpienia nudności/ wymiotów wynik meta-analizy wskazał na korzyść stosowania karbamazepiny. Ponadto, w oparciu o wyniki badania SANAD, pomiędzy grupami nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie czasu do wycofania z badania z powodu działań niepożądanych. Autorzy niniejszego opracowania wtórne podkreślili porównywalną skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa okskarbazepiny oraz karbamazepiny w leczeniu napadów padaczkowych częściowych.

W ramach opracowania wtórne [55] również przeprowadzono przegląd systematyczny dostępnych doniesień naukowych w celu oszacowania efektywności klinicznej różnych leków przeciwpadaczkowych stosowanych w monoterapii lub terapii wspomagającej u dzieci z napadami padaczkowymi częściowymi.

W lipcu 2012 roku przeprowadzono wyszukiwanie meta-analiz oraz randomizowanych badań klinicznych w bazie danych PubMed, a także przeszukano listy referencyjne odnalezionych badań w celu identyfikacji dodatkowych doniesień naukowych.

Kryteria oceny i klasyfikacji dowodów naukowych przedstawionych w odnalezionych badaniach klinicznych oparte były na wytycznych opracowanych przez *International League Against Epilepsy* (ILAE) dotyczących monoterapii I rzutu w padaczkę nowo rozpoznanej oraz wytycznych opracowanych przez *American Academy of Neurology* oraz *American Epilepsy Society* z zakresu leczenia padaczki lekoopornej.

W niniejszym przeglądzie uwzględniono tylko jedno badanie kliniczne odpowiadające I klasie tj. o najwyższym poziomie dowodów naukowych dotyczące zastosowania okskarbazepiny w monoterapii. W badaniu tym porównywano efekty kliniczne okskarbazepiny z fenytoiną w leczeniu pacjentów w wieku od 5 do 18 lat. W zakresie skuteczności klinicznej mierzonej odsetkiem pacjentów wolnych od napadów padaczkowych w okresie obserwacji wynoszącym 48 tygodni nie raportowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy okskarbazepiną a fenytoiną. W odniesieniu do oceny profilu bezpieczeństwa (odsetek chorych, którzy zrezygnowali z leczenia z powodu braku odpowiedzi lub/i działań niepożądanych) obserwowano natomiast istotną statystycznie różnicę na korzyść stosowania okskarbazepiny. Dodatkowo, wskazano również na wyniki 2 przeglądów systematycznych z meta-analizą opisanych w referencji [105] oraz materiałach uzyskanych od podmiotu odpowiedzialnego za produkt leczniczy Trileptal® zawierający okskarbazepinę.

W przypadku analizy efektywności klinicznej okskarbazepiny podawanej jako lek wspomagający w ramach terapii *add-on* uwzględniono również jedno randomizowane badanie kliniczne sklasyfikowane do I klasy dowodów naukowych i przeprowadzone w populacji pacjentów w wieku od 3 do 17 lat z padaczką lekooporną [60]. Wyniki niniejszego badania wskazały na istotną statystycznie różnicę pomiędzy okskarbazepiną, a placebo w zakresie odsetka odpowiedzi na leczenie i redukcji częstości napadów padaczkowych. Przytoczono także wyniki badania klinicznego klasy III, w którym porównywano efektywność dwóch różnych dawek okskarbazepiny podawanej u niemowląt oraz małych dzieci poddanych jednocześnie terapii jednym lub dwoma innymi lekami przeciwpadaczkowymi [106].

Podsumowując, wyniki przeglądu wskazały, że okskarbazepina jest jedynym lekiem przeciwpadaczkowym charakteryzującym się najbardziej wiarygodnymi dowodami naukowymi w odniesieniu do skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa stosowania w ramach monoterapii I rzutu u dzieci z padaczką częściową.

Efektywność kliniczna karbamazepiny, lamotryginy, fenobarbitalu, fenytoiny, topiramatu, walproinianu, wigabatryny oraz zonisamidu stosowanych w monoterapii odzwierciedlała co najwyżej III klasę poziomu wiarygodności.

W przypadku terapii wspomagającej, poziom wiarygodności dowodów naukowych został określony jako najwyższy (klasa I) dla badań dotyczących okskarbazepiny, ale także gabapentyny, lamotryginy oraz lewetyracetamu.

W opracowaniach wtórnych [52], [53], [54] przedstawiono najważniejsze informacje dotyczące okskarbazepiny jako leku przeciwpadaczkowego oraz zestawiono wyniki szeregu badań klinicznych dotyczących oceny skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa analizowanego preparatu stosowanego:

- w monoterapii, jak i terapii wspomagającej (w ramach leczenia skojarzonego),
- w leczeniu padaczki nowo rozpoznanej, po niepowodzeniu leczenia I rzutu lub w przypadku padaczki lekoopornej,
- w populacji zarówno pediatrycznej, jak i u chorych dorosłych z rozpoznaniem padaczki częściowej,
- w leczeniu padaczki z towarzyszącymi lub nie, napadami wtórnie uogólnionymi, oraz w leczeniu napadów padaczkowych pierwotnie uogólnionych.

Odniesiono się również do efektów zastosowania okskarbazepiny w leczeniu neuralgii nerwu trójdzielnego oraz zaburzeń afektywnych.

Wyniki badań klinicznych wykazały, że w porównaniu do leków przeciwpadaczkowych starszej generacji, okskarbazepina charakteryzuje się lepszym profilem bezpieczeństwa i korzystnymi właściwościami farmakokinetycznymi oraz niższym potencjałem wywoływania interakcji międzylekowych. W cytowanych badaniach klinicznych udokumentowane zostało także, że szybkie

Okskarbazepina (Oxepilax®) w leczeniu napadów padaczkowych częściowych z towarzyszącymi lub nie – wtórnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi u dorosłych i dzieci w wieku 6 lat i starszych. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



zwiększanie dawki leku do uzyskania dawki skutecznej terapeutycznie (do 1200 mg/ dobę w monoterapii I rzutu lub nawet do 2400 mg/ dobę, głównie w monoterapii II rzutu) jest dobrze tolerowane i pozwala na efektywną kontrolę napadów padaczkowych, wpływając jednocześnie na poprawę jakości życia chorych.

9. DYSKUSJA

Celem niniejszego opracowania jest ocena skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa produktu leczniczego Oxepilax® (tabletki) zawierającego okskarbazepinę i stosowanego w leczeniu napadów padaczkowych częściowych z towarzyszącymi lub nie, wtórnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi u pacjentów dorosłych oraz dzieci powyżej 6. roku życia. W zasadniczej części analizy nie uwzględniono badań dotyczących zastosowania okskarbazepiny w leczeniu padaczki lekoopornej.

Okskarbazepina będąc lekiem przeciwpadaczkowym nowej generacji, pod względem struktury chemicznej jest keto-analogiem karbamazepiny. Działanie przeciwdrgawkowe okskarbazepiny wywierane jest głównie przez jej aktywny metabolit tj. 10-monohydroksykarbamazepinę (MHD). Okskarbazepina i MHD działają przeciwdrgawkowo poprzez blokowanie kanałów sodowych, a dodatkowo MHD oddziałuje także na kanały potasowe, kanały wapniowe oraz wykazuje nieznaczny blokujący wpływ na receptory NMDA.

W przeciwieństwie do leków przeciwpadaczkowych, takich jak: karbamazepina, fenytoina, fenobarbital, primidon, kwas walproinowy oraz diazepam, metabolizowanych przez układ oksydacyjny cytochromu P-450, okskarbazepina podlega głównie biotransformacji redukcyjnej (do aktywnego metabolitu - MHD, który jest następnie sprzęgany z kwasem glukuronowym i wydalany z moczem). Stąd też, preparat ten w mniejszym stopniu wpływa na indukcję enzymów utleniających oraz wykazuje mniejszy potencjał wywoływania interakcji lekowych, co wykazano zarówno w badaniach *in vitro*, jak i badaniach *in vivo* [53], [54]. Okskarbazepina nie oddziałuje na farmakokinetykę m.in. warfaryny, a leki hamujące szlaki enzymatyczne metabolizmu tlenowego, takie jak np. cymetydyna, erytromycyna lub werapamil nie wpływają na metabolizm MHD - głównego, aktywnego metabolitu okskarbazepiny. Jednocześnie, należy zaznaczyć, że w obrębie cytochromu P-450 okskarbazepina indukuje grupę izoenzymów klasy 3A (CYP3A4 i CYP3A5), odpowiedzialnych za metabolizm dihydropirydynowych antagonistów kanałów wapniowych np. felodypiny (leki hipotensyjne), doustnych środków antykoncepcyjnych, jak i niektórych leków przeciwpadaczkowych np. karbamazepiny, co może prowadzić do zmniejszenia ich stężenia we krwi. Ponadto, okskarbazepina oraz MHD w wysokich dawkach hamują izoenzym CYP2C19, co może prowadzić do zwiększenia stężenia we krwi leków metabolizowanych przez ten izoenzym, takich jak np. fenobarbital lub fenytoina. Okskarbazepina nie

wpływa z kolei na stężenie walproinianu oraz karbamazepiny w surowicy krwi, jakkolwiek stosowanie tych leków może powodować zmniejszenie stężenia aktywnego MHD [53]. Ponadto, podczas gdy karbamazepina indukuje własny metabolizm (podlega autoindukcji), eliminacja okskarbazepiny oraz jej metabolitów nie zmienia się istotnie w czasie [52].

Okskarbazepina nie wymaga długotrwałego, stopniowego zwiększania dawki (titracji) w celu zapewnienia lepszej tolerancji. Systematyczne zwiększanie dawki w monoterapii oraz terapii wspomagającej można rozpocząć od 150 mg/dobę, następnie zwiększać o 150 mg, co 2-3 dni aż do osiągnięcia dawki docelowej wynoszącej 900-1200 mg/dobę. W przypadku konieczności lepszej kontroli napadów padaczkowych, dawkę początkową można ustalić na 600 mg/dobę i zwiększać ją w odstępach cotygodniowych, aż do osiągnięcia skutecznej oraz dobrze tolerowanej dawki wynoszącej najczęściej od 1200 mg do 2400 mg/dobę (w zależności od rzutu leczenia) [52], [53]. W przeliczeniu na mg/ kg masy ciała dawka leku podawana dzieciom powinna być większa niż u pacjentów dorosłych. Z kolei, w populacji pacjentów w starszym wieku, jak i w przypadku chorych z upośledzoną funkcją nerek, dawka okskarbazepiny powinna być odpowiednio niższa [52]. Konwersja z innej terapii na monoterapię okskarbazepiną może być stopniowa (w czasie od kilku do kilkunastu dni) lub przeprowadzona natychmiastowo (z dnia na dzień). Wytyczne postępowania terapeutycznego oraz dane z badań i opracowań przeglądowych potwierdzają, że natychmiastowa konwersja do monoterapii okskarbazepiną jest odpowiednia u pacjentów wykazujących złą tolerancję lub reakcje nadwrażliwości na stosowaną dotychczas karbamazepinę [33], [101]. Jednocześnie wyniki badania [35] potwierdziły, że natychmiastowa konwersja leków jest równie dobrze tolerowana jak konwersja stopniowa. Ponadto, zmiana monoterapii jest łatwa do przeprowadzenia w zakresie odpowiedniego zindywidualizowania leczenia [34], [35]. Wyniki badań klinicznych wskazują, że efektywna dawka okskarbazepiny jest w przybliżeniu 50% wyższa niż odpowiednia dawka karbamazepiny. W związku z tym, w przypadku zmiany leków zaleca się aby na każde początkowe 200 mg karbamazepiny wprowadzać 300 mg okskarbazepiny [52].

W oparciu o wyniki dodatkowych badań RCT [34], [35], które zostały włączone do niniejszej analizy, należy wnioskować, że okskarbazepina może stanowić odpowiednią alternatywę dla pacjentów źle tolerujących oraz/lub nieadekwatnie odpowiadających na karbamazepinę w leczeniu napadów padaczkowych częściowych.

Już w pierwszych opublikowanych badaniach typu RCT [31], [32] obserwowano lepszy profil bezpieczeństwa okskarbazepiny w odniesieniu do takich leków, jak fenytoina [32] lub karbamazepina [31]. Zastosowanie okskarbazepiny wiąże się przede wszystkim z mniejszą częstością występowania skórnych reakcji alergicznych, nudności i bólu głowy, jednocześnie przy porównywalnej skuteczności względem ww. preparatów. Z drugiej jednak strony, okskarbazepina może powodować wystąpienie bardziej nasilonej hiponatremii niż w przypadku stosowania karbamazepiny [103].

Działania niepożądane raportowane w trakcie stosowania okskarbazepiny mają głównie łagodny i przejściowy charakter, a ich nasilenie ulega zmniejszeniu w dalszym przebiegu leczenia. Do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych należą reakcje ze strony ośrodkowego układu nerwowego, takie jak zmęczenie, senność, zawroty i ból głowy oraz podwójne widzenie. Do pozostałych działań niepożądanych należą, wspomniane już nudności, wymioty, wysypka skórna oraz hiponatremia [53], [54]. Należy podkreślić, że mniejsze ryzyko wystąpienia interakcji międzylekowych sprawia, że okskarbazepina może stanowić racjonalny lek uzupełniający w terapii skojarzonej [53], [54], [103].

Istotny jest również brak wpływu okskarbazepiny na funkcje poznawcze, psychomotoryczne oraz inteligencję, zarówno u chorych dorosłych [11], jak i dzieci [5]-[6].

W badaniu klinicznym Donati i wsp. [5]-[6] oceniano poziom satysfakcji z zastosowanej terapii wśród pacjentów pediatrycznych, ich rodziców/opiekunów oraz lekarzy, za pomocą 4-stopniowej skali opisowej. Ocenę ogólnego zadowolenia z zastosowanej terapii przeprowadzono wśród pacjentów stosujących okskarbazepinę oraz łącznie w przypadku chorych stosujących karbamazepinę lub walproinian sodu. Łącznie 84% badaczy, 82% pacjentów oraz 86% rodziców/ opiekunów chorych dzieci oceniło efekty leczenia okskarbazepiną jako „dobre” lub „bardzo dobre”. W grupie kontrolnej (stosowanie karbamazepiny lub walproinianu sodu), odpowiednie odsetki wynosiły: 77%, 73% oraz 80%. Raportowany wysoki wskaźnik satysfakcji z leczenia znalazł także odzwierciedlenie w niskim odsetku pacjentów, którzy wycofali się z badania i który wynosił 12%, przy zakładanym – 40% wskaźniku wycofań [6].

Przeprowadzone badania kliniczne oceniające efektywność okskarbazepiny w leczeniu napadów padaczkowych częściowych u chorych dorosłych oraz dzieci wykazały porównywalną skuteczność kliniczną analizowanego preparatu względem innych leków przeciwpadaczkowych, przy jednocześnie zbliżonej lub lepszej tolerancji oraz korzystniejszym profilu farmakokinetycznym. Dodatkowo, dobra tolerancja szybkiego zwiększania dawki leku (titracja) zapewnia osiągnięcie odpowiedniej kontroli napadów drgawkowych w krótszym czasie minimalizując ryzyko zdarzeń związanych z samymi napadami oraz potencjalnie poprawiając jakość życia pacjentów.

Efekty kliniczne okskarbazepiny w leczeniu napadów padaczkowych częściowych oceniane były zarówno w grupie pacjentów dorosłych, pacjentów pediatrycznych, jak i w subpopulacji pacjentów w starszym wieku (≥ 65 lat); obserwowane korzyści z zastosowanego leczenia, podobnie jak dobry profil bezpieczeństwa okskarbazepiny, były spójne we wszystkich grupach wiekowych pacjentów.

Wyniki pierwszego badania RCT, w którym oceniano efekty kliniczne okskarbazepiny w monoterapii II rzutu u chorych z napadami padaczkowymi częściowymi oraz pierwotnie uogólnionymi opublikowano

już w roku 1987 [32], a oceny efektywności klinicznej leku w monoterapii I rzutu u chorych z nowo rozpoznaną padaczką dokonano w ramach randomizowanego badania [31] opublikowanego w roku 1989.

Od tego czasu przeprowadzono szereg badań klinicznych, zarówno randomizowanych, jak i o niższej wiarygodności, w których analizowano skuteczność kliniczną oraz bezpieczeństwo stosowania okskarbazepiny w leczeniu napadów padaczkowych częściowych (z lub bez napadów wtórnie uogólnionych), jak i napadów pierwotnie uogólnionych. Ponadto, efekty kliniczne okskarbazepiny analizowane były w przypadku zastosowania jej w ramach monoterapii I rzutu, monoterapii II rzutu, a także jako leku dodanego w terapii wspomagającej.

W dwóch randomizowanych badaniach klinicznych przeprowadzonych z podwójnym zamaskowaniem [104], [107] analizowano efektywność kliniczną okskarbazepiny w bezpośrednim porównaniu do fenytoiny podawanych w ramach monoterapii I rzutu w grupie 287 pacjentów dorosłych w wieku od 16. do 65. roku życia [107] oraz w populacji pediatrycznej obejmującej 193 pacjentów w wieku od 5 do 18 lat [104] z nowo rozpoznaną padaczką. W obu badaniach obserwowano zbliżoną skuteczność kliniczną okskarbazepiny i fenytoiny; 58-60% pacjentów pozostawało wolnych od napadów padaczkowych w fazie leczenia podtrzymującego trwającego 48 tygodni. Raportowano jednak, że okskarbazepina cechowała się lepszą tolerancją zarówno u chorych dorosłych, jak i dzieci. Czas do przedwczesnego wycofania z badania z powodu działań niepożądanych był istotnie krótszy w grupie pacjentów przyjmujących fenytoinę. Ponadto, odsetek chorych, którzy zakończyli leczenie ze względu na występowanie działań niepożądanych wynosił jedynie 2-4% w przypadku monoterapii okskarbazepiną oraz 11-15% w grupach stosujących fenytoinę, a obserwowana różnica była istotna statystycznie [104], [107].

Populację dorosłych pacjentów w wieku 15-65 lat z nowo rozpoznaną padaczką częściową lub pierwotnie uogólnioną analizowano także w randomizowanym badaniu [33], którego celem była ocena skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa okskarbazepiny w bezpośrednim porównaniu do walproinianu. W badaniu nie raportowano istotnych statystycznie różnic między porównywanymi grupami zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i tolerancji leczenia. W czasie 48 tygodni leczenia podtrzymującego, 57% chorych przyjmujących okskarbazepinę oraz 54% pacjentów otrzymujących walproinian pozostawało wolnych od napadów padaczkowych. Analiza czasu do wycofania z badania z powodu działań niepożądanych oraz odsetek pacjentów rezygnujących z dalszego leczenia z powodu działań niepożądanych wykazała brak różnic pomiędzy monoterapią okskarbazepiną, a walproinianem [33].

Oceny efektywności klinicznej okskarbazepiny w bezpośrednim porównaniu do karbamazepiny u 235 chorych w wieku od 15 do 65 lat z nowo zdiagnozowaną padaczką częściową lub napadami pierwotnie uogólnionymi dokonano w ramach wspomnianego już wcześniej badania RCT [31]. Łącznie 52% oraz

60% chorych, odpowiednio w grupie badanej oraz kontrolnej pozostawało wolnych od napadów padaczkowych w okresie leczenia podtrzymującego trwającego 48 tygodni, a obserwowana różnica nie była statystycznie istotna. Niemniej monoterapia okskarbazepiną była lepiej tolerowana niż monoterapia karbamazepiną; odsetek chorych wycofanych z dalszego udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych wynosił odpowiednio 14% oraz 26%, przy czym u 16 chorych przyczyną rezygnacji z leczenia karbamazepiną była wysypka skórna, podczas gdy z tego samego powodu z dalszej terapii okskarbazepiną zrezygnowało 9 pacjentów [31].

W najwcześniejszym opublikowanym badaniu RCT [32] analizowano efekty kliniczne okskarbazepiny w monoterapii II rzutu u dorosłych pacjentów stosujących wcześniej fenytoinę w leczeniu napadów padaczkowych częściowych, pierwotnie uogólnionych, jak i napadów mieszanych. Z powodu nieodpowiedniej kontroli napadów oraz/lub złej tolerancji fenytoiny chorzy rozpoczęli leczenie okskarbazepiną lub karbamazepiną. Również wyniki tego badania RCT wskazały na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie redukcji częstości napadów padaczkowych w okresie leczenia podtrzymującego wynoszącego 48-50 tygodni. Niemniej w fazie konwersji leczenia trwającej od 6 do 12 tygodni obserwowano istotnie mniej działań niepożądanych w grupie pacjentów przyjmujących okskarbazepinę w porównaniu do chorych leczonych karbamazepiną, co wskazuje na lepszą tolerancję monoterapii analizowanym lekiem [32].

Efekty kliniczne okskarbazepiny stosowanej jako lek dodany w ramach terapii *add-on* analizowano w 2 randomizowanych badaniach z podwójnym zamaskowaniem i kontrolą placebo, które uwzględniały pacjentów z lekooporną padaczką częściową [60], [108]. Do badania RCT [108] włączono pacjentów w wieku od 15 do 65 lat, którzy otrzymywali okskarbazepinę w dawce 600 mg, 1200 mg lub 2400 mg/dobę, dodaną do stosowanego dotychczas innego leku przeciwpadaczkowego. Wyniki badania wykazały dawko-zależną redukcję częstości występowania napadów padaczkowych względem stanu początkowego, odpowiednio o: 26%, 40% oraz 50%. W grupie kontrolnej przyjmującej placebo wartość ta wynosiła 8%, a różnica pomiędzy okskarbazepiną we wszystkich analizowanych dawkach a placebo było statystycznie istotna. Do drugiego z omawianych badań RCT [60] włączono 267 pacjentów pediatrycznych w wieku od 3 do 17 lat z lekooporną padaczką częściową. Podobnie, jak w przypadku pacjentów dorosłych, dołączenie okskarbazepiny do innego leku przeciwpadaczkowego w populacji pediatrycznej wiązało się z istotną statystycznie redukcją napadów padaczkowych w porównaniu do grupy kontrolnej stosującej inny AED w skojarzeniu z placebo (35% vs 9%; $p=0,0001$). Do zdarzeń będących przyczyną przedwczesnego zakończenia terapii należały wymioty oraz nudności [60].

Schachter i wsp. [109] przeprowadzili wieloośrodkowe badanie RCT z kontrolą placebo, w którym analizowano efekty kliniczne okskarbazepiny w dawce 2400 mg/dobę podawanej w ramach

monoterapii u pacjentów w wieku 11-65 lat oczekujących na zabieg neurochirurgiczny z powodu lekoopornych napadów częściowych. W czasie trwania badania 25% chorych przyjmujących okskarbazepinę pozostawało wolnych od napadów padaczkowych w porównaniu do 2% otrzymujących placebo, a różnica pomiędzy grupami była statystycznie istotna ($p < 0,0001$). Ponadto, w badaniu tym, 8% oraz 47% pacjentów (odpowiednio w grupie badanej oraz kontrolnej) doświadczyło napadów padaczkowych wtórnie uogólnionych. Obserwowane działania niepożądane, takie jak zawroty głowy, podwójne widzenie, nudności, senność oraz zmęczenie były najczęściej łagodnie lub umiarkowanie nasilone [109].

Skuteczność kliniczną dwóch różnych dawek okskarbazepiny podawanej w monoterapii napadów padaczkowych częściowych analizowano w dwóch badaniach RCT [34], [110]. W obu badaniach zastosowano 300 mg oraz 2400 mg okskarbazepiny na dobę. Do badania [34] włączono pacjentów przyjmujących wcześniej karbamazepinę w monoterapii, która nie zapewniała odpowiedniej kontroli choroby lub była źle tolerowana, stąd też wyników niniejszego badania nie można odnieść do terapii padaczki lekoopornej, a najważniejsze z nich przedstawiono w rozdziale 6.2. oraz 7.2. niniejszego opracowania. Z kolei w wieloośrodkowym badaniu RCT [110] uwzględniono pacjentów powyżej 12. roku życia z lekooporną padaczką częściową, którzy doświadczali od 2 do 40 napadów w czasie 28 dni otrzymując jednocześnie stałe dawki 1-2 innych leków przeciwpadaczkowych w czasie 56-tygodniowego okresu wstępnego. Łącznie u 42% oraz 7% pacjentów otrzymujących odpowiednio 2400 mg oraz 300 mg okskarbazepiny na dobę, obserwowano $\geq 50\%$ redukcję częstości napadów padaczkowych, natomiast brak napadów padaczkowych raportowano u 12% chorych przyjmujących wyższą dawkę leku oraz u żadnego pacjenta otrzymującego lek w dawce 300 mg/dobę. Zastosowanie wyższej dawki okskarbazepiny wiązało się również ze wzrostem częstości działań niepożądanych, takich jak: zawroty głowy, zmęczenie, ból głowy, senność, oraz nudności i wymioty [110].

W odniesieniu do zastosowania okskarbazepiny w leczeniu padaczki lekoopornej należy również wspomnieć o randomizowanym badaniu [68], do którego włączono pacjentów w wieku od 15 do 60 lat z ≥ 2 napadami padaczkowymi częściowymi, pierwotnie uogólnionymi lub mieszanymi/tydzień podczas jednoczesnego stosowania 2-4 innych leków przeciwpadaczkowych, w tym karbamazepiny. W przypadku chorych stosujących politerapię zawierającą karbamazepinę, w jej miejsce zastosowano okskarbazepinę. W wyniku zmiany karbamazepiny na okskarbazepinę zaobserwowano: 9% redukcję całkowitej liczby napadów padaczkowych, wraz z istotną statystycznie redukcją częstości napadów toniczno-klonicznych (20%) oraz napadów tonicznych (31%), a także zwiększenie czujności oraz poziomu koncentracji u pacjentów. Ponadto, u dwóch chorych raportowano całkowite ustąpienie wysypki skórnej będącej reakcją na stosowaną wcześniej karbamazepinę. W badaniu wskazano więc na porównywalną skuteczność okskarbazepiny i karbamazepiny przy jednocześnie lepszym profilu bezpieczeństwa analizowanego preparatu. Ponadto, autorzy publikacji wskazują na szerszy indeks terapeutyczny okskarbazepiny, co w cięższych przypadkach napadów padaczkowych daje możliwość

lepszego kontroli choroby [68].

Odnalezione w ramach przeglądu medycznych baz danych i włączone do bieżącej analizy badania kliniczne [1]-[4], [5]-[6], [7], [8], a także badania [31], [32], [33], w których bezpośrednio porównywano okskarbazepinę w wybranych komparatorami tj. karbamazepiną, walproinianem sodu lub lewetyracetamem były badaniami eksperymentalnymi z randomizacją (podtyp IIA według klasyfikacji doniesień naukowych) typu *non-inferiority* (należy podkreślić, że autorzy badania [8] określili je jako badanie typu *equivalence*). Badania RCT [1]-[4], [5]-[6], [8] uzyskały 2-3 punkty w 5-stopniowej skali Jadad, głównie ze względu na otwarty charakter tj. brak zamaskowania. Badania kliniczne [31], [32], [33], które zostały włączone tylko do analizy bezpieczeństwa stosowania okskarbazepiny uzyskały 3-4 punkty w 5-stopniowej skali Jadad ponieważ zostały one przeprowadzone z podwójnym zamaskowaniem, niemniej w referencyjnych publikacjach nie przedstawiono opisu metod randomizacji lub/i zamaskowania próby. Pełna ocena wiarygodności badań [7], [9] w skali Jadad nie była możliwa do przeprowadzenia ze względu na fakt, że są one dostępne jedynie w postaci abstraktów. Wiarygodność prospektywnego badania non-RCT z równoczesną grupą kontrolną [25], w skali NOS określono jako wysoką. Z kolei, wiarygodność prospektywnych badań kohortowych [42], [43], [44] została oceniona jako średnia, ponadto w trzech ww. badaniach nie przeprowadzono analizy porównawczej względem grupy kontrolnej, a wyniki raportowane w każdej z grup pacjentów zestawiano oddzielnie względem stanu/wartości początkowych. Wiarygodność retrospektywnych badań kohortowych [26], [28], [41], [45] oraz retrospektywnego badania kliniczno-kontrolnego [40] również została oceniana jako średnia. Ocena wiarygodności badania kohortowego [27] w skali NOS była niemożliwa ze względu na brak pełnotekstowej publikacji.

W skali GRADE poziom dowodów naukowych z badań RCT określono jako wysoki (w stopniu A według trzystopniowej skali A-B-C) ze względu na zastosowanie randomizacji oraz wielośrodkowy charakter badań, za wyjątkiem jednośrodkowego badania RCT [32] (poziom dowodów naukowych – B). Jakość wyników raportowanych w ww. badaniach RCT również została oceniona wysoko (za wyjątkiem nieopublikowanych badań [7], [9], których ocena nie była możliwa), pomimo, że część z nich była przeprowadzona bez zamaskowania. Poziom dowodów naukowych z szeregu badań bez randomizacji tj. prospektywnych i retrospektywnych badań kohortowych oraz prospektywnych oraz retrospektywnych badań bez grupy kontrolnej oceniono jako średni (stopień B), niemniej ich jakość metodologiczną oraz jakość wyników określono jako niską.

Oceniana w ramach niniejszej analizy populacja pacjentów obejmowała przede wszystkim pacjentów z napadami padaczkowymi częściowymi z towarzyszącymi lub nie - napadami wtórnie uogólnionymi, zgodnie z rejestracją produktu leczniczego Oxepilax® [29]. Ponadto, w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa okskarbazepiny, jak i w celu szerszej oceny skuteczności leku w analizie uwzględniono także badania RCT oraz badania o niższej wiarygodności przeprowadzone w ogólnej populacji chorych,

zarówno z padaczką częściową, jak i napadami pierwotnie uogólnionymi. Zgodnie z założeniami niniejszej analizy, nie oceniano zastosowania okskarbazepiny w leczeniu padaczki lekoopornej. Efekty kliniczne okskarbazepiny oceniano w populacji pediatrycznej (wykluczono jednak badania dotyczące leczenia niemowląt oraz małych dzieci), wśród młodzieży, pacjentów dorosłych, jak i chorych w starszym wieku tj. ≥ 65 roku życia. **Można zatem uznać, że populacja oceniana w badaniach włączonych do niniejszej analizy odpowiada populacji pacjentów, która może odnieść największe korzyści ze stosowania okskarbazepiny w analizowanym wskazaniu, a jej reprezentatywność należy ocenić bardzo wysoko.**

Schemat dawkowania okskarbazepiny zastosowany w większości uwzględnionych badaniach klinicznych był zgodny z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Oxepilax® [29]; dotyczy to przede wszystkim badań randomizowanych, jakkolwiek dane z retrospektywnych badań obserwacyjnych wskazywały na stosowanie okskarbazepiny w dawkach wyższych niż zalecane w ChPL. Dodatkowo, w badaniach dotyczących populacji pediatrycznej, dawkowanie przedstawiano najczęściej w przeliczeniu na kilogram masy ciała, zatem zakres dawek leku stosowanych w referencyjnych badaniach mógł być szeroki. Należy także podkreślić, że w jednym z zasadniczych badań RCT włączonych do niniejszej analizy [1]-[4] nie podano schematu dawkowania okskarbazepiny oraz karbamazepiny i zaznaczono jednocześnie, że było ono zgodne z obowiązującymi wytycznymi postępowania terapeutycznego, jak i stosowaną praktyką kliniczną. **Zatem, reprezentatywność interwencji również była wysoka, ze względu na testowanie efektywności klinicznej odpowiedniego zakresu dawek preparatu, zgodnie z rejestracją, jak i zaleceniami praktycznymi w odniesieniu do stosowania okskarbazepiny w analizowanym wskazaniu klinicznym.**

Na podstawie powyższych informacji można więc stwierdzić, że prawdopodobieństwo uzyskania określonego efektu leczenia w praktyce do obserwowanego w uwzględnionej próbie klinicznej jest duże, ze względu na stosunkowo wysoką reprezentatywność populacji i interwencji.

W badaniach klinicznych włączonych do niniejszego opracowania oceniano istotne klinicznie punkty końcowe oraz ich surogaty (przyjęte w praktyce klinicznej, których związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi jest dobrze udokumentowany w literaturze naukowej), takie jak m.in.: ryzyko zgonu związanego lub niezwiązanego z padaczką, prawdopodobieństwo braku napadów padaczkowych (odsetek pacjentów wolnych od napadów) w danym okresie obserwacji, ryzyko wycofania z dalszego udziału w badaniu z powodu braku skuteczności leczenia lub/ i wystąpienie działań niepożądanych, a także wpływ zastosowanej terapii na jakość życia chorych lub funkcje poznawcze i psychomotoryczne.

Podsumowując, wyniki raportowane w szeregu badań klinicznych, jak i obserwacje z kompleksowych

badań postmarketingowych potwierdzają skuteczność kliniczną oraz dobry profil bezpieczeństwa okskarbazepiny w monoterapii napadów padaczkowych częściowych, prostych lub złożonych z towarzyszącymi lub nie, napadami wtórnie uogólnionymi u chorych dorosłych oraz u pacjentów pediatrycznych.

10. OGRANICZENIA ANALIZY KLINICZNEJ

Ograniczenia analizy klinicznej

- zidentyfikowano małą liczbę badań klinicznych o najwyższym stopniu wiarygodności, porównujących efekty kliniczne stosowania okskarbazepiny względem wybranych komparatorów w analizowanym wskazaniu klinicznym: okskarbazepina vs. karbamazepina – 3 badania RCT [1]-[4], [5]-[6], [7]; okskarbazepina vs. walproinian sodu – 1 badanie RCT [5]-[6]; okskarbazepina vs. lewetyracetam – 1 badanie RCT [8] + 1 badanie kontrolowane [9],
- badania opisane w abstraktach konferencyjnych: [7] (okskarbazepina vs. karbamazepina), [9] (okskarbazepina vs. lewetyracetam) nie zostały nigdy opublikowane,
- w wyniku przeszukiwania medycznych baz danych nie odnaleziono żadnych randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących okskarbazepinę z kwasem walproinowym w połączeniu z walproinianem sodu (należy jednocześnie podkreślić, że zgodnie z indeksacją MeSH oraz Emtree walproinian oraz kwas walproinowy są synonimami, stąd wyszukiwanie badań klinicznych przeprowadzono łącznie dla obu komparatorów tj. walproinianu sodu oraz kwasu walproinowego w połączeniu z walproinianem sodu; ponadto w anglojęzycznych publikacjach badań autorzy posługiwali się określeniem *valproate* [bez podawania nazwy handlowej preparatu], w związku z powyższym założono, że preparatem analizowanym jest walproinian),
- inne odnalezione badania RCT porównujące efektywność kliniczną okskarbazepiny względem karbamazepiny [31], [32] lub walproinianu sodu [33] uwzględniały także pacjentów z napadami padaczkowymi pierwotnie uogólnionymi, stąd też wyniki z zakresu skuteczności klinicznej nie zostały włączone do zasadniczej części niniejszej analizy, jakkolwiek dane dotyczące oceny bezpieczeństwa porównywanych opcji terapeutycznych zostały szczegółowo opisane w odpowiednim rozdziale,
- ze względu na różnice w zakresie m.in.: charakterystyki populacji chorych, schematu dawkowania, okresu obserwacji lub definicji analizowanych punktów końcowych przeprowadzenie meta-analizy wyników z zakresu skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa stosowania okskarbazepiny względem karbamazepiny lub lewetyracetamu było przeciwwskazane,
- w jedynym zidentyfikowanym badaniu RCT bezpośrednio porównującym okskarbazepinę z walproinianem sodu [5]-[6] analizowano tylko 1 punkt końcowy z zakresu oceny skuteczności klinicznej leczenia, poza tym celem badania była analiza wpływu zastosowanej terapii na funkcje

poznawcze u dzieci i młodzieży. Z kolei, w odnalezionym badaniu RCT [33] również porównującym okskarbazepinę z walproinianem sodu uwzględniono chorych w wieku od 15 do 65 lat lecz z rozpoznaniem zarówno padaczki częściowej lub padaczki pierwotnie uogólnionej (przedstawiono 1 wynik dla subpopulacji chorych z napadami padaczkowymi częściowymi),

- porównanie efektywności klinicznej okskarbazepiny względem lewetyracetamu w analizowanym wskazaniu również oparte jest na wynikach jedyne badania RCT przeprowadzonego w populacji pediatrycznej (analogicznie jak przypadku porównania okskarbazepiny z walproinianem sodu); dodatkowo do analizy włączono wyniki kontrolowanego badania klinicznego przeprowadzonego również w populacji dzieci i opisanego tylko w postaci abstraktu konferencyjnego,
- wyniki wiarygodnego porównania efektywności klinicznej okskarbazepiny i lewetyracetamu można więc odnieść tylko do populacji dzieci i młodzieży z określonym typem padaczki częściowej tj. z łagodną padaczką typu BECTS [8] lub napadami padaczkowymi złożonymi [9],
- odnaleziono 2 badania kohortowe porównujące częstość niepowodzenia monoterapii okskarbazepiną lub lewetyracetamem u pacjentów pediatrycznych z padaczką ogniskową (częściową) [26], [27], niemniej cechują się one niskim poziomem wiarygodności ze względu na brak randomizacji oraz retrospektywną analizę wyników (dodatkowo, badanie [27] dostępne jest tylko w postaci abstraktu),
- zestawienie efektów klinicznych (głównie w zakresie oceny profilu bezpieczeństwa) okskarbazepiny oraz wybranych komparatorów tj. karbamazepiny, walproinianu lub lewetyracetamu przedstawiono także w innych badaniach o niższej wiarygodności, uwzględniających bardziej zróżnicowaną populację pacjentów z padaczką: [28], (okskarbazepina vs karbamazepina vs walproinian vs lewetyracetam), [41] (okskarbazepina vs lewetyracetam), [42] (okskarbazepina vs walproinian), [43] (okskarbazepina vs karbamazepina vs walproinian), [45] (okskarbazepina vs walproinian vs lewetyracetam),
- w wyniku przeszukiwania medycznych baz danych nie odnaleziono żadnych randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio oceniających zastosowanie okskarbazepiny w ramach terapii wspomagającej (typu *add-on*) w porównaniu do wybranych komparatorów w analizowanym wskazaniu; zidentyfikowano tylko 1 nierandomizowane badanie kohortowe, w którym oceniano wpływ terapii wspomagającej (okskarbazepina + inny AED vs. AED) na zmiany nastroju u pacjentów dorosłych z padaczką częściową [25] oraz 1 badanie retrospektywne bez grupy kontrolnej [24], w którym 85,7% uwzględnionych pacjentów stosowało okskarbazepinę w terapii *add-on*. Zidentyfikowane badania RCT dotyczące oceny efektów klinicznych okskarbazepiny podawanej w ramach terapii *add-on* były przeprowadzone w populacji pacjentów z częściową padaczką lekooporną (por. opis w dyskusji),
- badania RCT włączone do niniejszej analizy klinicznej dotyczyły zastosowania okskarbazepiny i wybranych komparatorów przede wszystkim w monoterapii I rzutu; efekty kliniczne okskarbazepiny stosowanej w monoterapii II rzutu (najczęściej po terapii karbamazepiną) oceniano tylko w badaniach o niższej wiarygodności bez grupy kontrolnej oraz w 2 badaniach

RCT, w których analizowany preparat podawano w obu grupach pacjentów (brak poszukiwanego komparatora w grupie równoległej); dodatkowo, około 14-18% pacjentów w badaniu RCT o akronimie SANAD było wcześniej poddanych monoterapii innym lekiem przeciwpadaczkowym, jakkolwiek wszystkie wyniki raportowane w badaniu przedstawiono łącznie dla całej populacji chorych,

- w prospektywnym [16] i retrospektywnych badaniach klinicznych [21], [22], [23], [28] włączonych do niniejszej analizy uwzględniono także pewien odsetek pacjentów z napadami padaczkowymi pierwotnie uogólnionymi, a wyniki przedstawiono łącznie,
- w retrospektywnym badaniu kohortowym [26] uwzględniono pacjentów w wieku od 6. miesiąca życia do 18 lat z napadami padaczkowymi ogniskowymi (częściowymi) lub uogólnionymi; porównanie okskarbazepiny z lewetyracetamem przeprowadzono tylko w subpopulacji pacjentów z padaczką częściową,
- retrospektywne badania obserwacyjne oraz inne nierandomizowane badania kliniczne uwzględnione tylko w ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa stosowania okskarbazepiny obejmowały pacjentów zarówno z padaczką częściową, jak i chorych z napadami padaczkowymi pierwotnie uogólnionymi, a wyniki przedstawiono łącznie,
- w analizie uwzględniono jedynie publikacje w języku: angielskim, francuskim, niemieckim i polskim.

Ograniczenia badań klinicznych uwzględnionych w analizie klinicznej

- brak zamaskowania w randomizowanych badaniach klinicznych [1]-[4], [5]-[6], [8],
- brak danych z zakresu oceny skuteczności klinicznej w badaniu [7] (wyniki pozostają niedostępne),
- w abstrakcie referencyjnym [9] brak jest informacji o metodzie przeprowadzenia badania (czy badanie było randomizowane czy nie),
- w publikacjach referencyjnych dotyczących badania RCT o akronimie SANAD nie podano dokładnych informacji o długości okresów leczenia/ obserwacji, a także nie przedstawiono schematu dawkowania porównywanych leków przeciwpadaczkowych podkreślając jedynie, że ich dawkowanie było zgodne z wytycznymi oraz powszechną praktyką kliniczną,
- mediana wieku uczestników badania SANAD wynosiła 38 ± 18 lat, a blisko 87,6% z nich miało padaczkę objawową lub skrytopochodną, podczas gdy idiopatyczną padaczkę ogniskową - tylko 1,4%. Sugeruje to, że badana populacja składała się głównie z dorosłych, co ogranicza możliwość odniesienia uzyskanych wyników do dzieci,
- ze względu na sposób przedstawienia wyników badania SANAD z zakresu oceny zależności efektów klinicznych od różnych czynników prognostycznych w publikacji [4], analiza porównawcza (okskarbazepina vs karbamazepina) w odniesieniu do ww. punktów końcowych była niemożliwa do wykonania,

- do badań klinicznych dotyczących porównania efektywności klinicznej okskarbazepiny z lewetyracetamem [8], [9] włączono relatywnie małą liczbę pacjentów,
- do prospektywnego badania bez grupy kontrolnej [16] włączono pacjentów pediatrycznych z padaczką typu BECTS, z których: 74% chorych wykazywało napady padaczkowe częściowe, 13% - napady częściowe, wtórnie uogólnione, a 13% - tylko napady padaczkowe pierwotnie uogólnione; wyniki przedstawiono łącznie,
- w retrospektywnym badaniu kohortowym [26] dwie grupy kontrolne tworzyli pacjenci stosujący walproinian lub lewetyracetam, niemniej autorzy badania nie zestawili wyników porównujących walproinian i okskarbazepinę, ale odrębnie: okskarbazepinę vs lewetyracetam w padaczce ogniskowej oraz lewetyracetam vs walproinian w padaczce ogniskowej lub uogólnionej,
- do badania [26] włączono chorych w wieku od 6. miesiąca życia do 18 lat, co nie jest w pełni zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym produktu leczniczego Oxepilax® (wskazanie do stosowania u dzieci powyżej 6. roku życia); prawdopodobnie część dzieci otrzymywała analizowane preparaty w formie zawiesiny, jakkolwiek w publikacji nie podano informacji o formie podawanych leków,
- w badaniu [26], liczba chłopców w analizowanych grupach była większa niż liczba dziewczynek, ponadto w badaniu tym odzwierciedlającym rzeczywistą praktykę kliniczną analizowane preparaty podawano w szerokim zakresie dawek (ryzyko błędnej oszacowania skuteczności i tolerancji leku w przypadku możliwości zwiększenia lub zmniejszenia dawki),
- w retrospektywnym, kohortowym badaniu [28] analizowano populację pacjentów z padaczką lekooporną i nie-lekooporną, natomiast w niniejszej analizie uwzględniono wyniki raportowane tylko w subpopulacji chorych z padaczką inną niż lekooporna. Ponadto, analizowano chorych z napadami padaczkowymi częściowymi i pierwotnie uogólnionymi, a wyniki podano łącznie, niemniej pacjenci z padaczką częściową stanowili 77,6% analizowanej populacji,
- w nierandomizowanych badaniach włączonych do dodatkowej oceny bezpieczeństwa stosowania okskarbazepiny [42], [43] oceniano wpływ leczenia okskarbazepiną, walproinianem lub karbamazepiną na procesy wzrostu/ dojrzewania u dzieci i młodzieży, niemniej w ramach ww. badań nie przeprowadzono analizy porównawczej pomiędzy kohortami, ale oceniano zmiany w obrębie poszczególnych grup chorych względem wartości/ stanu początkowego [42] lub względem dodatkowej kohorty osób zdrowych [43],
- w retrospektywnym badaniu kohortowym włączonym do dodatkowej oceny bezpieczeństwa stosowania okskarbazepiny [45], w którym badano wpływ terapii okskarbazepiną, karbamazepiną, walproinianem lub lewetyracetamem na funkcjonowanie tarczycy u dzieci również nie przeprowadzono szczegółowej analizy porównawczej pomiędzy kohortami, ale przedstawiono zmiany analizowanych parametrów w poszczególnych grupach pacjentów względem wartości początkowych,
- w retrospektywnym, kohortowym badaniu klinicznym [41] włączonym do dodatkowej oceny bezpieczeństwa okskarbazepiny względem lewetyracetamu analizowano populację chorych z napadami padaczkowymi częściowymi oraz pierwotnie uogólnionymi, a wyniki podano łącznie;

- należy jednak zaznaczyć, że pacjenci z padaczką częściową stanowili 80% analizowanej populacji. Dodatkowo, w publikacji nie podano informacji czy uwzględniono także pewien chorych z padaczką lekooporną, a połowa pacjentów z analizowanej populacji stosowała wcześniej ≤ 4 AED,
- zidentyfikowane badania kliniczne z randomizacją [34], [35] nie zostały włączone do zasadniczej części niniejszej analizy klinicznej ponieważ w obu porównywanych grupach stosowano okskarbazepinę w różnym schemacie dawkowania (brak poszukiwanego komparatora); w związku z powyższym wyniki ww. badań RCT opisano oddzielnie w rozdziałach 6.2. i 7.2 niniejszego opracowania,
 - zidentyfikowane badanie RCT dostępne w postaci abstraktu [36] i porównujące efekty kliniczne okskarbazepiny w monoterapii I rzutu względem placebo u dzieci z padaczką częściową uwzględniono tylko w dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa okskarbazepiny,
 - randomizowane badania kliniczne [1]-[4], [5]-[6], [8] bezpośrednio porównujące okskarbazepinę z wybranymi komparatorami w analizowanym wskazaniu klinicznym uzyskały umiarkowaną ocenę stopnia wiarygodności w skali Jadad (2-3/ 5 punktów), głównie ze względu na brak zamaskowania próby,
 - ocena badania RCT [7] w skali Jadad jest niemożliwa ze względu na brak pełnotekstowej publikacji.

Autorzy raportu rozważyli każde ograniczenie występujące w badaniach referencyjnych i uzgodnili, że zidentyfikowane ograniczenia nie przeszkadzają w ich włączeniu do bieżącej analizy, co więcej wyniki przedstawione w ramach niniejszego opracowania stanowią jedyne dostępne dane z zakresu oceny efektywności klinicznej analizowanej technologii wnioskowanej w bezpośrednim porównaniu z wybranymi komparatorami.

11. WNIOSKI KOŃCOWE

A. Wyniki analizy skuteczności klinicznej okskarbazepiny w bezpośrednim porównaniu do karbamazepiny w leczeniu napadów padaczkowych częściowych wykazały:

- istotną statystycznie ($p < 0,05$) różnicę na korzyść stosowania okskarbazepiny w zakresie mniejszego ryzyka wystąpienia zgonu niezwiązanego z padaczką [1]-[4],
- brak istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie: czasu do wystąpienia niepowodzenia leczenia ogółem, w tym niepowodzenia leczenia definiowanego jako nieodpowiednia kontrola napadów padaczkowych lub wystąpienie nieakceptowalnych, klinicznie istotnych działań niepożądanych, czasu do osiągnięcia rocznej lub 2-letniej remisji napadów padaczkowych, oraz czasu do wystąpienia pierwszego napadu padaczkowego u pacjentów dorosłych [1]-[4],
- brak istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w odniesieniu do zmian jakości życia pacjentów

dorosłych w okresie obserwacji wynoszącym 2 lata od rozpoczęcia leczenia [3],

- brak istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie prawdopodobieństwa: braku napadów padaczkowych u pacjentów pediatrycznych w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy [5]-[6],
- brak istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie ryzyka: zgonu z jakichkolwiek przyczyn lub zgonu związanego z padaczką u pacjentów dorosłych [1]-[4], wycofania pacjentów z badania z jakichkolwiek przyczyn, a także wycofania pacjentów z dalszego udziału w badaniu z powodu zdarzeń związanych lub niezwiązanych z niepowodzeniem leczenia [1]-[4].

Tabela 37. Zestawienie wyników badań RCT dotyczących skuteczności klinicznej okskarbazepiny względem karbamazepiny w leczeniu napadów padaczkowych częściowych z towarzyszącymi lub nie, napadami wtórnymi uogólnionymi.

Badanie [Ref.]	Punkt końcowy	HR/ RR/ RB [95% CI]	Wartość p	Komentarz
[1]-[4]	Wycofanie z udziału w badaniu z powodu zdarzeń raportowanych w czasie „do wystąpienia niepowodzenia leczenia”	0,96 [0,79; 1,15]	>0,05	Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami
	Wycofanie z udziału w badaniu z powodu zdarzeń raportowanych po zakończeniu okresu analizowanego jako „czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia”	0,90 [0,57; 1,40]	>0,05	
	Zgon z jakichkolwiek przyczyn	0,50 [0,19; 1,27]	>0,05	
	Zgon związany z padaczką	5,40 [0,78; 37,55]	>0,05	
	Zgon niezwiązany z padaczką	0,21 [0,05; 0,81]	<0,05	Istotna statystycznie różnica na korzyść okskarbazepiny
	Czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia ogółem	1,04 [0,78; 1,39]	>0,05	Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami
	Czas do niepowodzenia leczenia z powodu nieodpowiedniej kontroli napadów	1,33 [0,82; 2,15]	>0,05	
	Czas do niepowodzenia leczenia z powodu nieakceptowalnych działań niepożądanych	0,85 [0,59; 1,24]	>0,05	
	Czas do osiągnięcia 12-miesięcznej remisji	0,92 [0,73; 1,18]	>0,05	
	Czas do osiągnięcia 12-miesięcznej remisji	0,82 [0,60; 1,14]	>0,05	
Czas do wystąpienia pierwszego napadu padaczkowego	1,06 [0,84; 1,33]	>0,05		
[5]-[6]	Brak napadów padaczkowych	1,25 [0,82; 2,06]	>0,05	Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami

B. Wyniki analizy skuteczności klinicznej okskarbazepiny w bezpośrednim porównaniu do walproinianu w leczeniu napadów padaczkowych częściowych wykazały:

- brak istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie prawdopodobieństwa: braku napadów padaczkowych u pacjentów pediatrycznych w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy [5]-[6], a także braku napadów padaczkowych u chorych dorosłych w okresie leczenia podtrzymującego trwającego 48 tygodni [33],
- brak istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie wpływu zastosowanego leczenia na analizowane funkcje poznawcze jak i na stopień inteligencji u pacjentów pediatrycznych w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy [5]-[6].

Okskarbazepina (Oxepilax®) w leczeniu napadów padaczkowych częściowych z towarzyszącymi lub nie – wtórnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi u dorosłych i dzieci w wieku 6 lat i starszych. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Tabela 38. Zestawienie wyników badań RCT dotyczących skuteczności klinicznej okskarbazepiny względem walproinianu sodu w leczeniu napadów padaczkowych częściowych z towarzyszącymi lub nie, napadami wtórnie uogólnionymi.

Badanie [Ref.]	Punkt końcowy	RB [95% CI]	Wartość p	Komentarz
[5]-[6]	Brak napadów padaczkowych	1,05 [0,73; 1,63]	>0,05	Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami
[33]	Zmiany funkcji poznawczych	-	>0,05	
	Brak napadów padaczkowych	0,97 [0,69; 1,36]	>0,05	Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami

C. Wyniki analizy skuteczności klinicznej okskarbazepiny w bezpośrednim porównaniu do lewetyracetamu w leczeniu napadów padaczkowych częściowych wykazały:

- brak istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie prawdopodobieństwa: braku napadów padaczkowych u pacjentów pediatrycznych w okresie obserwacji wynoszącym 18 miesięcy [8] oraz 24 miesiące [9], a także szanse osiągnięcia 75%, 50% oraz <25% redukcji częstości napadów padaczkowych u pacjentów pediatrycznych w okresie obserwacji wynoszącym 24 miesiące [9].

Tabela 39. Zestawienie wyników badań RCT dotyczących skuteczności klinicznej okskarbazepiny względem lewetyracetamu w leczeniu napadów padaczkowych częściowych z towarzyszącymi lub nie, napadami wtórnie uogólnionymi.

Badanie [Ref.]	Punkt końcowy	RB [95% CI]	Wartość p	Komentarz
[8]	Brak napadów padaczkowych	0,80 [0,54; 1,09]	>0,05	Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami
[9]	Brak napadów padaczkowych	1,06 [0,57; 2,05]	>0,05	Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami
	75% redukcja napadów padaczkowych	0,70 [0,38; 1,29]	>0,05	
	50% redukcja napadów padaczkowych	1,01 [0,27; 3,81]	>0,05	
	<25% redukcja napadów padaczkowych	2,65 [0,69; 10,76]	>0,05	

D. Wyniki analizy profilu bezpieczeństwa okskarbazepiny w bezpośrednim porównaniu do karbamazepiny w leczeniu napadów padaczkowych częściowych wykazały:

- istotną statystycznie ($p < 0,05$) różnicę na korzyść stosowania okskarbazepiny w zakresie mniejszego ryzyka: wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych u pacjentów pediatrycznych w okresie obserwacji wynoszącym średnio 15,5 miesięcy [7],
- brak istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie ryzyka: wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych u chorych dorosłych w okresie obserwacji wynoszącym 12 miesięcy [1]-[4],
- brak istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie ryzyka: wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych, ciężkich (ang. *serious*) działań niepożądanych, a także działań niepożądanych prawdopodobnie związanych z zastosowanym leczeniem u pacjentów pediatrycznych w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy [5]-[6].

Tabela 40. Zestawienie wyników badań RCT dotyczących bezpieczeństwa stosowania okskarbazepiny względem karbamazepiny w leczeniu napadów padaczkowych częściowych z towarzyszącymi lub nie, napadami wtórnymi uogólnionymi.

Badanie [Ref.]	Punkt końcowy	RR/ Peto OR [95% CI]	Wartość p	Komentarz
[1]-[4]	Jakiegokolwiek działania niepożądane	0,98 [0,82; 1,17]	>0,05	Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami
[5]-[6]	Jakiegokolwiek działania niepożądane	0,93 [0,65; 1,40]	>0,05	Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami
	Działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem	1,08 [0,56; 2,23]	>0,05	
	Ciężkie (ang. <i>serious</i>) działania niepożądane	0,51 [0,05; 4,80]	>0,05	
[7]	Jakiegokolwiek działania niepożądane	0,50 [0,25; 0,92]	<0,05	Istotna statystycznie różnica na korzyść okskarbazepiny

E. Wyniki analizy profilu bezpieczeństwa okskarbazepiny w bezpośrednim porównaniu do walproinianu w leczeniu napadów padaczkowych częściowych wykazały:

- brak istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie ryzyka: wystąpienia jakiegokolwiek działań niepożądanych, ciężkich (ang. *serious*) działań niepożądanych, a także działań niepożądanych prawdopodobnie związanych z zastosowanym leczeniem u pacjentów pediatrycznych w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy [5]-[6].

Tabela 41. Zestawienie wyników badań RCT dotyczących bezpieczeństwa stosowania okskarbazepiny względem walproinianu sodu w leczeniu napadów padaczkowych częściowych z towarzyszącymi lub nie, napadami wtórnymi uogólnionymi.

Badanie [Ref.]	Punkt końcowy	RR [95% CI]	Wartość p	Komentarz
[5]-[6]	Jakiegokolwiek działania niepożądane	0,96 [0,67; 1,46]	>0,05	Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami
	Działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem	0,69 [0,40; 1,23]	>0,05	
	Ciężkie (ang. <i>serious</i>) działania niepożądane	0,53 [0,06; 4,97]	>0,05	

F. Wyniki analizy profilu bezpieczeństwa okskarbazepiny w bezpośrednim porównaniu do lewetyracetamu w leczeniu napadów padaczkowych częściowych wykazały:

- brak istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie ryzyka: wystąpienia jakiegokolwiek działań niepożądanych u pacjentów pediatrycznych w okresie obserwacji wynoszącym 18 miesięcy [8] oraz 24 miesiące [9].

Tabela 42. Zestawienie wyników badań RCT dotyczących bezpieczeństwa stosowania okskarbazepiny względem lewetyracetamu w leczeniu napadów padaczkowych częściowych z towarzyszącymi lub nie, napadami wtórnymi uogólnionymi.

Badanie [Ref.]	Punkt końcowy	RR [95% CI]	Wartość p	Komentarz
[8]	Jakiegokolwiek działania niepożądane	0,78 [0,17; 3,52]	>0,05	Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami
[9]	Jakiegokolwiek działania niepożądane	0,45 [0,13; 1,59]	>0,05	

G. W oparciu o wyniki dodatkowych badań RCT [34], [35], które zostały włączone do niniejszej

analizy, należy wnioskować, że okskarbazepina w leczeniu napadów padaczkowych częściowych może stanowić odpowiednią alternatywę dla pacjentów źle tolerujących oraz/lub nieadekwatnie odpowiadających na wcześniejszą monoterapię karbamazepiną (lub innym lekiem przeciwpadaczkowym). Z kolei, wnioskowanie odnośnie efektów klinicznych okskarbazepiny stosowanej jako lek dodany (terapia *add-on*) jest ograniczone ze względu na brak wiarygodnych badań klinicznych w adekwatnej populacji chorych. Zidentyfikowane badania RCT dotyczyły leczenia padaczki lekoopornej lub były badaniami o niższej wiarygodności.

H. Dodatkowa analiza przeprowadzona w oparciu o wyniki badań o niższej wiarygodności tj. badań prospektywnych [10], [11], [12], [13], [14], [15], [16], [17], [18]-[19], [25], jak i badań retrospektywnych [20], [22], [23], [24], [26], [27] potwierdziła skuteczność kliniczną oraz dobry profil bezpieczeństwa okskarbazepiny w leczeniu napadów padaczkowych częściowych w zróżnicowanej populacji chorych, zarówno w przypadku pacjentów pediatrycznych, chorych dorosłych, jak i pacjentów powyżej 65 roku życia.

I. Wyniki raportowane w badaniach RCT [31], [32], [33], [34], [35], [36] (niespełniających kryteriów włączenia do analizy skuteczności klinicznej), jak i obserwacje z badań postmarketingowych [37], [38], [39], [40], [41] oraz 7 innych, nierandomizowanych badań klinicznych [42], [43], [44], [45], [46], [47], [48] potwierdzają dobry i przewidywalny profil bezpieczeństwa analizowanego preparatu u chorych z rozpoznaniem padaczki, zarówno częściowej, jak i pierwotnie uogólnionej, a korzyści kliniczne związane z zastosowaną terapią wydają się znacznie przewyższać ryzyko wystąpienia określonych działań niepożądanych.

Działania niepożądane raportowane w trakcie stosowania okskarbazepiny mają głównie łagodny i przejściowy charakter, a ich nasilenie ulega zmniejszeniu w dalszym przebiegu leczenia. Do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych należą reakcje ze strony ośrodkowego układu nerwowego, takie jak zmęczenie, senność, zawroty i ból głowy oraz podwójne widzenie, ale także nudności oraz hiponatremia. Należy podkreślić, że mniejsze ryzyko wystąpienia interakcji międzylekowych sprawia, że okskarbazepina może stanowić racjonalny lek uzupełniający w terapii skojarzonej [53], [54], [103].

J. Wnioski Autorów opracowań (badań) wtórnych są zbieżne z wynikami uzyskanymi w niniejszej analizie klinicznej, ponieważ uwzględnione opracowania wtórne opierają się przede wszystkim na pierwotnych badaniach klinicznych, które zostały uprzednio włączone i przedstawione w ramach bieżącej analizy.

Podsumowując, na podstawie wyników badań RCT o najwyższym stopniu wiarygodności, jak i w oparciu o wyniki szeregu badań obserwacyjnych i postmarketingowych można wnioskować, że okskarbazepina jest lekiem przeciwpadaczkowym nowej generacji o

udokumentowanej skuteczności klinicznej w leczeniu napadów padaczkowych częściowych u dzieci oraz osób dorosłych, zarówno w ramach monoterapii I rzutu, jak i po wcześniejszym stosowaniu innych leków przeciwpadaczkowych. Efekty kliniczne wykazywane przez okskarbazepinę w analizowanym wskazaniu są zliżone do efektów leczenia karbamazepiną, walproinianem sodu oraz lewetyracetamem. Analizowany preparat cechuje się dobrym, akceptowalnym i przewidywalnym profilem bezpieczeństwa wykazywanym we wszystkich grupach wiekowych pacjentów. Ponadto, wykazano, że tolerancja okskarbazepiny, walproinianu oraz lewetyractamu jest porównywalna, podczas gdy właściwości farmakokinetyczne leku predysponują okskarbazepinę do korzystniejszego profilu bezpieczeństwa względem karbamazepiny.

12. BIBLIOGRAFIA

A. Randomizowane badania kliniczne

Okскарbazepina vs karbamazepina

- [1] Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, Appleton R. The SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, or topiramate for treatment of partial epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet*. 2007 Mar 24;369(9566):1000-15.
- [2] Marson AG, Appleton R, Baker GA, i wsp. A randomised controlled trial examining the longer-term outcomes of standard versus new antiepileptic drugs. The SANAD trial. *Health Technol Assess*. 2007 Oct;11(37):iii-iv, ix-x, 1-134.
- [3] Jacoby A, Sudell M, Tudur Smith C, i wsp. Quality-of-life outcomes of initiating treatment with standard and newer antiepileptic drugs in adults with new-onset epilepsy: Findings from the SANAD trial. *Epilepsia*. 2015 Mar;56(3):460-72.
- [4] Bonnett L, Smith CT, Smith D, i wsp. Prognostic factors for time to treatment failure and time to 12 months of remission for patients with focal epilepsy: post-hoc, subgroup analyses of data from the SANAD trial. *Lancet Neurol*. 2012 Apr;11(4):331-40.
- [5] Donati F, Gobbi G, Campistol J, I wsp. Effects of oxcarbazepine on cognitive function in children and adolescents with partial seizures. *Neurology*. 2006 Aug 22;67(4):679-82.
- [6] Donati F, Gobbi G, Campistol J, i wsp. Oxcarbazepine Cognitive Study Group. The cognitive effects of oxcarbazepine versus carbamazepine or valproate in newly diagnosed children with partial seizures. *Seizure*. 2007 Dec;16(8):670-9.
- [7] Dizdärer G, Kangin M, Sutcuoglu S, Ozmen Y, Yapral I. A comparison of carbamazepine and oxcarbazepine in partial epilepsies. *Epilepsia* 2000;41(Suppl. Florence):67–8.

Okскарbazepina vs walproinian sodu/ kwas walproinowy + walproinian sodu

Referencje [5]-[6].

Okскарbazepina vs lewetyracetam

- [8] Coppola G, Franzoni E, Verrotti A, i wsp. Levetiracetam or oxcarbazepine as monotherapy in newly diagnosed benign epilepsy of childhood with centrotemporal spikes (BECTS): an open-label, parallel group trial. *Brain Dev*. 2007 Jun;29(5):281-4.
- [9] Gniatkowska-Nowakowska A. Monotherapy with levetiracetam or oxcarbazepine: a study of 65 children with partial complex seizures. 4th World Congress on Controversies in Neurology (CONy), Barcelona, Spain, November 2, 2010.

B. Badania o niższej wiarygodności

Badania prospektywne bez grupy kontrolnej (monoterapia I rzutu w nowo rozpoznanej padaczce)

- [10] Dogan EA, Usta BE, Bilgen R, i wsp. Efficacy, tolerability, and side effects of oxcarbazepine monotherapy: a prospective study in adult and elderly patients with newly diagnosed partial epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2008 Jul;13(1):156-61.
- [11] Kim D, Seo JH, Joo EY, i wsp. Cognitive and psychosocial effects of oxcarbazepine monotherapy in newly diagnosed partial epilepsy. *Clin Neuropharmacol*. 2014 Jul-Aug;37(4):100-7.
- [12] Pauletto G, Bergonzi P; Triveneto Epilepsy Study Group. Oxcarbazepine reduces seizure frequency in a high proportion of patients with both newly diagnosed and refractory partial seizures in clinical practice. *Seizure*. 2006 Apr;15(3):150-5.
- [13] Serdaroglu G, Kurul S, Tutuncuoglu S, i wsp. Oxcarbazepine in the treatment of childhood epilepsy. *Pediatric Neurology* 2003; 28 (1): 37-41.
- [14] Franzoni E, Garone C, Sarajlija J, i wsp. Open prospective study on oxcarbazepine in epilepsy in children: a preliminary report. *Seizure*. 2006 Jul;15(5):292-8.
- [15] Franzoni E, Gentile V, Pellicciari A, i wsp. Prospective study on long-term treatment with oxcarbazepine in pediatric epilepsy. *J Neurol*. 2009 Sep;256(9):1527-32.
- [16] Tzitivridou M, Panou T, Ramantani G, i wsp. Oxcarbazepine monotherapy in benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes: A clinical and cognitive evaluation. *Epilepsy & Behavior* 2005; 7: 458–467.
- [17] Azizova RBR. Influence of oxcarbazepine (OXAPINE) on cognitive function in epilepsy. *Epilepsia* 2014, conference, June.

Badanie prospektywne bez grupy kontrolnej (monoterapia II rzutu; zmiana wcześniejszej monoterapii AED z różnych przyczyn)

- [18] Martinez W, Ingenito A, Blakeslee M, i wsp. Efficacy, safety, and tolerability of oxcarbazepine monotherapy. *Epilepsy Behav.* 2006 Nov;9(3):448-56.
- [19] Sachdeo RC, Gates JR, Bazil CW, i wsp. Improved quality of life in patients with partial seizures after conversion to oxcarbazepine monotherapy. *Epilepsy Behav.* 2006 Nov;9(3):457-63.

Badania retrospektywne bez grupy kontrolnej (monoterapia I lub II rzutu [zmiana wcześniejszej monoterapii AED z różnych przyczyn])

- [20] Kothare SV, Khurana DS, Mostofi N, i wsp. Oxcarbazepine monotherapy in children and adolescents: a single-center clinical experience. *Pediatr Neurol.* 2006 Oct;35(4):235-9.
- [21] Passarella B, Nozzoli C. Long-term treatment with oxcarbazepine in clinical practice. *Funct Neurol.* 2005;20(3):131-3.
- [22] Van Parys JA, Meinardi H. Survey of 260 epileptic patients treated with oxcarbazepine (Trileptal) on a named-patient basis. *Epilepsy Res.* 1994;19(1):79-85.
- [23] Friis ML, Kristensen O, Boas J, i wsp. Therapeutic experiences with 947 epileptic out-patients in oxcarbazepine treatment. *Acta Neurol Scand* 1993; 87:224-7.
- [24] Seneviratne U, D'Souza W, Cook M. Long-term assessment of oxcarbazepine in a naturalistic setting: a retrospective study. *Acta Neurol Scand* 2008; 117: 367-369.

Badanie prospektywne z równoczesową kohortą kontrolną (terapia add-on)

- [25] Mazza M, Della Marca G, Di Nicola M, i wsp. Oxcarbazepine improves mood in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2007 May;10(3):397-401.

Badanie retrospektywne z kohortą kontrolną

- [26] Bertsche A, Neining MP, Dahse AJ, i wsp. Initial anticonvulsant monotherapy in routine care of children and adolescents: levetiracetam fails more frequently than valproate and oxcarbazepine due to a lack of effectiveness. *Eur J Pediatr.* 2014 Jan;173(1):87-92.
- [27] Kessler SK. Comparative effectiveness of levetiracetam and oxcarbazepine as first drug monotherapy for children with focal epilepsy. *Epilepsy Currents* 2013, Conference, March-April.
- [28] Arif H, Buchsbaum R, Pierro J, i wsp. Comparative effectiveness of 10 antiepileptic drugs in older adults with epilepsy. *Arch Neurol.* 2010 Apr;67(4):408-15.

C. Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwaEMA

- [29] Charakterystyka Produktu Leczniczego Oxepilax®.

FDA

- [30] Food and Drug Administration; oxcarbazepine (Trileptal®); revised 06/2014.

Badania RCT nie spełniające kryteriów włączenia do oceny skuteczności klinicznej

- [31] Dam M, Ekberg R, Loyning Y, i wsp. A double-blind study comparing oxcarbazepine and carbamazepine in patients with newly diagnosed, previously untreated epilepsy. *Epilepsy Res.* 1989; 3: 70-76. (padaczka częściowa oraz uogólniona - wyniki przedstawione łącznie).
- [32] Reinikainen KJ, Keränen T, Halonen T i wsp. Comparison of oxcarbazepine and carbamazepine: a double-blind study. *Epilepsy Res.* 1987 Sep;1(5):284-9. (padaczka częściowa oraz uogólniona – wyniki przedstawione łącznie).
- [33] Christe W, Kramer G, Vigonius U, i wsp. A double-blind controlled clinical trial: oxcarbazepine versus sodium valproate in adults with newly diagnosed epilepsy. *Epilepsy Res.* 1997; 26: 451-460. (padaczka częściowa oraz uogólniona łącznie).
- [34] Sachdeo R, Beydoun A, Schachter S i wsp. Oxcarbazepine (Trileptal) as monotherapy in patients with partial seizures. *Neurology* 2001; Sep 11;57(5):864-71. (padaczka częściowa, monoterapia II rzutu; zmiana wcześniejszej monoterapii karbamazepiną ze względu na brak skuteczności).
- [35] Albani F, Grassi B, Ferrara R, i wsp. Immediate (overnight) switching from carbamazepine to oxcarbazepine monotherapy is equivalent to a progressive switch. *Seizure.* 2004 Jun;13(4):254-63. (padaczka częściowa, monoterapia II rzutu; zmiana wcześniejszej monoterapii karbamazepiną ze względu na brak skuteczności).

Okskarbazepina (Oxepilax®) w leczeniu napadów padaczkowych częściowych z towarzyszącymi lub nie – wtórnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi u dorosłych i dzieci w wieku 6 lat i starszych. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



[36] Lundgren J. Oxcarbazepine (Trileptal) efficacy and tolerability in children with partial seizures. Eur J Neurol. 2003, 10 Suppl 1, 146. (porównanie z placebo).

Badania obserwacyjne, retrospektywne

[37] Buggy Y, Layton D, Fogg C, Shakir SA. Safety profile of oxcarbazepine: results from a prescription-event monitoring study. Epilepsia. 2010 May;51(5):818-29.

[38] Bourgeois BF, D'Souza J. Long-term safety and tolerability of oxcarbazepine in children: a review of clinical experience. Epilepsy Behav. 2005 Nov;7(3):375-82.

[39] Kutluay E, McCague K, D'Souza J, Beydoun A. Safety and tolerability of oxcarbazepine in elderly patients with epilepsy. Epilepsy Behav. 2003 Apr;4(2):175-80.

[40] Ortenzi A, Paggi A, Foschi N, i wsp. Oxcarbazepine and adverse events: impact of age, dosage, metabolite serum concentrations and concomitant antiepileptic therapy. Funct Neurol. 2008 Apr;23(2):97-100.

[41] Chung S, Wang N, Hank N. Comparative retention rates and long-term tolerability of new antiepileptic drugs. Seizure. 2007 Jun;16(4):296-304.

Inne nierandomizowane badania z zakresu oceny profilu bezpieczeństwa okskarbazepiny

[42] Cansu A, Yesilkaya E, Serdaroglu A, i wsp. The effects of oxcarbazepine and valproate therapies on growth in children with epilepsy. Endocr Res. 2012;37(4):163-74.

[43] Rättyä J, Vainionpää L, Knip M, i wsp. The effects of valproate, carbamazepine, and oxcarbazepine on growth and sexual maturation in girls with epilepsy. Pediatrics. 1999 Mar;103(3):588-93.

[44] Babacan O, Karaoglu A, Vurucu S, i wsp. May long term oxcarbazepine treatment be lead to secondary hyperparathyroidism? J Clin Neurol. 2012 Mar;8(1):65-8.

[45] Yilmaz U, Yilmaz TS, Akinci G, i wsp. The effect of antiepileptic drugs on thyroid function in children. Seizure. 2014 Jan;23(1):29-35.

[46] Koo DL, Hwang KJ, Han SW i wsp. Effect of oxcarbazepine on bone mineral density and biochemical markers of bone metabolism in patients with epilepsy. Epilepsy Res. 2014 Mar;108(3):442-7.

[47] Lin CH, Lu CH, Wang FJ, i wsp. Risk factors of oxcarbazepine-induced hyponatremia in patients with epilepsy. Clin Neuropharmacol. 2010 Nov-Dec;33(6):293-6.

[48] Luef G, Krämer G, Stefan H. Oxcarbazepine treatment in male epilepsy patients improves pre-existing sexual dysfunction. Acta Neurol Scand. 2009 Feb;119(2):94-9.

D. Badania nieopublikowane

[49] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01498822> (A Multi-Center, Open-label, Randomized Study to Evaluate the Long Term Effectiveness of Levetiracetam as Monotherapy in Comparison With Oxcarbazepine in Subjects With Newly or Recently Diagnosed Partial Epilepsy), maj 2015.

[50] <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01891890> (Cognitive AED Outcomes in Pediatric Localization Related Epilepsy (COPE)), maj 2015.

E. Opracowania (badania) wtórne

[51] Koch MW, Polman SKL. Oxcarbazepine versus carbamazepine monotherapy for partial onset seizures. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007: 2 Article Number CD006453.

[52] Beydoun A. Safety and efficacy of oxcarbazepine: Results of randomized, double-blind trials. Pharmacotherapy 2000; 20 (8 II):152-158.

[53] Schmidt D, Sachdeo R. Oxcarbazepine for Treatment of Partial Epilepsy: A Review and Recommendations for Clinical Use. Epilepsy Behav. 2000 Dec;1(6):396-405.

[54] Kalis MM, Huff NA. Oxcarbazepine, an antiepileptic agent. Clin Ther. 2001 May;23(5):680-700; discussion 645.

[55] Arya R, Glauser TA. Pharmacotherapy of focal epilepsy in children: a systematic review of approved agents. CNS Drugs. 2013 Apr;27(4):273-86.

F. Publikacje wykluczone z analizy klinicznej

- [56] Wilby J, Kainth A, Hawkins N, i wsp. Clinical effectiveness, tolerability and cost-effectiveness of newer drugs for epilepsy in adults: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2005 Apr;9(15):1-157, iii-iv.
- [57] Connock M, Frew E, Evans BW, i wsp. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of newer drugs for children with epilepsy. A systematic review. *Health Technol Assess.* 2006 Mar;10(7):iii, ix-118.
- [58] French JA, Kanner AM, Bautista J, i wsp. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs I: treatment of new onset epilepsy: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee and Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology.* 2004 Apr 27;62(8):1252-60.
- [59] Zaccara G, Gangemi PF, Cincotta M. Central nervous system adverse effects of new antiepileptic drugs. A meta-analysis of placebo-controlled studies. *Seizure.* 2008 Jul;17(5):405-21.
- [60] Glauser TA, Nigro M, Sachdeo R, i wsp. Adjunctive therapy with oxcarbazepine in children with partial seizures. The Oxcarbazepine Pediatric Study Group. *Neurology.* 2000 Jun 27;54(12):2237-44.
- [61] Eun SH, Kim HD, Chung HJ, i wsp. A multicenter trial of oxcarbazepine oral suspension monotherapy in children newly diagnosed with partial seizures: a clinical and cognitive evaluation. *Seizure.* 2012 Nov;21(9):679-84.
- [62] Rufo-Campos M, Casas-Fernández C, Martínez-Bermejo A. Long-term use of oxcarbazepine oral suspension in childhood epilepsy: open-label study. *J Child Neurol.* 2006 Jun;21(6):480-5.
- [63] Semah F, Thomas P, Coulbaut S, Derambure P. Early add-on treatment vs alternative monotherapy in patients with partial epilepsy. *Epileptic Disord.* 2014 Jun;16(2):165-74.
- [64] Naik N, Gawai A. Efficacy, Safety and Tolerability of Trioptal® (Oxcarbazepine) in Children and Adolescents with Newly Diagnosed Partial Seizures or Generalized Tonic-Clonic Seizures: Results of a 6 Months, Prospective, Open-Label, Multicentre, Non-Comparative, Observational Post-Marketing Surveillance Study. *Indian Medical Gazette,* August 2012: 324-330.
- [65] May TW, B Rambeck B, Jurgens U. Influence of oxcarbazepine and methsuximide on lamotrigine concentrations in epileptic patients with and without valproic acid comedication: Results of a retrospective study. *Ther Drug Monit.* 1999; 21:175-181.
- [66] Albani F, Baruzzi A; "PRIMO" Study Group. Oxcarbazepine long-term treatment retention in patients switched over from carbamazepine. *Neurol Sci.* 2006 Jul;27(3):173-5.
- [67] Steinhoff BJ, Stoll K-D, Stodieck SRG, Paulus W. Hyponatremic coma under oxcarbazepine therapy. *Epilepsy Res.* 1992; 11: 67-70.
- [68] Houtkooper MA, Lammertsma A, Meyer JW i wsp. Oxcarbazepine (GP 47.680): a possible alternative to carbamazepine? *Epilepsia.* 1987 Nov-Dec;28(6):693-8.
- [69] Aldenkamp AP, Donati F, Mangat S, Karolchyk M. Cognitive function in children and adolescents with partial seizures: an open-label, randomized, active-control, multicenter trial of oxcarbazepine. *Epilepsia,* 2004, 45 Suppl 7, 131.
- [70] Cukiert A, Ayala R, Sachdeo RC, i wsp. Efficacy and long-term safety of oxcarbazepine monotherapy in pediatric patients with partial seizures. *Annals of neurology,* 2005, 58 Suppl 9, S120.
- [71] Schachter SC, Vazquez B, Fisher RS, i wsp. Oxcarbazepine in a monotherapy trial for partial seizures-placebo-controlled studies in neurology: where do they stop? *Neurology.* 1999 Dec 10;53(9):2211-2.
- [72] Bang LM, Goa KL. Spotlight on oxcarbazepine in epilepsy. *CNS Drugs.* 2004;18(1):57-61.
- [73] Rättyä J, Turkka J, Pakarinen AJ, i wsp. Reproductive effects of valproate, carbamazepine, and oxcarbazepine in men with epilepsy. *Neurology.* 2001 Jan 9;56(1):31-6.
- [74] Milia A, Pilia G, Mascia MG, i wsp. Oxcarbazepine-induced leukopenia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2008 Fall; 20(4):502-3.
- [75] Schachter S, Vasquez BR, D'Souza J. 2-year long-term safety and efficacy of oxcarbazepine (Trileptal®) in patients with uncontrolled partial-onset seizures. *Epilepsia* 2002. 43 (Suppl 8), 122.
- [76] Minecan D, Beydoun A, Sachdeo R, D'Souza J. Safety and efficacy of oxcarbazepine (Trileptal®) after 2 years' treatment in patients with inadequately controlled partial-onset seizures. *Epilepsia* 2002. 43 (Suppl 8), 123.
- [77] Lee HS, Wang SY, Salter DM, i wsp. The impact of the use of antiepileptic drugs on the growth of children. *BMC Pediatr.*

2013 Dec 19;13:211.

- [78] Artama M, Auvinen A, Raudaskoski T, i wsp. Antiepileptic drug use of women with epilepsy and congenital malformations in offspring. *Neurology*. 2005 Jun 14;64(11):1874-8.
- [79] Pavlou E, Gkampeta A, Evangeliou A, i wsp. Benign epilepsy with centro-temporal spikes (BECTS): relationship between unilateral or bilateral localization of interictal stereotyped focal spikes on EEG and the effectiveness of anti-epileptic medication. *Hippokratia*. 2012 Jul;16(3):221-4.
- [80] Heiskala H, Tokola R, Paavo T, Kaski M. Carbamazepine- or Oxcarbazepine-Induced Hyponatraemia or Leucopenia, or Both, in Residents with a Developmental Disability. *Journal of Intellectual and Developmental Disability* 1997; 22 (4):275-80.
- [81] Sabers A, Møller A, Dam M, i wsp. Cognitive function and anticonvulsant therapy: effect of monotherapy in epilepsy. *Acta Neurol Scand*. 1995 Jul;92(1):19-27.
- [82] Marson A, Smith D, Tudur SC, i wsp. Carbamazepine versus gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine and topiramate for epilepsy. Results from Arm A of the SANAD trial. *Epilepsia* 2006, 47 Suppl 4, 272.
- [83] Christe W, Sfikas N, Miller M. Oxcarbazepine is as least as effective as and better tolerated than valproate for long-term treatment in newly diagnosed patients with epilepsy. *Epilepsia* 2003, 44 Suppl 9, 265.
- [84] Kraemer G, Canger R, Deisenhammer E, i wsp. Double-blind, multicenter, noncomparative assessment of the retention rate of b.i.d. administration of oxcarbazepine as monotherapy for epilepsy in adults. *Epilepsia* 1998, 39 Suppl 6, 132. Abstract: Proceedings of the annual meeting of the american epilepsy society, San Diego, California, december 6-9, 1998. Abstract 4.119
- [85] Cukiert A, Ayala R, Sachdeo RC, i wsp. Efficacy and safety of high versus low-dose oxcarbazepine monotherapy in paediatric patients with partial seizures: a randomized, age-stratified, parallel-group study. *Epilepsia* 2005, 46 Suppl 6, 119.
- [86] Gillham RA, McKee PJ, Brodie MJ. Oxcarbazepine and cognitive function after single dose and during double-blind placebo-controlled cross-over study. *Epilepsia* 1993, 34 Suppl 2, 122.
- [87] Guerreiro C. Sustained Seizure Freedom with oxcarbazepine (Trileptal®) monotherapy over 2 years in newly diagnosed adults and Children with partial and generalized tonic-clonic seizures. *Epilepsia* 2003, 44 Suppl 8, 116.
- [88] D'Souza J, Miller M, Sturm YE. Oxcarbazepine is at least as effective and well-tolerated as phenytoin with a superior safety profile over long-term treatment in patients with partial seizures. *Epilepsia* 2003, 44 Suppl 9, 265.
- [89] Freidel M, Krause E, Kuhn K i wsp. Oxcarbazepine in the treatment of epilepsy. *Fortschr. Neurol. Psychiatr.* 2007, 75, 100-106.
- [90] Aslan KB. Quality of Life in Patients With Epilepsy Taking Carbamazepine or Oxcarbazepine Monotherapy. *Neurosurgery Quarterly* 10/2011; 21(4):247-251.
- [91] Heard TTH. Seizure prophylaxis in benign focal epilepsy of childhood with centrotemporal spikes. *Epilepsy Currents* 2013, Conference March-April.

G. Publikacje wykorzystane w części opisowej

- [92] Wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych; www.aotm.gov.pl, maj 2015.
- [93] Wytyczne Cochrane Collaboration, www.cochrane.org, maj 2015.
- [94] <http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q491&ms=383&ml=pl&mi=383&mx=0&mt=&my=767&ma=019625>, maj 2015.
- [95] Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Oxepilax® opracowana przez Centrum HTA w Krakowie, maj 2015.
- [96] Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C i wsp. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996; 17:1-12.
- [97] Grabowski M, Filipiak KJ. Evidence Based Medicine na przykładzie badań z lekami hipolipemizującymi. 44 pytania i odpowiedzi. Wyd. Medical Education, 2008.
- [98] Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Vist GE i wsp. What is quality of evidence and why is it important to clinicians? *BMJ*. 2008; 336 (7651): 995-998.
- [99] Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M i wsp. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2004;

- 19;328(7454):1490.
- [100] Gajewski P, Jaeschke R, Brożek J. Podstawy EBM czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów medycyny. Medycyna Praktyczna. 2008.
- [101] Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B i wsp. ILAE Treatment Guidelines: Evidence-based Analysis of Antiepileptic Drug Efficacy and Effectiveness as Initial Monotherapy for Epileptic Seizures and Syndromes. *Epilepsia*. 2006 Jul;47(7):1094-120.
- [102] Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B i wsp. 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.
- [103] Schmidt D, Elger CE. What is the evidence that oxcarbazepine and carbamazepine are distinctly different antiepileptic drugs? *Epilepsy Behav*. 2004 Oct;5(5):627-35.
- [104] Guerreiro MM, Vigonius U, Pohlmann H, i wsp. A double-blind controlled clinical trial of oxcarbazepine versus phenytoin in children and adolescents with epilepsy. *Epilepsy Res*. 1997;27(3):205–13.
- [105] Muller M, Marson AG, Williamson PR. Oxcarbazepine versus phenytoin monotherapy for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006(2):CD003615.
- [106] Pina-Garza JE, Espinoza R, Nordli D, i wsp. Oxcarbazepine adjunctive therapy in infants and young children with partial seizures. *Neurology*. 2005;65(9): 1370–5.
- [107] Bill PA, Vigonius U, Pohlmann H, I wsp. A double-blind controlled clinical trial of oxcarbazepine versus phenytoin in adults with previously untreated epilepsy. *Epilepsy Res* 1997;27:195–204.
- [108] Barcs G, Walker EB, Elger CE, i wsp. Oxcarbazepine placebo-controlled, dose-ranging trial in refractory partial epilepsy. *Epilepsia*. 2000 Dec;41(12):1597-607.
- [109] Schachter SC, Vazquez B, Fisher RS, i wsp. Oxcarbazepine: double-blind, randomized, placebo-control, monotherapy trial for partial seizures. *Neurology* 1999;52:732–7.
- [110] Beydoun A, Sachdeo RC, Rosenfeld WE, i wsp. Oxcarbazepine monotherapy for partial-onset seizures: a multicenter, doubleblind, clinical trial. *Neurology* 2000;54:2245–51.

13. SPIS TABEL I SCHEMATÓW

Spis tabel

Tabela 1. Zestawienie publikacji wykorzystanych w ramach analizy klinicznej [badania pierwotne, badania o niższej wiarygodności, opracowania (badania) wtórne, dodatkowe publikacje oceniające bezpieczeństwo] dotyczących stosowania okskarbazepiny (produkt leczniczy Oxepilax®) w leczeniu napadów padaczkowych częściowych z towarzyszącymi lub nie, napadami wtórnie uogólnionymi u chorych w wieku ≥ 6 lat.....	29
Tabela 2. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) okskarbazepiny względem karbamazepiny; wycofanie pacjentów z okresu obserwacji (zakończenie dalszego udziału w badaniu) z jakichkolwiek przyczyn (ITT); dane z referencji [2].	32
Tabela 3. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) okskarbazepiny względem karbamazepiny; wycofanie pacjentów z badania (zakończenie udziału w badaniu) z powodu zdarzeń raportowanych w okresie analizowanym jako „czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia” (ITT); dane z referencji [2].	32
Tabela 4. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) okskarbazepiny względem karbamazepiny; wycofanie pacjentów z badania (zakończenie udziału w badaniu) z powodu zdarzeń raportowanych w momencie zakończenia okresu analizowanego jako „czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia” (ITT); dane z referencji [2].	33
Tabela 5. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) okskarbazepiny względem karbamazepiny; zgon z jakichkolwiek przyczyn (ITT); dane z referencji [2].	34
Tabela 6. Skuteczność kliniczna (punkty końcowe typu <i>time to event</i>) okskarbazepiny względem karbamazepiny; czas od randomizacji do wystąpienia niepowodzenia leczenia (ITT); dane z referencji [2].	35
Tabela 7. Skuteczność kliniczna (punkty końcowe typu <i>time to event</i>) okskarbazepiny względem karbamazepiny; czas od randomizacji do osiągnięcia remisji trwającej 12 miesięcy; dane z referencji [2].	35
Tabela 8. Skuteczność kliniczna (punkty końcowe typu <i>time to event</i>) okskarbazepiny względem karbamazepiny; czas od randomizacji do osiągnięcia remisji trwającej 24 miesiące; dane z referencji [2].	36
Tabela 9. Skuteczność kliniczna (punkty końcowe typu <i>time to event</i>) okskarbazepiny względem karbamazepiny; czas od randomizacji do wystąpienia pierwszego napadu padaczkowego w okresie leczenia; dane z referencji [2].	36
Tabela 10. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) okskarbazepiny względem karbamazepiny; zmiany jakości życia; dane z referencji [3].	37
Tabela 11. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) okskarbazepiny względem karbamazepiny; zmiany jakości życia; dane z referencji [3].	37
Tabela 12. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) okskarbazepiny względem karbamazepiny; brak napadów padaczkowych (ang. <i>seizure-free</i>) (ITT); dane z referencji [5] oraz [6].	38
Tabela 13. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) okskarbazepiny względem karbamazepiny; ocena funkcji poznawczych (PP); dane z referencji [6].	39
Tabela 14. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) okskarbazepiny względem karbamazepiny; ocena testu na inteligencję (PP); dane z referencji [6].	40
Tabela 15. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) okskarbazepiny względem karbamazepiny; istotne klinicznie działania niepożądane (ITT); dane z referencji [1].	40
Tabela 16. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) okskarbazepiny względem karbamazepiny; istotne klinicznie działania niepożądane (PP); dane z referencji [1], [2].	42
Tabela 17. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) okskarbazepiny względem karbamazepiny; jakiegokolwiek lub ciężkie działania niepożądane oraz działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem; dane z referencji [5] oraz [6].	44
Tabela 18. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) okskarbazepiny względem karbamazepiny; działania niepożądane raportowane z częstością $\geq 5\%$ w każdej z analizowanych grup w czasie leczenia; dane z referencji [6].	45
Tabela 19. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) okskarbazepiny względem karbamazepiny; jakiegokolwiek działania niepożądane; dane z referencji [7].	45

Tabela 20. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) okskarbazepiny względem walproinianu sodu; brak napadów padaczkowych (ang. <i>seizure-free</i>) (ITT); dane z referencji [5] oraz [6].	50
Tabela 21. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) okskarbazepiny względem walproinianu sodu; ocena funkcji poznawczych (PP); dane z referencji [6].	50
Tabela 22. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) okskarbazepiny względem walproinianu sodu; ocena testu na inteligencję (PP); dane z referencji [6].	51
Tabela 23. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) okskarbazepiny względem walproinianu sodu; jakiegokolwiek lub ciężkie działania niepożądane oraz działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem; dane z referencji [5] oraz [6].	52
Tabela 24. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) okskarbazepiny względem walproinianu sodu; działania niepożądane raportowe z częstością $\geq 5\%$ w każdej z analizowanych grup w czasie leczenia; dane z referencji [6].	53
Tabela 25. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) okskarbazepiny względem walproinianu sodu; brak napadów padaczkowych (ang. <i>seizure-free</i>) (ITT); dane z referencji [33].	54
Tabela 26. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) okskarbazepiny względem lewetyracetamu; brak napadów padaczkowych; dane z referencji [8].	56
Tabela 27. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) okskarbazepiny względem lewetyracetamu; brak lub redukcja częstości napadów padaczkowych; dane z referencji [9].	57
Tabela 28. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) okskarbazepiny względem lewetyracetamu; jakiegokolwiek działania niepożądane; dane z referencji [8].	57
Tabela 29. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) okskarbazepiny względem lewetyracetamu; jakiegokolwiek działania niepożądane; dane z referencji [9].	58
Tabela 30. Działania niepożądane, które wystąpiły u pacjentów leczonych okskarbazepiną [29].	69
Tabela 31. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) okskarbazepiny względem karbamazepiny; jakiegokolwiek działania niepożądane oraz działania niepożądane o ciężkim nasileniu (ITT); dane z referencji [31].	77
Tabela 32. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) okskarbazepiny względem karbamazepiny; ocena tolerancji zastosowanej terapii dokonywana przez pacjentów oraz lekarzy (ITT); dane z referencji [31].	78
Tabela 33. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) okskarbazepiny względem karbamazepiny; jakiegokolwiek działania niepożądane (ITT); dane z referencji [32].	79
Tabela 34. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) okskarbazepiny względem walproinianu sodu; wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych; dane z referencji [33].	80
Tabela 35. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) okskarbazepiny względem walproinianu sodu; najczęściej raportowane (z częstością $\geq 5\%$) działania niepożądane; dane z referencji [33].	81
Tabela 36. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) okskarbazepiny względem walproinianu sodu; ocena tolerancji zastosowanej terapii dokonywana przez pacjentów oraz lekarzy za pomocą 4-stopniowej skali opisowej; dane z referencji [33].	82
Tabela 37. Zestawienie wyników badań RCT dotyczących skuteczności klinicznej okskarbazepiny względem karbamazepiny w leczeniu napadów padaczkowych częściowych z towarzyszącymi lub nie, napadami wtórnie uogólnionymi.	112
Tabela 38. Zestawienie wyników badań RCT dotyczących skuteczności klinicznej okskarbazepiny względem walproinianu sodu w leczeniu napadów padaczkowych częściowych z towarzyszącymi lub nie, napadami wtórnie uogólnionymi.	113
Tabela 39. Zestawienie wyników badań RCT dotyczących skuteczności klinicznej okskarbazepiny względem lewetyracetamu w leczeniu napadów padaczkowych częściowych z towarzyszącymi lub nie, napadami wtórnie uogólnionymi.	113
Tabela 40. Zestawienie wyników badań RCT dotyczących bezpieczeństwa stosowania okskarbazepiny względem karbamazepiny w leczeniu napadów padaczkowych częściowych z towarzyszącymi lub nie, napadami wtórnie uogólnionymi.	114
Tabela 41. Zestawienie wyników badań RCT dotyczących bezpieczeństwa stosowania okskarbazepiny względem walproinianu sodu w leczeniu napadów padaczkowych częściowych z towarzyszącymi lub nie, napadami wtórnie uogólnionymi.	114
Tabela 42. Zestawienie wyników badań RCT dotyczących bezpieczeństwa stosowania okskarbazepiny względem lewetyracetamu w leczeniu napadów padaczkowych częściowych z towarzyszącymi lub nie, napadami wtórnie uogólnionymi.	114

Tabela 43. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych dla zastosowania produktu leczniczego Oxepilax® (okskarbazepina) w leczeniu napadów padaczkowych częściowych.	128
Tabela 44. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w bazach: <i>PubMed</i> , <i>Embase</i> oraz <i>Cochrane</i> , dla zastosowania produktu leczniczego Oxepilax® (okskarbazepina) w leczeniu napadów padaczkowych częściowych (data ostatniego wyszukiwania: 05.05.2015 rok).	129
Tabela 45. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w innych bazach danych dla zastosowania produktu leczniczego Oxepilax® (okskarbazepina) w leczeniu napadów padaczkowych częściowych (data ostatniego wyszukiwania: 05.05.2015 rok).	132
Tabela 46. Przyczyny wykluczenia z analizy klinicznej publikacji dotyczących zastosowania okskarbazepiny w leczeniu napadów padaczkowych częściowych z towarzyszącymi lub nie, wtórnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi.	139
Tabela 47. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej.	141
Tabela 48. Charakterystyka badań klinicznych o niższej wiarygodności włączonych do analizy klinicznej.	147
Tabela 49. Charakterystyka populacji włączonej do badania o akronimie SANAD [1]-[4].	160
Tabela 50. Charakterystyka populacji włączonej do badania Donati i wsp., 2006 [5], Donati i wsp., 2007 [6].	161
Tabela 51. Charakterystyka populacji włączonej do badania Coppola i wsp., 2007 [8].	161
Tabela 52. Charakterystyka populacji włączonej do badania Dogan i wsp., 2008 [10].	161
Tabela 53. Charakterystyka populacji włączonej do badania Kim i wsp., 2014 [11].	162
Tabela 54. Charakterystyka populacji włączonej do badania Pauletto i wsp., 2006 [12].	162
Tabela 55. Charakterystyka populacji włączonej do badania Serdaroglu i wsp., 2003 [13].	163
Tabela 56. Charakterystyka populacji włączonej do badania Franzoni i wsp., 2006 [14], 2009 [15].	163
Tabela 57. Charakterystyka populacji włączonej do badania Tzitivridou i wsp., 2005 [16].	163
Tabela 58. Charakterystyka populacji włączonej do badania Martinez i wsp., 2006 [18] (Sachdeo i wsp., 2006 [19]).	164
Tabela 59. Charakterystyka populacji włączonej do badania Kothare i wsp., 2006 [20].	164
Tabela 60. Charakterystyka populacji włączonej do badania Passarella i wsp., 2005 [21].	165
Tabela 61. Charakterystyka populacji włączonej do badania Van Parys i wsp., 1994 [22].	165
Tabela 62. Charakterystyka populacji włączonej do badania Friis i wsp., 1993 [23].	166
Tabela 63. Charakterystyka populacji włączonej do badania Seneviratne i wsp., 2008 [24].	166
Tabela 64. Charakterystyka populacji włączonej do badania Mazza i wsp., 2007 [25].	167
Tabela 65. Charakterystyka populacji włączonej do badania Bertsche i wsp., 2014 [26].	167
Tabela 66. Charakterystyka populacji włączonej do badania Arif i wsp., 2010 [28].	167
Tabela 67. Charakterystyka populacji włączonej do badania Dam i wsp., 1989 [31].	168
Tabela 68. Charakterystyka populacji włączonej do badania Reinikainen i wsp., 1987 [32].	168
Tabela 69. Charakterystyka populacji włączonej do badania Christe i wsp., 1997 [33].	168
Tabela 70. Charakterystyka populacji włączonej do badania Sachdeo i wsp., 2001 [34].	169
Tabela 71. Charakterystyka populacji włączonej do badania Albani i wsp., 2004 [35].	169
Tabela 72. Charakterystyka populacji włączonej do badania Buggy i wsp., 2010 [37].	170
Tabela 73. Charakterystyka populacji włączonej do badania Bourgeois i wsp., 2005 [38].	170
Tabela 74. Charakterystyka populacji włączonej do badania Kutluay i wsp., 2003 [39].	171
Tabela 75. Charakterystyka populacji włączonej do badania Ortenzi i wsp., 2008 [40].	171
Tabela 76. Charakterystyka populacji włączonej do badania Chung i wsp., 2007 [41].	172
Tabela 77. Charakterystyka populacji włączonej do badania Cansu i wsp., 2012 [42].	172
Tabela 78. Charakterystyka populacji włączonej do badania Rättyä i wsp., 1999 [43].	172
Tabela 79. Charakterystyka populacji włączonej do badania Babacan i wsp., 2012 [44].	172
Tabela 80. Charakterystyka populacji włączonej do badania Yilmaz i wsp., 2014 [45].	173
Tabela 81. Charakterystyka populacji włączonej do badania Koo i wsp., 2014 [46].	173
Tabela 82. Charakterystyka populacji włączonej do badania Lin i wsp., 2010 [47].	173

Tabela 83. Charakterystyka populacji włączonej do badania Luef i wsp., 2009 [48].	174
Tabela 84. Charakterystyka nieopublikowanych badań klinicznych dotyczących zastosowania okskarbazepiny w leczeniu napadów padaczkowych częściowych.	175
Tabela 85. Analiza wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności dotyczących oceny skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa okskarbazepiny stosowanej w leczeniu napadów padaczkowych częściowych.	178
Tabela 86. Charakterystyka opracowań (badań) wtórnych włączonych do analizy klinicznej.	188
Tabela 87. Ocena w skali <i>Jadad</i> dla badania o akronimie SANAD [1]-[4] oraz badania Donati i wsp. [5]-[6].	192
Tabela 88. Ocena w skali <i>Jadad</i> dla badania Coppola i wsp. [8] oraz badania Dam i wsp. [31].	192
Tabela 89. Ocena w skali <i>Jadad</i> dla badania Reinikainen i wsp. [32] oraz badania Christe i wsp. [33].	193
Tabela 90. Ocena w skali <i>Jadad</i> dla badania Sachdeo i wsp. [34] oraz badania Albani i wsp. [35].	193
Tabela 91. Formularz oceny wiarygodności badań kohortowych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE; badanie [25], [26], [28].	194
Tabela 92. Formularz oceny wiarygodności badań kohortowych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE; badania [41], [42], [43].	195
Tabela 93. Formularz oceny wiarygodności badań kohortowych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE; badania [44], [45].	196
Tabela 94. Formularz oceny wiarygodności badań kliniczno-kontrolnych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE; badanie [40].	197
Tabela 95. Ocena jakości dowodów naukowych z randomizowanych badań klinicznych.	198
Tabela 96. Ocena jakości dowodów naukowych z badań klinicznych o niższej wiarygodności.	199
Tabela 97. Charakterystyka innych skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach klinicznych włączonych do niniejszego opracowania.	201
Tabela 98. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii*.	201
Tabela 99. Opis arkusza skali <i>Jadad</i>	202
Tabela 100. Opis skali GRADE.	202
Tabela 101. Ocena poziomu dowodów naukowych w ocenie trójklasowej (A-B-C)*.	202
Tabela 102. Ocena jakości wyników naukowych zawartych w artykułach*.	202
Tabela 103. Formularz ekstrakcji danych z badań.	203

Spis schematów

Schemat 1. Diagram selekcji opracowań (badań) wtórnych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Oxepilax® (okskarbazepina) w leczeniu napadów padaczkowych częściowych z towarzyszącymi lub nie, napadami wtórnie uogólnionymi.	134
Schemat 2. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Oxepilax® (okskarbazepina) w leczeniu napadów padaczkowych częściowych z towarzyszącymi lub nie, napadami wtórnie uogólnionymi.	135
Schemat 3. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Oxepilax® (okskarbazepina) w porównaniu do karbamazepiny w leczeniu napadów padaczkowych częściowych z towarzyszącymi lub nie, napadami wtórnie uogólnionymi.	136
Schemat 4. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Oxepilax® (okskarbazepina) w porównaniu do walproinianu sodu/ kwasu walproinowego w połączeniu z walproinianem sodu w leczeniu napadów padaczkowych częściowych z towarzyszącymi lub nie, napadami wtórnie uogólnionymi.	137
Schemat 5. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Oxepilax® (okskarbazepina) w porównaniu do lewetyracetamu w leczeniu napadów padaczkowych częściowych z towarzyszącymi lub nie, napadami wtórnie uogólnionymi.	138

14. ANEKS

14.1. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

Przeprowadzono przeszukanie medycznych baz danych odnośnie do efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Oxepilax® (okskarbazepina, tabletki) w leczeniu napadów padaczkowych częściowych z towarzyszącymi lub nie, wtórnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi u pacjentów dorosłych oraz dzieci powyżej 6. roku życia (bez uwzględnienia padaczki lekoopornej).

Przeszukanie baz danych przeprowadzono z możliwie dużą czułością, zgodnie z wytycznymi AOTM [92] i *Cochrane Collaboration* [93] oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [94]. W procesie przeszukiwania wybranych medycznych baz danych użyto słów kluczowych pogrupowanych w zależności od obszaru znaczeniowego. W strategii wyszukiwania wykorzystano synonimy zawarte w MeSH (ang. *Medical Subject Reading*) oraz Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*). W trakcie wyszukiwania wykorzystano połączenia słów kluczowych utworzone przy użyciu operatorów logicznych AND oraz OR (operatory logiki Boole'a) oraz uwzględniono filtry. Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie, w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii. Wyszukiwaniem zajmowały się równolegle 2 osoby (A.M., A.B.), a ostateczna strategia była tworzona na drodze konsensusu między nimi (w razie niezgodności korzystano z pomocy osoby trzeciej – P.K.). Stopień zgodności między analitykami wynosił około 98%. Wyszukiwanie ograniczono czasowo i zostało ono przeprowadzone w dniach 06.11.2014-05.05.2015 roku (data ostatniego wyszukiwania: 05.05.2015). Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

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

14.1.1. STRATEGIA WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH ORAZ PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH

W tabeli poniżej przedstawiono słowa kluczowe wykorzystane przy przeszukaniu głównych

medycznych baz danych: *Medline, Embase, Cochrane Library*, w celu zidentyfikowania opracowań (badań) wtórnych (przeглядów systematycznych, meta-analiz, raportów HTA czy analiz zbiorczych) oraz pierwotnych badań klinicznych.

Tabela 43. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych dla zastosowania produktu leczniczego Oxepilax® (okskarbazepina) w leczeniu napadów padaczkowych częściowych.

Słowa kluczowe	
Problem zdrowotny (populacja; napady padaczkowe częściowe)	<i>(epilepsy OR epilepsia OR epileptic seizure OR epileptic convulsion OR seizure disorder OR convulsive disorder OR epileptic disorder OR epileptic syndrome OR comitial disease OR falling sickness)</i> and <i>(partial)</i>
AND	
Interwencja wnioskowana (okskarbazepina)	<i>oxcarbazepine OR oxepilax OR trileptal OR timox OR oxrate OR oxtellar OR apydan OR trileptin OR karbagen OR gp 47680 OR gp47680 OR carbamazepine, 10, 11 dihydro 10 oxo OR oxocarbazepine</i>
AND	
Komparator 1. (karbamazepina)	<i>carbamazepine carbamazepin OR karbamazepin OR carbazepin amizepine OR amizepin OR apo-carbamazepine OR atretol OR biston OR calepsin OR camapine OR carbadac OR carbategal OR carbatol OR carbatrol OR carbazine OR carbazep OR carbazina OR carmaz OR carpez OR carzepin OR carzepine OR clostedal OR convuline OR epileptol OR epimax OR epitol OR eposal OR equetro OR espa-lepsin OR Finlepsin OR foxalepsin OR hermolepsin OR kodapan OR lexin OR mazepine OR mazetol OR neugeron OR neurotol OR neurotop OR nordotol OR panitol OR servimazepin OR sirtal OR tardotol OR taver OR tegol OR tegral OR tegretal OR tegretol OR tegrital OR telesmin OR temporal OR teril OR timonil OR g 32883 OR g32883 OR spd 417 OR spd417</i>
Komparator 2. (lewetyracetam)	<i>levetiracetam OR Keppra OR kopodex OR matever OR etiracetam, S-isomer OR etirazetam OR alpha-ethyl-2-oxo-1-pyrrolidineacetamide OR ucb L060 OR ucb-L060 OR UCB 6474 OR UCB-6474 OR ucb6474 OR ucb L059 OR ucb-L059 OR lo 59 OR lo59</i>
Komparator 3. (walproinian sodu)	<i>valproate sodium OR Divalproex Sodium OR Valproic Acid, Sodium Salt (2:1) OR Semisodium Valproate OR Depakene OR Depakine OR Depakote OR Vupral OR Ergenyl OR Valproic Acid OR valproate OR Divalproex OR 2 propylpentanoate OR propylisopropylacetic acid OR 2 propylpentanoic acid OR 2-propylpentanoic acid OR 2, 2 dipropyl acetic acid OR n dipropylacetic acid OR myproic acid OR di n propylacetate OR di n propylacetate sodium OR di n propylacetic acid OR dipropyl acetic acid OR dipropylacetate OR dipropyl acetate OR dipropylacetate sodium OR dipropylacetatic acid OR dipropylacetic acid OR sodium 2 propylpentanoate OR sodium di n propyl acetate OR sodium di n propylacetate OR sodium dipropyl acetate OR alpha propylvalerate OR alpha propylvaleric acid OR 2 propylvalerate sodium OR 2 propylvaleric acid OR 2 propylvaleric acid sodium OR kw 6066 n OR abbott 44090 OR apilepsin OR atemperator OR convulex OR depacon OR depakin OR depalept OR deprakine OR diprosin OR epilam OR epilex OR epilim OR everiden OR goilim OR labazene OR leptilan OR leptilanil OR mylproin OR orfil OR orfilil OR orlept OR petilin OR propymal OR stavzor OR valcote OR valeptol OR valoin OR valpakine OR valparin OR valporal OR valprax OR valpro OR valprosid OR valsup</i>
Komparator 4. (kwas walproinowy + walproinian sodu)	
AND	
Punkty końcowe	<i>Nie stosowano ograniczeń w odniesieniu do punktów końcowych – pozwala to na wyszukanie w bazach informacji medycznej danych o możliwie wszystkich działaniach niepożądanych (ciężkich, rzadkich oraz takich, których nie sposób przewidzieć przed przeprowadzeniem analizy). Podobnie nie zależano wyszukiwania do efektywności eksperymentalnej oraz efektywności klinicznej.</i>
AND	
Metodyka badania [opracowania (badania) wtórne]	<i>Baza PubMed: Humans, Meta-Analysis, Review, Systematic Reviews; Baza Embase: Humans, Meta-Analysis, Systematic Review; Baza Cochrane; Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Database of Abstracts of Reviews of Effects, Technology Assessment.</i>
Metodyka badania [pierwotne badania kliniczne]	<i>Baza PubMed: Humans, Clinical trial, Randomized Controlled Trial, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Case Reports; Baza Embase: Humans, Controlled Clinical Trials, Randomized Controlled Trial; Baza Cochrane – Cochrane Central Register of Controlled Trials.</i>
AND	
Język	<i>English, German, French, Polish</i>

Strategia i wyniki wyszukiwania zostały zaprezentowane poniżej.

Okskarbazepina (Oxepilax®) w leczeniu napadów padaczkowych częściowych z towarzyszącymi lub nie – wtórnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi u dorosłych i dzieci w wieku 6 lat i starszych. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Tabela 44. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w bazach: PubMed, Embase oraz Cochrane, dla zastosowania produktu leczniczego Oxepilax® (okskarbazepina) w leczeniu napadów padaczkowych częściowych (data ostatniego wyszukiwania: 05.05.2015 rok).

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	Wynik		
		PubMed ¹	Embase ²	Cochrane ³
Problem zdrowotny (populacja)				
#1	epilepsy OR epilepsia ^{1,3} 'epilepsy'/exp OR epilepsy OR 'epilepsia'/exp OR epilepsia ²	153 123	206 986	5 231
#2	epileptic seizure OR epileptic convulsion ^{1,3} 'epileptic'/exp OR epileptic AND ('seizure'/exp OR seizure) OR 'epileptic'/exp OR epileptic AND ('convulsion'/exp OR convulsion) ²	154 386	9 196	487
#3	seizure disorder OR convulsive disorder ^{1,3} 'seizure'/exp OR seizure AND ('disorder'/exp OR disorder) OR convulsive AND ('disorder'/exp OR disorder) ²	154 383	159 037	688
#4	epileptic disorder OR epileptic syndrome ^{1,3} 'epileptic'/exp OR epileptic AND ('disorder'/exp OR disorder) OR 'epileptic'/exp OR epileptic AND ('syndrome'/exp OR syndrome) ²	153 399	30 544	245
#5	comitial disease ^{1,3} comitial AND ('disease'/exp OR disease) ²	5	56	0
#6	falling sickness ^{1,3} 'falling'/exp OR falling AND ('sickness'/exp OR sickness) ²	82	38 680	43
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	157 333	316 087	5 750
#8	partial ^{1,2,3}	359 809	421 061	17 645
#9	#7 AND #8	16 815	23 011	1 526
Interwencja wnioskowana – okskarbazepina				
#10	oxcarbazepine ^{1,3} 'oxcarbazepine'/exp OR oxcarbazepine ²	1 526	8 093	365
#11	Oxepilax ^{1,2,3}	0	0	0
#12	Trileptal OR Timox OR oxrate OR oxtellar OR apydan OR trileptin OR karbagen ^{1,3} 'trileptal'/exp OR trileptal OR 'timox'/exp OR timox OR 'oxrate'/exp OR oxrate OR 'oxtellar'/exp OR oxtellar OR 'apydan'/exp OR apydan OR 'trileptin'/exp OR trileptin OR karbagen ²	1 533	7 973	40
#13	gp 47680 OR gp47680 ^{1,3} gp AND 47680 OR 'gp47680'/exp OR gp47680 ²	1 526	7 956	4
#14	carbamazepine, 10, 11 dihydro 10 oxo ^{1,3} carbamazepine, AND 10, AND 11 AND dihydro AND 10 AND oxo ²	10	26	3
#15	oxocarbazepine ^{1,3} 'oxocarbazepine'/exp OR oxocarbazepine ²	0	7 956	3
#16	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	1 535	8 124	369
Problem zdrowotny + interwencja wnioskowana (opracowania wtórne)				
#17	#9 AND #16	285	1 203	139
#18	#17*	114	60	46#
#19	#18^	102	59	-
Problem zdrowotny + interwencja wnioskowana (badania pierwotne)				
#20	#9 AND #16	285	1 203	139
#21	#20**	113	133	89#
#22	#21^	104	126	-
Komparator 1. – karbamazepina				
#23	carbamazepine ^{1,3} 'carbamazepine'/exp OR carbamazepine ²	14 851	55 429	1 826
#24	carbamazepin OR karbamazepin OR carbazepin ^{1,3} 'carbamazepin'/exp OR carbamazepin OR 'karbamazepin'/exp OR karbamazepin OR carbazepin ²	14 900	54 184	54
#25	amizepine OR amizepin OR apo-carbamazepine OR atretol OR biston ^{1,3} 'amizepine'/exp OR amizepin OR 'amizepin'/exp OR amizepin OR 'apo carbamazepine'/exp OR 'apo carbamazepine' OR 'atretol'/exp OR atretol OR 'biston'/exp OR biston ²	14 931	54 261	16

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	Wynik		
		PubMed ¹	Embase ²	Cochrane ³
26	calepsin OR camapine OR carbadac OR carbategral OR carbatol OR carbatrol OR carbazene OR carbazep OR carbazina OR carmaz OR carpaz OR carzepin OR carzepine OR clostedal OR convuline ^{1,3} 'calepsin'/exp OR calepsin OR 'camapine'/exp OR camapine OR 'carbadac'/exp OR carbadac OR 'carbategral'/exp OR carbategral OR 'carbatol'/exp OR carbatol OR 'carbatrol'/exp OR carbatrol OR 'carbazene'/exp OR carbazene OR 'carbazep'/exp OR carbazep OR 'carbazina'/exp OR carbazina OR 'carmaz'/exp OR carmaz OR 'carpaz'/exp OR carpaz OR 'carzepin'/exp OR carzepin OR 'carzepine'/exp OR carzepine OR 'clostedal'/exp OR clostedal OR 'convuline'/exp OR convuline ²	13	54 157	16
27	epileptol OR epimax OR epitol OR eposal OR equetro OR espa-lepsin OR finlepsin OR foxalepsin OR hermolepsin OR kodapan OR lexin ^{1,3} 'epileptol'/exp OR epileptol OR 'epimax'/exp OR epimax OR 'epitol'/exp OR epitol OR 'eposal'/exp OR eposal OR 'equetro'/exp OR equetro OR 'espa lepsin'/exp OR 'espa lepsin' OR 'finlepsin'/exp OR finlepsin OR 'foxalepsin'/exp OR foxalepsin OR 'hermolepsin'/exp OR hermolepsin OR 'kodapan'/exp OR kodapan OR 'lexin'/exp OR lexin ²	14 865	65 646	15
28	mazepine OR mazetol OR neugeron OR neurotol OR neurotop OR nordotol OR panitol OR servimazepin OR sirtal ^{1,3} 'mazepine'/exp OR mazepine OR 'mazetol'/exp OR mazetol OR 'neugeron'/exp OR neugeron OR 'neurotol'/exp OR neurotol OR 'neurotop'/exp OR neurotop OR 'nordotol'/exp OR nordotol OR 'panitol'/exp OR panitol OR 'servimazepin'/exp OR servimazepin OR 'sirtal'/exp OR sirtal ²	19 494	57 956	15
29	tardotol OR taver OR tegol OR tegral OR tegretal OR tegretol OR tegrital OR telesmin OR temporal OR teril OR timonil ^{1,3} 'tardotol'/exp OR tardotol OR 'taver'/exp OR taver OR 'tegol'/exp OR tegol OR 'tegral'/exp OR tegral OR 'tegretral'/exp OR tegretal OR 'tegreto'/exp OR tegretol OR 'tegrital'/exp OR tegrital OR 'telesmin'/exp OR telesmin OR 'temporal'/exp OR temporal OR 'teril'/exp OR teril OR 'timonil'/exp OR timonil ²	14 967	54 291	112
30	g 32883 OR g32883 ^{1,3} g AND 32883 OR 'g32883'/exp OR g32883 ²	2	54 189	2
31	spd 417 OR spd417 ^{1,3} spd AND 417 OR 'spd417'/exp OR spd417 ²	8	54 170	6
32	#23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31	19 754	71 001	1 856
Komparator 2. – lewetyracetam				
33	levetiracetam ^{1,3} 'levetiracetam'/exp OR levetiracetam ²	2 356	11 174	409
34	Keppra OR kopodex OR matever ^{1,3} 'keppra'/exp OR keppra OR 'kopodex'/exp OR kopodex OR 'matever'/exp OR matever ²	1 396	11 032	33
35	etiracetam, S-isomer ^{1,3} etiracetam, AND 's isomer' ²	1 370	0	0
36	etirazetam ^{1,3} 'etirazetam'/exp OR etirazetam ²	0	11 024	0
37	alpha-ethyl-2-oxo-1-pyrrolidineacetamide ^{1,3} 'alpha ethyl 2 oxo 1 pyrrolidineacetamide'/exp OR 'alpha ethyl 2 oxo 1 pyrrolidineacetamide' ²	1 370	11 024	0
38	ucb L060 OR ucb-L060 ^{1,3} ucb AND I060 OR 'ucb I060' ²	1 372	8	0
39	UCB 6474 OR UCB-6474 OR ucb6474 ^{1,3} ucb AND 6474 OR 'ucb 6474'/exp OR 'ucb 6474' OR 'ucb6474'/exp OR ucb6474 ²	1 370	11 025	0
40	ucb L059 OR ucb-L059 OR lo 59 OR lo59 ^{1,3} ucb AND I059 OR 'ucb I059'/exp OR 'ucb I059' OR lo AND 59 OR 'lo59'/exp OR lo59 ²	2 018	13 987	325
41	#33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40	3 005	14 140	731
Komparator 3. – walproinian sodu lub kwas walproinowy w połączeniu z walproinianem sodu				
42	valproate sodium ^{1,3} 'valproate'/exp OR valproate AND ('sodium'/exp OR sodium) ²	13 652	7 192	500
43	Divalproex Sodium ^{1,3} 'divalproex'/exp OR divalproex AND ('sodium'/exp OR sodium) ²	12 793	822	195
44	Valproic Acid, Sodium Salt ^{1,3} valproic AND acid, AND ('sodium'/exp OR sodium) AND ('salt'/exp OR salt) ²	102	477	9
45	Semisodium Valproate ^{1,3} 'semisodium valproate'/exp OR 'semisodium valproate' ²	12 714	4 742	74
46	Depakene OR Depakine OR Depakote OR Vupral OR Ergenyl ^{1,3} 'depakene'/exp OR depakene OR 'depakine'/exp OR depakine OR 'depakote'/exp	12 740	52 892	81

Okskarbazepina (Oxepilax®) w leczeniu napadów padaczkowych częściowych z towarzyszącymi lub nie – wtórnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi u dorosłych i dzieci w wieku 6 lat i starszych. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	Wynik		
		PubMed ¹	Embase ²	Cochrane ³
	OR depakote OR 'vupral'/exp OR vupral OR 'ergenyli'/exp OR ergenyli ²			
47	Valproic Acid OR valproate OR Divalproex ^{1,3} valproic AND ('acid'/exp OR acid) OR 'valproate'/exp OR valproate OR 'divalproex'/exp OR divalproex ²	15 866	54 168	1 807
47	2 propylpentanoate OR propylisopropylacetic acid OR 2 propylpentanoic acid OR 2- propylpentanoic acid OR myproic acid ^{1,3} 2 AND propylpentanoate OR propylisopropylacetic AND ('acid'/exp OR acid) OR 2 AND propylpentanoic AND ('acid'/exp OR acid) OR '2 propylpentanoic' AND ('acid'/exp OR acid) OR myproic AND ('acid'/exp OR acid) ²	12 697	72	5
49	di n propylacetate OR di n propylacetic acid OR dipropyl acetic acid OR dipropylacetate OR dipropyl acetate ^{1,3} di AND n AND propylacetate OR di AND n AND propylacetic AND ('acid'/exp OR acid) OR dipropyl AND acetic AND ('acid'/exp OR acid) OR 'dipropylacetate'/exp OR dipropylacetate OR dipropyl AND ('acetate'/exp OR acetate) ²	12 848	738	14
50	2, 2 dipropyl acetic acid OR n dipropylacetic acid OR dipropylacetic acid OR dipropylacetic acid ^{1,3} 2, AND 2 AND dipropyl AND acetic AND ('acid'/exp OR acid) OR n AND dipropylacetic AND ('acid'/exp OR acid) OR dipropylacetic AND ('acid'/exp OR acid) OR dipropylacetic AND ('acid'/exp OR acid) ²	12 788	96	5
51	sodium 2 propylpentanoate OR sodium di n propyl acetate OR sodium di n propylacetate OR sodium dipropyl acetate OR sodium dipropylacetate OR sodium n dipropylacetate ^{1,3} 'sodium'/exp OR sodium AND 2 AND propylpentanoate OR 'sodium'/exp OR sodium AND di AND n AND ('propyl'/exp OR propyl) AND ('acetate'/exp OR acetate) OR 'sodium'/exp OR sodium AND di AND n AND propylacetate OR 'sodium'/exp OR sodium AND dipropyl AND ('acetate'/exp OR acetate) OR 'sodium'/exp OR sodium AND ('dipropylacetate'/exp OR dipropylacetate) OR 'sodium'/exp OR sodium AND n AND ('dipropylacetate'/exp OR dipropylacetate) ²	12 722	2 117	11
52	alpha propylvalerate OR alpha propylvaleric acid OR 2 propylvalerate sodium OR 2 propylvaleric acid OR 2 propylvaleric acid sodium ^{1,3} alpha AND propylvalerate OR alpha AND propylvaleric AND ('acid'/exp OR acid) OR 2 AND propylvalerate AND ('sodium'/exp OR sodium) OR 2 AND propylvaleric AND ('acid'/exp OR acid) OR 2 AND propylvaleric AND ('acid'/exp OR acid) AND ('sodium'/exp OR sodium) ²	922 066	0	3
53	kw 6066 n OR abbott 44090 ^{1,3} kw AND 6066 AND n OR abbott AND 44090 ²	0	0	1
54	apilepsin OR atemperator OR convulex OR depacon OR depakin OR depalept OR deprakine OR diprosin ^{1,3} 'apilepsin'/exp OR apilepsin OR 'atemperator'/exp OR atemperator OR 'convulex'/exp OR convulex OR 'depacon'/exp OR depacon OR 'depakin'/exp OR depakin OR 'depalept'/exp OR depalept OR 'deprakine'/exp OR deprakine OR 'diprosin'/exp OR diprosin ²	68	49 691	26
55	epilam OR epilex OR epilim OR everiden OR goilim OR labazene OR leptilan OR leptilanil ^{1,3} 'epilam'/exp OR epilam OR 'epilex'/exp OR epilex OR 'epilim'/exp OR epilim OR 'everiden'/exp OR everiden OR 'goilim'/exp OR goilim OR 'labazene'/exp OR labazene OR 'leptilan'/exp OR leptilan OR 'leptilanil'/exp OR leptilanil ²	32	49 683	20
56	mylproin OR orfil OR orfiril OR orlept OR petilin OR propymal OR stavzor ^{1,3} 'mylproin'/exp OR mylproin OR 'orfil'/exp OR orfil OR 'orfiril'/exp OR orfiril OR 'orlept'/exp OR orlept OR 'petilin'/exp OR petilin OR 'propymal'/exp OR propymal OR 'stavzor'/exp OR stavzor ²	8	49 689	15
57	valcote OR valeptol OR valoin OR valpakine OR valparin OR valporal OR valprax OR valpro OR valprosid OR valsup ^{1,3} 'valcote'/exp OR valcote OR 'valeptol'/exp OR valeptol OR 'valoin'/exp OR valoin OR 'valpakine'/exp OR valpakine OR 'valparin'/exp OR valparin OR 'valporal'/exp OR valporal OR 'valprax'/exp OR valprax OR 'valpro'/exp OR valpro OR 'valprosid'/exp OR valprosid OR 'valsup'/exp OR valsup ²	3	49 680	17
58	#42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57	926 386	54 282	1 828
okskarbazepina vs karbamazepina				
59	#9 AND #16 AND #32	243	874	98
60	#59**	103	105	52#
61	#60^	96	99	-
okskarbazepina vs lewetyracetam				
62	#9 AND #16 AND #41	71	658	43

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	Wynik		
		PubMed ¹	Embase ²	Cochrane ³
63	#62**	16	69	10#
64	#63^	15	66	-
okskarbazepina vs walproinian sodu/ kwas walproinowy + walproinian sodu				
65	#9 AND #16 AND #58	89	782	66
66	#65**	31	93	25#
67	#66^	30	89	-

*zastosowane filtry dla opracowań (badań) wtórnych: baza PubMed = Humans, Meta-Analysis, Systematic Reviews, Review; baza Embase = Humans, Meta-Analysis, Systematic Review, tylko Embase; baza Cochrane = Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Database of Abstracts of Reviews of Effects oraz Technology Assessment; **zastosowane filtry dla pierwotnych badań klinicznych: baza PubMed = Humans, Clinical Trial, Randomized Controlled Trial, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Case Reports; baza Embase = Humans, Randomized Controlled Trial, Controlled Clinical Trial, tylko Embase; baza Cochrane = Cochrane Central Register of Controlled Trials; ^ publikacje w językach: English, German, French, Polish; # Word variations have been searched.

Podsumowanie: W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych, a następnie selekcji odnalezionych publikacji na podstawie tytułów, abstraktów oraz pełnych tekstów zidentyfikowano opracowania (badania) wtórne, randomizowane badania kliniczne oraz badania bez grupy kontrolnej dotyczące oceny efektów klinicznych okskarbazepiny w leczeniu napadów padaczkowych częściowych (nie uwzględniając padaczki lekoopornej).

14.1.2. STRATEGIA WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH ORAZ PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH W INNYCH, DODATKOWYCH BAZACH

Przeprowadzono również przeszukania w pozostałych bazach naukowych (oprócz baz *Medline* – dostęp przez *PubMed*, *Embase* i *Cochrane*), w celu odnalezienia badań pierwotnych oraz opracowań (badań) wtórnych. Strategia i wyniki wyszukiwania w dodatkowych bazach zostały zaprezentowane poniżej.

Tabela 45. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w innych bazach danych dla zastosowania produktu leczniczego Oxepilax® (okskarbazepina) w leczeniu napadów padaczkowych częściowych (data ostatniego wyszukiwania: 05.05.2015 rok).

Baza	Zapytanie	Słowa kluczowe	Wynik
Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)	#1	oxcarbazepine AND epilepsy	6
Centre for Reviews and Dissemination (CRD)	#1	oxcarbazepine AND epilepsy	27
European Medicines Agency (EMA)	#1	oxcarbazepine AND partial AND epilepsy	100
Food and Drug Administration (FDA)	#1	oxcarbazepine AND partial AND epilepsy	138
Health Canada (HC)	#1	oxcarbazepine AND epilepsy	51
International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA)	#1	oxcarbazepine AND epilepsy	0
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)	#1	oxcarbazepine AND epilepsy	2
National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	#1	oxcarbazepine AND epilepsy	16
National Institute for Health Research Health Technology Assessment Programme (NIHR HTA)	#1	oxcarbazepine AND epilepsy	0
Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb	#1	oxcarbazepine	8
The Swedish Council on Health Technology Assessment (SBU)	#1	oxcarbazepine AND epilepsy	0
The Uppsala Monitoring Centre	#1	oxcarbazepine	0
Trip Database	#1	oxcarbazepine AND partial AND epilepsy	226

Okskarbazepina (Oxepilax®) w leczeniu napadów padaczkowych częściowych z towarzyszącymi lub nie – wtórnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi u dorosłych i dzieci w wieku 6 lat i starszych. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



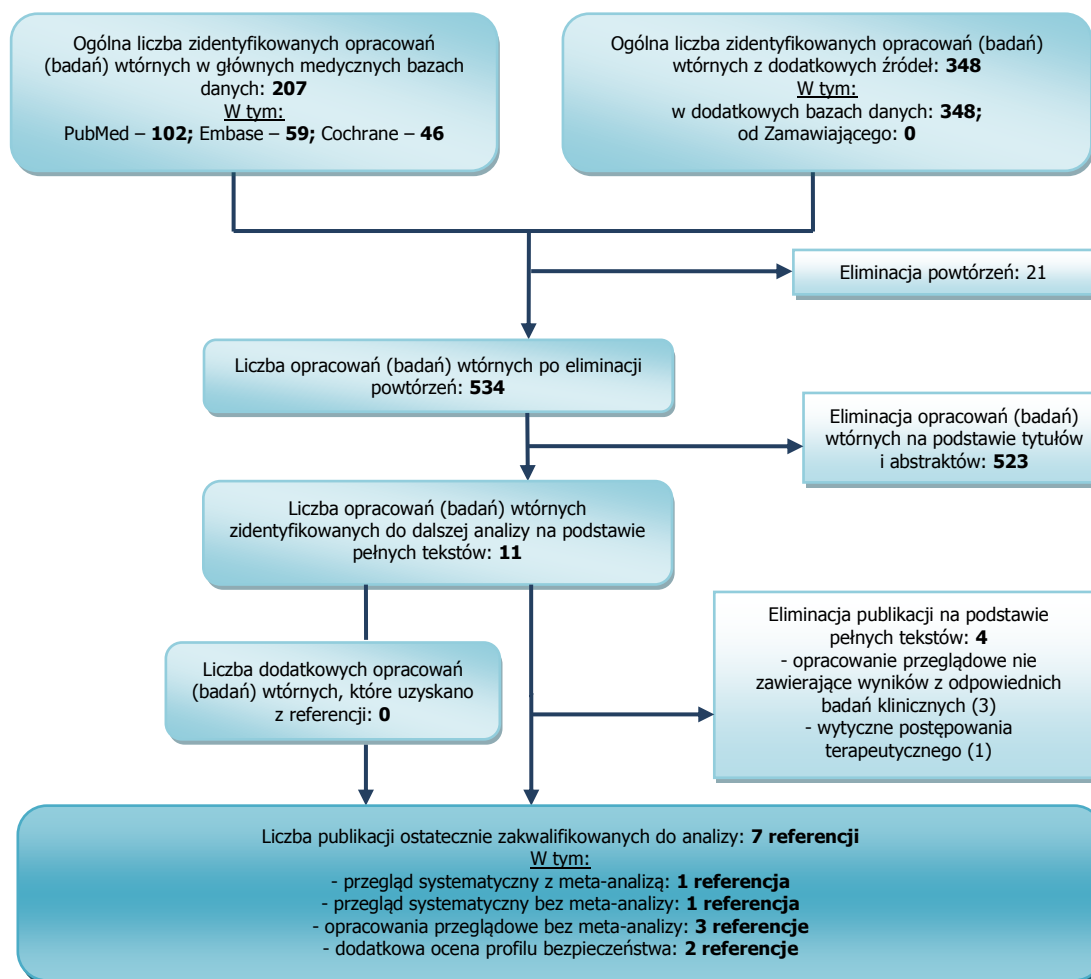
Baza	Zapytanie	Słowa kluczowe	Wynik
Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL)	#1	okskarbazepina	0
U.S. National of Health; www.clinicaltrials.gov	#1	oxcarbazepine AND epilepsy	30

Podsumowanie: W wyniku przeszukania dodatkowych baz danych odnaleziono opracowania (badania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne kwalifikujące się do włączenia do dodatkowej oceny skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa okskarbazepiny stosowanej w analizowanym wskazaniu (nie uwzględniając padaczki lekoopornej).

14.1.3. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH (DIAGRAMY PRISMA)

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

Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych w 3 głównych bazach oraz w bazach dodatkowych

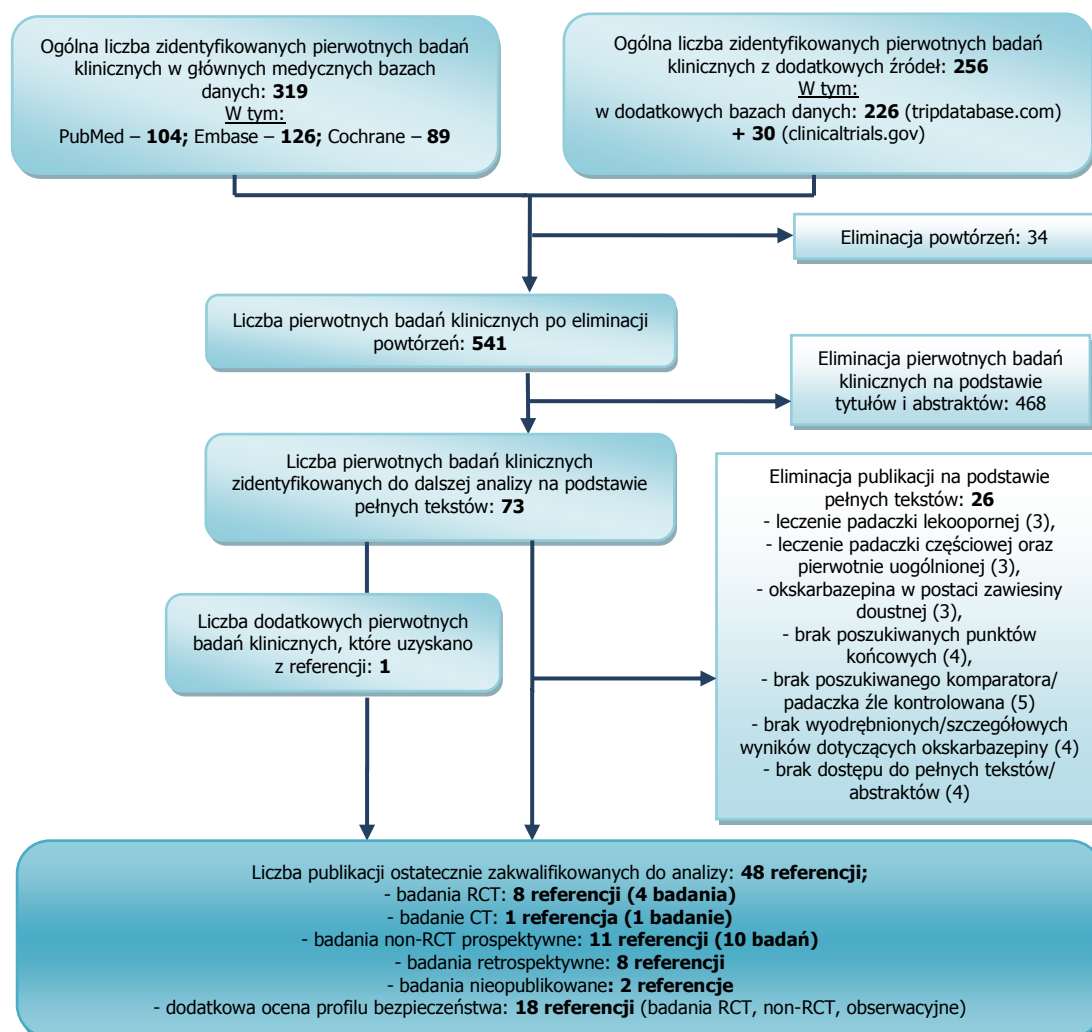


Schemat 1. Diagram selekcji opracowań (badań) wtórnych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Oxepilax® (okskarbazepina) w leczeniu napadów padaczkowych częściowych z towarzyszącymi lub nie, napadami wtórnie uogólnionymi.

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów opracowań (badań) wtórnych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Zidentyfikowano:

- 1 opracowanie (badania) wtórne będące przeglądem systematycznym z meta-analizą [51],
- 1 opracowanie (badania) wtórne będące przeglądem systematycznym bez meta-analizy [55],
- 3 opracowania (badania) wtórne będące przeglądami wyników badań klinicznych bez meta-analizy: [52], [53], [54],
- 2 publikacje zakwalifikowane do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa okskarbazepiny: [29] (EMA), [30] (FDA).

Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych (oceniających technologie wnioskowaną w danym wskazaniu) w 3 głównych bazach oraz w bazach dodatkowych



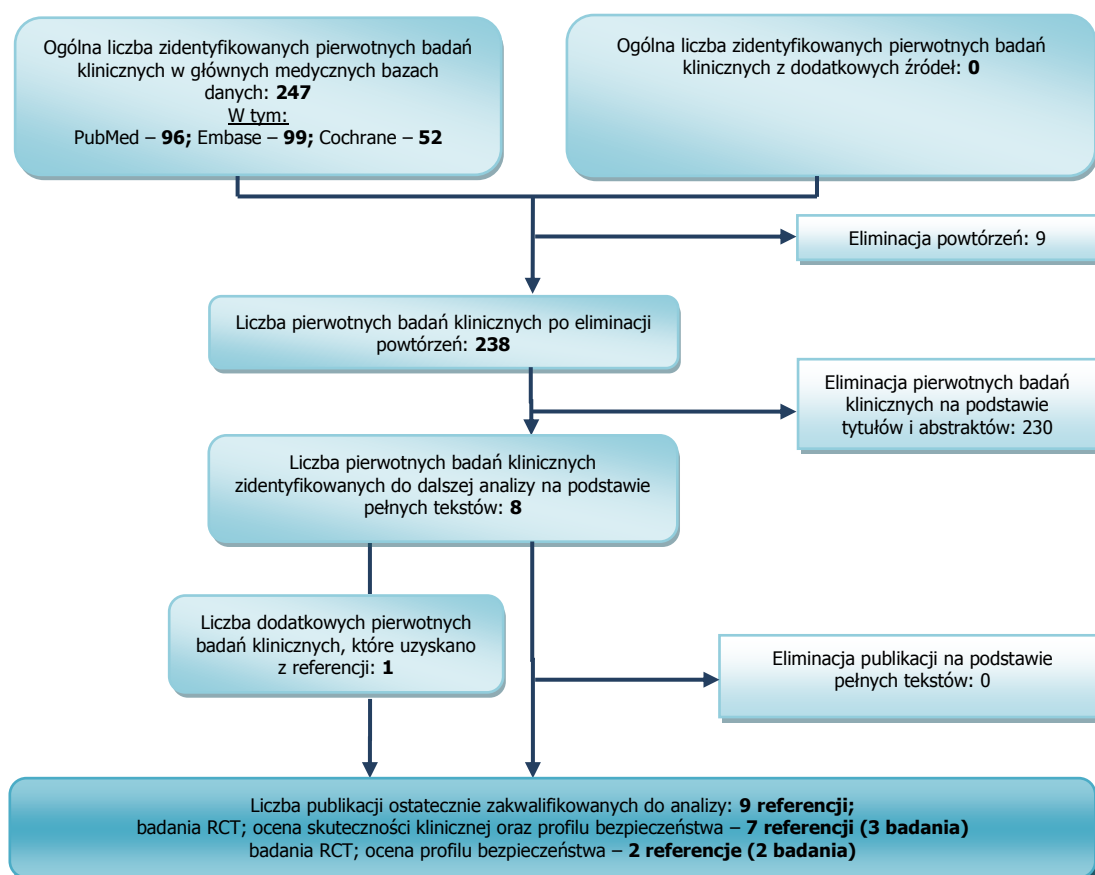
Schemat 2. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Oxepilax® (okskarbazepina) w leczeniu napadów padaczkowych częściowych z towarzyszącymi lub nie, napadami wtórnie uogólnionymi.

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów pierwotnych badań klinicznych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Zidentyfikowano:

- 4 randomizowane, kontrolowane badania kliniczne opisane w 7 publikacjach pełnotekstowych [1]-[4], [5]-[6], [8] oraz abstrakcie konferencyjnym [7],
- 1 kontrolowane badanie kliniczne opisane w postaci abstraktu konferencyjnego [9],
- 9 badań prospektywnych bez grupy kontrolnej opisanych w 8 publikacjach pełnotekstowych [10], [11], [12], [13], [14], [16], [18]-[19] oraz 2 abstraktach [15], [17],
- 1 badanie prospektywne z grupą kontrolną, bez randomizacji [25],

- 5 badań retrospektywnych bez grupy kontrolnej opisanych w publikacjach pełnotekstowych [20], [21], [22], [23], [24],
- 3 badania retrospektywne z kohortą kontrolną opisane w 2 publikacjach pełnotekstowych [26], [28] oraz abstrakcie [27],
- 2 badania nieopublikowane [49], [50],
- 18 badań uwzględnionych w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa, w tym: 6 badań RCT [31], [32], [33], [34], [35], [36], 5 retrospektywnych badań obserwacyjnych [37], [38], [39], [40], [41], a także 7 innych badań klinicznych *non*-RCT [42], [43], [44], [45], [46], [47], [48].

Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie porównania bezpośredniego technologii wnioskowanej względem karbamazepiny w 3 głównych bazach oraz w bazach dodatkowych



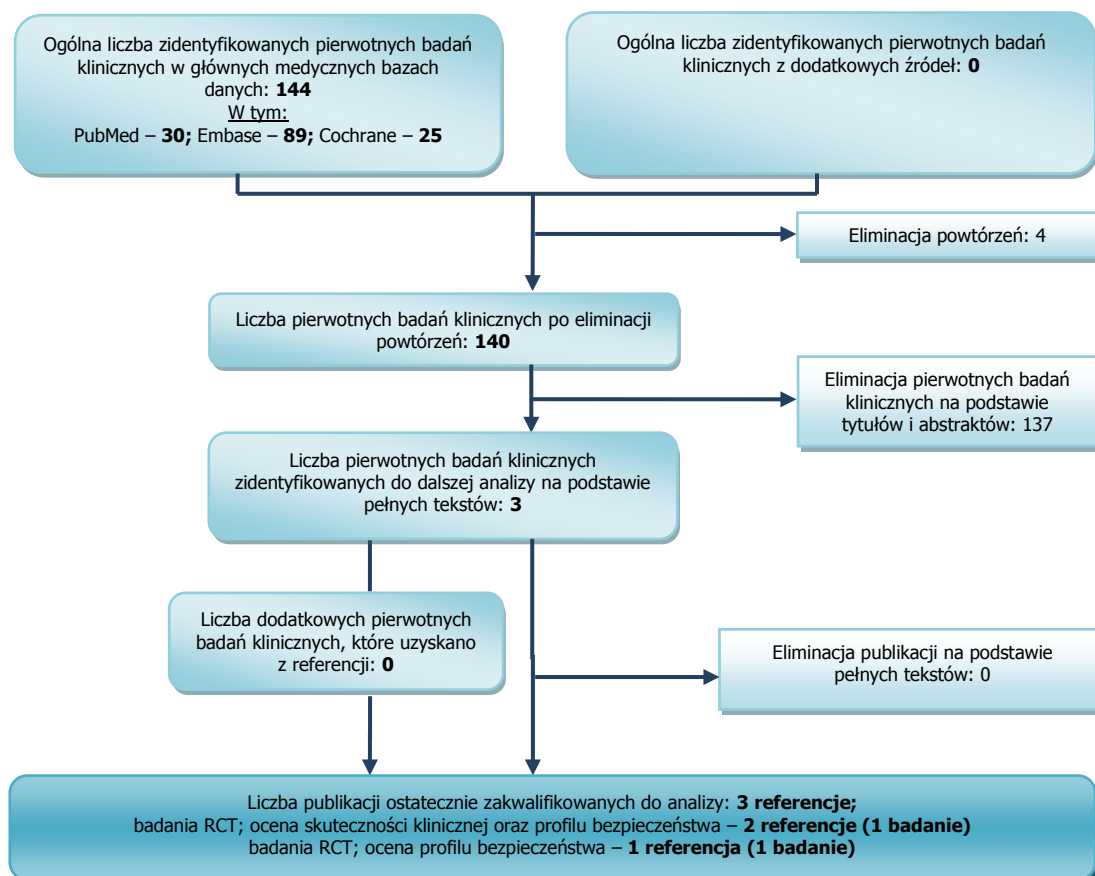
Schemat 3. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Oxepilax® (okskarbazepina) w porównaniu do karbamazepiny w leczeniu napadów padaczkowych częściowych z towarzyszącymi lub nie, napadami wtórnie uogólnionymi.

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów pierwotnych badań klinicznych, zidentyfikowano:

- 4 randomizowane badania kliniczne bezpośrednio porównujące efekty kliniczne okskarbazepiny

- względem karbamazepiny opisane w publikacjach pełnotekstowych [1]-[4], [5]-[6], [31], [32],
- 1 randomizowane badanie kliniczne bezpośrednio porównujące bezpieczeństwo stosowania okskarbazepiny względem karbamazepiny dostępne tylko w postaci abstraktu konferencyjnego [7]

Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie porównania bezpośredniego technologii wnioskowanej względem walproinianu w 3 głównych bazach oraz w bazach dodatkowych

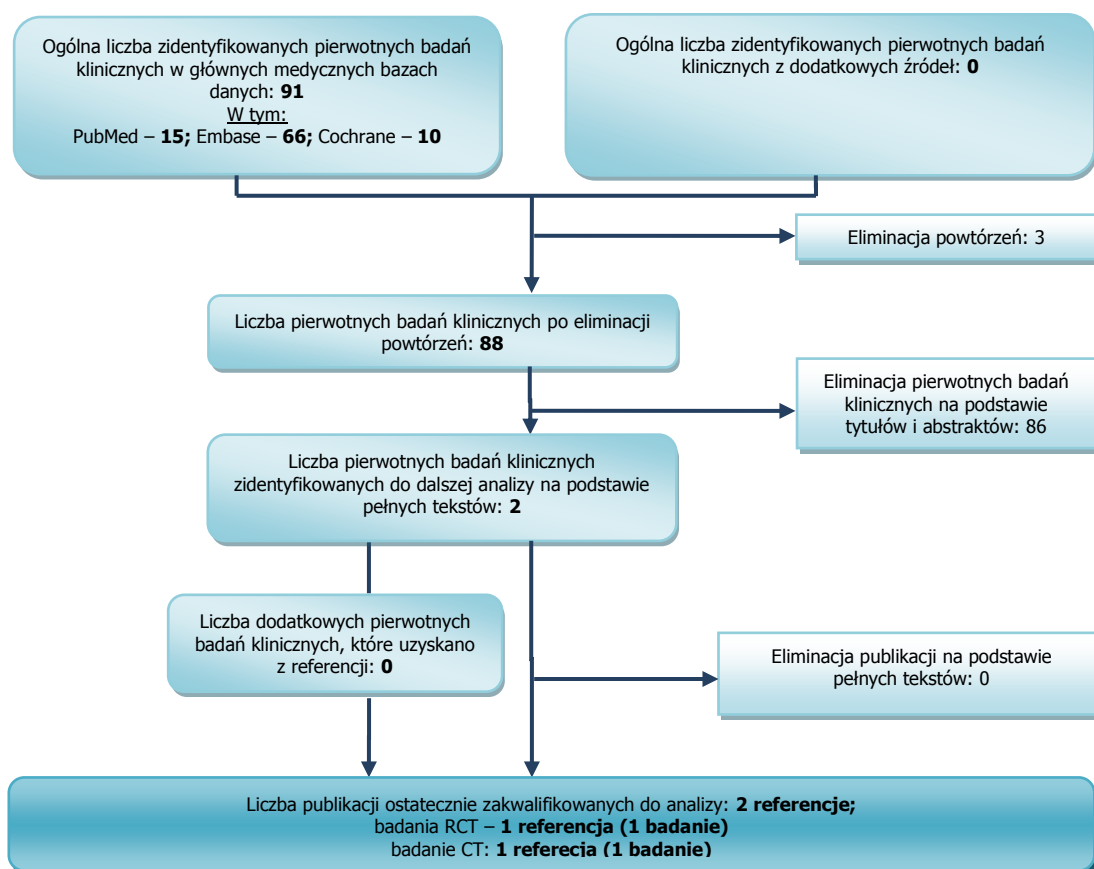


Schemat 4. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Oxepilax® (okskarbazepina) w porównaniu do walproinianu sodu/ kwasu walproinowego w połączeniu z walproinianem sodu w leczeniu napadów padaczkowych częściowych z towarzyszącymi lub nie, napadami wtórnie uogólnionymi.

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów pierwotnych badań klinicznych, zidentyfikowano:

- 2 randomizowane badanie kliniczne bezpośrednio porównujące efekty kliniczne okskarbazepiny względem walproinianu sodu opisane w publikacjach pełnotekstowych [5]-[6], [33].

Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie porównania bezpośredniego technologii wnioskowanej względem lewetyracetamu w 3 głównych bazach oraz w bazach dodatkowych



Schemat 5. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Oxepilax® (okskarbazepina) w porównaniu do lewetyracetamu w leczeniu napadów padaczkowych częściowych z towarzyszącymi lub nie, napadami wtórnie uogólnionymi.

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów pierwotnych badań klinicznych, zidentyfikowano:

- 1 randomizowane badanie kliniczne bezpośrednio porównujące efekty kliniczne okskarbazepiny względem lewetyracetamu opisane w publikacji pełnotekstowej [8],
- 1 kontrolowane badanie kliniczne bezpośrednio porównujące efekty kliniczne okskarbazepiny względem lewetyracetamu dostępne tylko w postaci abstraktu konferencyjnego [9].

14.2. TABELARYCZNE ZESTAWIENIE PUBLIKACJI WYKLUCZONYCH Z ANALIZY KLINICZNEJ

W analizie klinicznej uwzględniono wszystkie zidentyfikowane publikacje dotyczące zastosowania okskarbazepiny (Oxepilax®) w leczeniu napadów padaczkowych częściowych z towarzyszącymi lub nie – wtórnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi u pacjentów dorosłych i dzieci powyżej 6. roku życia, z wyjątkiem:

- badań klinicznych przeprowadzonych w populacji ogólnej, tj. uwzględniających również chorych z napadami padaczkowymi pierwotnie uogólnionymi, w przypadku braku odrębnych wyników dla obu subpopulacji (jakkolwiek badania takie uwzględniono w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa stosowania okskarbazepiny),
- badań klinicznych dotyczących leczenia padaczki lekoopornej,
- badań dotyczących zastosowania okskarbazepiny u noworodków lub małych dzieci (wiek <6 lat),
- badań, w których okskarbazepina podawana była w postaci innej niż tabletki doustne,
- opracowań przeglądowych (nie będących: raportem HTA, przeglądem systematycznym, meta-analizą, analizą zbiorczą), farmakoekonomicznych i oceniających efektywność kosztową (a także jakichkolwiek badań wtórnych, w których uwzględniono pierwotne badania kliniczne niespełniające kryteriów włączenia do niniejszej analizy klinicznej),
- badań:
 - oceniających właściwości farmakokinetyczne lub farmakodynamiczne,
 - przeprowadzonych na zdrowych ochotnikach,
 - przeprowadzonych z zastosowaniem modeli zwierzęcych.

W tabeli poniżej przedstawiono jedynie publikacje wykluczone po analizie pełnej treści artykułów.

Tabela 46. Przyczyny wykluczenia z analizy klinicznej publikacji dotyczących zastosowania okskarbazepiny w leczeniu napadów padaczkowych częściowych z towarzyszącymi lub nie, wtórnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi.

Przyczyna wykluczenia publikacji z analizy klinicznej	Referencje
Opracowania wtórne; uwzględnienie badań klinicznych niespełniających kryteriów włączenia do niniejszej analizy/ brak dokładnych wyników z odpowiednich badań klinicznych dotyczących zastosowania okskarbazepiny w analizowanym wskazaniu	Wilby i wsp., 2005 [56], Cannock i wsp., 2006 [57], French i wsp., 2004 [58], Bang i wsp., 2004 [72]
Opracowania wtórne; uwzględniono 1 badanie kliniczne dotyczące zastosowania okskarbazepiny w leczeniu padaczki lekoopornej	Zaccara i wsp., 2008 [59]
Pierwotne badania kliniczne; okskarbazepina podawana w postaci zawiesiny	Eun i wsp., 2012 [61], Rufo-Campos i wsp., 2006 [62], Houtkooper i wsp., 1987 [68]
Pierwotne badania kliniczne; leczenie padaczki lekoopornej	Glauser i wsp., 2000 [60], Steinhoff i wsp., 1992 [67], Gillham i wsp., 1993 [86]
Pierwotne badania kliniczne; brak szczegółowych wyników dotyczących zastosowania okskarbazepiny	Semah i wsp., 2014 [63], Artama i wsp. 2005 [78], Pavlou i wsp., 2012 [79], Sabers i wsp., 1995 [81]
Pierwotne badania kliniczne; brak poszukiwanych/ adekwatnych punktów końcowych	May i wsp., 1999 [65], Rättyä i wsp., 2001 [73], Lee i wsp., 2013 [77], Heiskala i wsp., 1997 [80]
Abstrakty pierwotnych, randomizowanych badań klinicznych, które zostały włączone do głównej analizy klinicznej (wstępne wyniki, podczas gdy publikacje pełnotekstowe	Aldenkamp 2004 [69], Marson i wsp., 2006 [82],

Przyczyna wykluczenia publikacji z analizy klinicznej	Referencje
zostały już opublikowane)	
Pierwotne badania kliniczne; kontynuacja badań (<i>open-label extension</i>) włączonych do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa okskarbazepiny (odpowiednio: [35] - brak poszukiwanego komparatora i adekwatnych punktów końcowych oraz [33] - brak poszukiwanego komparatora i analiza ogólnej populacji chorych z padaczką częściową oraz pierwotnie uogólnioną	Albani i wsp., 2006 [66], Christe i wsp., 2004 [83]
Abstrakty konferencyjne; kontynuacja badań dotyczących zastosowania okskarbazepiny w leczeniu niekontrolowanej padaczki częściowej; brak poszukiwanego komparatora	Schachter i wsp., 2002 [75], Minecan i wsp., 2002 [76]
Abstrakty badania dotyczącego zastosowania okskarbazepiny w leczeniu niekontrolowanej lub nowo rozpoznanej padaczki częściowej u noworodków i dzieci w wieku od 1 miesiąca do <17. roku życia; wyniki przedstawiono łącznie, brak poszukiwanego komparatora	Cukiert 2005 [70], Cukiert 2005 [85]
Pierwotne badania kliniczne (RCT lub niższej wiarygodności); łącznie przedstawione wyniki dotyczące leczenia padaczki częściowej oraz padaczki pierwotnie uogólnionej	Naik i wsp., 2012 [64], Kraemer i wsp., 1998 [84]
Opis przypadku; publikacja typu: <i>Letter to editor</i>	Milia i wsp., 2008 [74]
Brak dostępu do pełnych tekstów/ abstraktów; brak możliwości weryfikacji w zakresie rodzaju padaczki u analizowanej populacji chorych	Schachter i wsp., 1999 [71], Freidel i wsp., 2007 [89], Aslan 2011 [90], Heard 2013 [91]
Abstrakty analiz zbiorczych dotyczących porównania okskarbazepiny z fenytoiną (nieodpowiedni komparator)	Guerreiro 2003 [87], D'Souza i wsp., 2003 [88]

14.3. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

Charakterystyka Produktu Leczniczego Oxepilax® (okskarbazepina) została szczegółowo przedstawiona w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. komandytowa z siedzibą w Krakowie [95].

Okskarbazepina (Oxepilax®) w leczeniu napadów padaczkowych częściowych z towarzyszącymi lub nie – wtórnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi u dorosłych i dzieci w wieku 6 lat i starszych. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



14.4. CHARAKTERYSTYKI BADAŃ KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ (ANG. *CRITICAL APPRAISAL*) ORAZ CHARAKTERYSTYKI WYJŚCIOWE POPULACJI PACJENTÓW BIORĄCYCH UDZIAŁ W TYCH BADANIACH

Tabela 47. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Utrata z badania/ okresu obserwacji	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
Ocena skuteczności klinicznej/ profilu bezpieczeństwa					
Randomizowane badanie kliniczne; okskarbazepina vs karbamazepina					
Marson i wsp., 2007 (SANAD trial) [1]-[4]	<p>Wieloośrodkowe (ośrodki w Wielkiej Brytanii), randomizowane badanie z grupą kontrolną, bez zamaskowania, grupy równoległe, typ IIA[^]</p> <p>Czas trwania badania: 1 grudnia 1999 – 13 stycznia 2006.</p> <p>Sponsor: grant NHS (program <i>Health Technology Assessment</i>), oraz <i>GlaxoSmithKline, Janssen-Cilag, Novartis Pfizer, Sanofi-Synthelabo</i> i fundacja <i>WellcomeTrust</i>. Badanie opublikowane.</p> <p>Ocena w skali Jadad: 3/5. Ocena w skali Grade: poziom dowodów naukowych: wysoki (A); jakość wyników: wysoka.</p>	<p>Pacjenci w wieku ≥ 4 lat z rozpoznaniem padaczki częściowej.</p> <p><u>Grupa badana</u>: okskarbazepina, n=210 (populacja analizowana)</p> <p><u>Grupa kontrolna</u>: karbamazepina, n=378 (populacja analizowana).</p> <p><u>Grupa kontrolna 2</u>: gabapentyna, n=377. <u>Grupa kontrolna 3</u>: lamotrygina, n=378. <u>Grupa kontrolna 4</u>: topiramant, n=378.</p> <p><u>Schemat leczenia</u> Pacjentom podawano okskarbazepinę, karbamazepinę, gabapentynę, lamotryginę lub topiramant w odpowiednich dawkach zaleconych przez lekarzy prowadzących.</p> <p>Okres obserwacji: co najmniej 12 miesięcy.</p>	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy</u> - czas od randomizacji do niepowodzenia leczenia (przerwanie terapii z powodu niedostatecznej skuteczności i/lub wystąpienia działań niepożądanych) - czas od randomizacji do osiągnięcia 12-miesięcznej remisji napadów padaczkowych.</p> <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe</u> - czas od randomizacji do wystąpienia pierwszego napadu padaczkowego, - czas od randomizacji do osiągnięcia 2-letniej remisji napadów padaczkowych, - częstość występowania istotnych klinicznie działań niepożądanych pojawiających się po randomizacji.</p>	<p>Z analizy wykluczono 49 pacjentów (44 z powodu zmiany diagnozy oraz 5 z innych przyczyn).</p>	<p><u>Kryteria włączenia</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek ≥ 4 lat, - dwa (lub więcej) niesporowokowane napady padaczkowe w roku poprzedzającym badanie, - pacjenci z nowo zdiagnozowaną padaczką lub pacjenci, u których poprzednia monoterapia przeciwpadaczkowa zakończyła się niepowodzeniem (pod warunkiem że stosowany wcześniej lek nie był jednym z leków uwzględnionych w randomizacji), lub pacjenci, u których poprzednie leczenie spowodowało remisję padaczki, jednak po zakończeniu leczenia objawy powróciły, <p><u>Kryteria wykluczenia</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> - istnienie przeciwwskazań do leczenia, - jeśli wszystkie napady padaczkowe pacjenta były ostrymi napadami symptomatycznymi, - wiek ≤ 4 lat, - postępująca choroba neurologiczna w wywiadzie.
Randomizowane badanie kliniczne; okskarbazepina vs karbamazepina					
Dizdärer i wsp., 2000 (abstrakt) [7]	<p>Randomizowane badanie z grupą kontrolną, bez zamaskowania, grupy równoległe, typ IIA[^]</p> <p>Czas trwania badania: brak danych.</p> <p>Sponsor: brak danych. Badanie nieopublikowane.</p>	<p>Dzieci w wieku do 15 lat z rozpoznaniem padaczki częściowej.</p> <p><u>Grupa badana</u>: okskarbazepina, n=26 (populacja analizowana).</p> <p><u>Grupa kontrolna</u>: karbamazepina, n=26 (populacja analizowana).</p>	<ul style="list-style-type: none"> - redukcja częstości/ ustąpienie napadów padaczkowych (brak danych), - ocena profilu bezpieczeństwa. 	<p>Brak danych.</p>	<p><u>Kryteria włączenia</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek do 15 lat, - wystąpienie co najmniej 2 napadów padaczkowych częściowych. <p><u>Kryteria wykluczenia</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> - strukturalne zmiany w obrębie mózgowia.

14.4. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (ang. *Critical Appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w tych badaniach



Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Utrata z badania/ okresu obserwacji	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	Ocena w skali Jadad: niemożliwa do wykonania. Ocena w skali Grade: niemożliwa do wykonania.	<u>Schemat leczenia</u> Maksymalne dawki okskarbazepiny lub karbamazepiny wynosiły odpowiednio: 30 oraz 20 mg/kg masy ciała na dobę. Okres obserwacji: 15,6 miesięcy oraz 15,4 w grupie 1. oraz 2.			
Randomizowane badanie kliniczne; okskarbazepina vs karbamazepina vs walproinian sodu					
Donati i wsp., 2006 [5]; Donati i wsp., 2007 [6]	Wieloośrodkowe, randomizowane badanie z grupą kontrolną, bez zamaskowania, grupy równoległe, typ IIA^ Czas trwania badania: grudzień 2001-grudzień 2003. Sponsor: <i>Novartis Pharma AG</i> . Badanie opublikowane. Ocena w skali Jadad: 3/5. Ocena w skali Grade: poziom dowodów naukowych: wysoki (A); jakość wyników: wysoka.	Dzieci i młodzież w wieku 6-17 lat z nowo zdiagnozowaną padaczką częściową. <u>Grupa badana</u> : okskarbazepina, n=55 (populacja analizowana). <u>Grupa kontrolna</u> : karbamazepina, n=28 (populacja analizowana). <u>Grupa kontrolna 2</u> : walproinian sodu, n=29 (populacja analizowana). <u>Schemat leczenia</u> Dawki okskarbazepiny, karbamazepiny lub walproinianu wynosiły odpowiednio: 19,6 mg; 14,4 mg oraz 20,7 mg/kg masy ciała na dobę. Okres obserwacji: 6 miesięcy.	<u>Pierwszorzędowy punkt końcowy</u> - szybkość przetwarzania informacji (oceniona na podstawie testu CVST - <i>Computerized Visual Searching Task</i>), <u>Drugorzędowe punkty końcowe</u> - dodatkowa ocena szybkości psychomotorycznej, czujności, pamięci i zdolności do uczenia się oraz niewerbalnej inteligencji, - zmiany częstości napadów padaczkowych - ocena profilu bezpieczeństwa.	13 pacjentów zrezygnowało z udziału w badaniu (5 z powodu działań niepożądanych oraz 8 z powodu braku skuteczności).	<u>Kryteria włączenia</u> : - wiek 6-17 lat, - pacjenci nie leczeni wcześniej żadną terapią AED, - dwa (lub więcej) niesporowokowane napady padaczkowe w wywiadzie (wszystkie typy prostych oraz złożonych napadów częściowych lub napadów częściowych rozwijających się w napady wtórnie uogólnione). <u>Kryteria wykluczenia</u> : - >2 wtórnie uogólnione napady toniczno-kloniczne w okresie 3 miesięcy przed randomizacją, lub napady uogólnione w okresie 6 miesięcy przed randomizacją, - klinicznie istotne zaburzenia psychiatryczne, współistniejące choroby neurologiczne (inne niż padaczka) lub choroby wpływające na zdolności poznawcze pacjenta w wywiadzie.
Randomizowane badanie kliniczne; okskarbazepina vs lewetyracetam					
Coppola i wsp., 2007 [8]	Wieloośrodkowe (3 ośrodki we Włoszech), randomizowane badanie z grupą kontrolną, bez zamaskowania, grupy równoległe, typ IIA^ Czas trwania badania: brak danych. Sponsor: brak danych. Badanie opublikowane. Ocena w skali Jadad: 2/5. Ocena w skali Grade: poziom	Dzieci i młodzież w wieku 3-14 lat z nowo zdiagnozowaną padaczką częściową typu BECTS. <u>Grupa badana</u> : okskarbazepina, n=18 (populacja analizowana). <u>Grupa kontrolna</u> : lewetyracetam, n=21 (populacja analizowana). <u>Schemat leczenia</u> Maksymalne dawki obu leków wynosiły do	- zmiany częstości napadów padaczkowych/ miesiąc, - 100% redukcja napadów w czasie 18 miesięcy leczenia, - stężenie okskarbazepiny i lewetyracetamu w surowicy krwi, - ocena profilu bezpieczeństwa.	1 pacjent został wycofany z udziału w badaniu z powodu sedacji.	<u>Kryteria włączenia</u> : - wiek 3-12 lat, - rozpoznanie dziecięcej padaczki typu BECTS według kryteriów ILAE, - występowanie motorycznych napadów częściowych z lub bez wtórnego uogólnienia, - brak wcześniejszego leczenia, - brak deficytów neurologicznych oraz psychicznych. <u>Kryteria wykluczenia</u> : - nieodpowiedni <i>compliance</i> ze strony rodziców/ opiekunów,

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Utrata z badania/ okresu obserwacji	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	dowodów naukowych: wysoki (A); jakość wyników: wysoka.	20 mg/ kg masy ciała na dobę. Okres obserwacji: 18,5 miesiące (zakres: 12-24 miesiące).			- postępujące zaburzenia neurologiczne lub ogólnoustrojowe.
Gniatkowska-Nowakowska, 2010 (abstrakt) [9]	Badanie z grupą kontrolną, grupy równoległe. Czas trwania badania: brak danych Sponsor: brak danych. Badanie nieopublikowane. Ocena w skali Jadad: niemożliwa do wykonania. Ocena w skali Grade: niemożliwa do wykonania.	Dzieci w wieku 6-17 lat z padaczką częściową złożoną. <u>Grupa badana:</u> okskarbazepina, n= 37 (populacja analizowana). <u>Grupa kontrolna:</u> lewetyracetam, n=28, (populacja analizowana). <u>Schemat leczenia</u> Dawka okskarbazepiny wynosiła 30-40 mg/kg/dzień, a dawka lewetyracetamu - 1000-3000 mg/ dobę. Okres obserwacji: 2 lata.	- 100% redukcja napadów padaczkowych, - 75% redukcja napadów padaczkowych, - 50% redukcja napadów padaczkowych, - <25% redukcja napadów padaczkowych, -ocena profilu bezpieczeństwa.	Brak danych.	<u>Kryteria włączenia:</u> - wiek (6-17 lat), - zdiagnozowana padaczka częściowa złożona. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - brak danych.
Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa					
Randomizowane badanie kliniczne; okskarbazepina vs karbamazepina					
Dam i wsp., 1989 [31]	Wieloośrodkowe (20 ośrodków w Danii, Norwegii, Szwecji i Finlandii) badanie randomizowane z grupą kontrolną i podwójnym zamaskowaniem, typ IIA^. Czas trwania badania: Brak danych. Sponsor: <i>Ciba-Geigy, Ltd.</i> Badanie opublikowane. Ocena w skali Jadad: 3/5. Ocena w skali Grade: poziom dowodów naukowych: wysoki (A); jakość wyników: wysoka.	Pacjenci w wieku 15-65 lat z nowo zdiagnozowaną padaczką. <u>Grupa badana:</u> okskarbazepina n=94 (populacja analizowana). <u>Grupa kontrolna:</u> karbamazepina, n=100 (populacja analizowana). <u>Schemat leczenia</u> Początkowa dawka okskarbazepiny wynosiła 300 mg/ dobę, a karbamazepiny - 200 mg/ dobę. Dawki były stopniowo zwiększane. Okres obserwacji/ leczenia: 52-56 tygodni.	- zmiany częstości napadów padaczkowych, - tolerancja leczenia (działania niepożądane obserwowane przez pacjenta lub lekarza, zmiany wyników badań laboratoryjnych), - zmiany stężenia okskarbazepiny oraz karbamazepiny w surowicy.	41 pacjentów zostało wykluczonych z badania z przyczyn nie związanych z terapią oraz 42 z powodu działań niepożądanych lub niskiej skuteczności terapii.	<u>Kryteria włączenia:</u> - kobiety lub mężczyźni w wieku 15-65 lat -pacjenci z nowo zdiagnozowaną i nie leczoną wcześniej padaczką, -napady padaczkowe pierwotnie uogólnione (toniczno-kloniczne) lub napady padaczkowe częściowe z lub bez wtórnego uogólnienia (zaklasyfikowane zgodnie z wytycznymi Międzynarodowej Klasyfikacji Napadów Padaczkowych ICES). <u>Kryteria wykluczenia:</u> - kobiety w ciąży lub starające się o zajście w ciążę, - choroby wątroby, nerek, serca lub tarczycy w wywiadzie, -obniżony poziom leukocytów i/lub trombocytów, -obecność nieoperacyjnego guza, -nadwrażliwość na karbamazepinę lub trójcykliczne leki przeciwdepresyjne,

14.4. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (ang. *Critical Appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w tych badaniach



Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Utrata z badania/ okresu obserwacji	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
					-wcześniejsza terapia lekami, które wchodzi w interakcje z karbamazepiną.
Reinikainen i wsp., 1987 [32]	<p>Jednoośrodkowe (ośrodek w Finlandii) badanie randomizowane z grupą kontrolną i podwójnym zamaskowaniem, typ IIA[^].</p> <p>Czas trwania badania: brak danych.</p> <p>Sponsor: <i>Ciba-Geigy, Ltd.</i> Badanie opublikowane.</p> <p>Ocena w skali Jadad: 3/5. Ocena w skali Grade: poziom dowodów naukowych: średni (B); jakość wyników: wysoka.</p>	<p>Pacjenci dorośli w wieku średnio 38-40 lat z rozpoznaniem padaczki, wcześniej stosujący monoterapię fenytoiną, która nie zapewniała odpowiedniej kontroli choroby lub/i była źle tolerowana.</p> <p><u>Grupa badana</u>: okskarbazepina n=17 (populacja analizowana).</p> <p><u>Grupa kontrolna</u>: karbamazepina, n=19 (populacja analizowana).</p> <p><u>Schemat leczenia</u> Początkowa dawka okskarbazepiny wynosiła 300 mg/ dobę, a karbamazepiny - 200 mg/ dobę. Dawki były stopniowo zwiększane.</p> <p>Okres obserwacji/ leczenia podtrzymującego: 48-50 tygodni.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - zmiany częstości napadów padaczkowych, - tolerancja leczenia (działania niepożądane obserwowane przez pacjenta lub lekarza, zmiany wyników badań laboratoryjnych), - inne kryteria (zmiany stężenia okskarbazepiny oraz karbamazepiny w surowicy). 	<p>Z badania wycofanych zostało 6 pacjentów.</p>	<p><u>Kryteria włączenia</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> - przewlekłe leczenie fenytoiną, które nie zapewniało odpowiedniej kontroli napadów padaczkowych lub/ i było źle tolerowane. <p><u>Kryteria wykluczenia</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> - kobiety w ciąży lub starające się o zajście w ciążę, - choroby serca, wątroby, nerek lub tarczycy w wywiadzie, - obniżony poziom leukocytów i/lub trombocytów we krwi, - obecność nieoperacyjnego guza, - nadwrażliwość na karbamazepinę lub trójcykliczne leki przeciwdepresyjne.
Randomizowane badanie kliniczne; okskarbazepina vs walproinian sodu					
Christe i wsp., 1997 [33]	<p>Wieloośrodkowe (ośrodki w Belgii, Brazylii, Francji, Niemczech, Holandii, Południowej Afryce, Hiszpanii i Wielkiej Brytanii), randomizowane, podwójnie zamaskowane badanie z grupami równoległymi, typ IIA[^].</p> <p>Czas trwania badania: od listopada 1990 do 1. kwartału 1995 roku.</p> <p>Sponsor: brak danych. Badanie opublikowane.</p> <p>Ocena w skali Jadad: 4/5. Ocena w skali Grade: poziom dowodów naukowych: wysoki (A); jakość wyników: wysoka.</p>	<p>Pacjenci w wieku 15-65 lat z nowo zdiagnozowaną padaczką (napady częściowe lub pierwotnie uogólnione napady toniczno-kloniczne).</p> <p><u>Grupa badana</u>: okskarbazepina, n=128 (populacja analizowana).</p> <p><u>Grupa kontrolna</u>: walproinian sodu, n=121 (populacja analizowana).</p> <p><u>Schemat leczenia</u> Początkowa dawka obu leków wynosiła 300 mg/dobę. Dawka była stopniowo przez okres 8 tygodni.</p> <p>Okres obserwacji: 56 tygodni.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - redukcja częstości napadów padaczkowych, - ocena profilu bezpieczeństwa. 	<p>52 pacjentów leczonych okskarbazepiną oraz 41 leczonych walproinianem sodu zrezygnowało z terapii.</p>	<p><u>Kryteria włączenia</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek: 15-65 lat, - zdiagnozowana padaczka częściowa lub uogólnione napady toniczno-kloniczne bez początku częściowego, - minimum dwa napady padaczkowe w odstępie czasu 48 h w okresie 6 miesięcy przed badaniem. <p><u>Kryteria wykluczenia</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> - stosowanie wcześniej innej terapii AED, - ciąża lub prawdopodobieństwo bycia w ciąży, - stan padaczkowy, ciężka choroba psychiczna lub ciężkie upośledzenie umysłowe, postępująca choroba neurologiczna, alkoholizm lub nadużywanie narkotyków oraz wszelkie inne istotne choroby organiczne w wywiadzie.
Randomizowane badanie kliniczne; okskarbazepina w obu grupach (brak poszukiwanego komparatora)					

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Utrata z badania/ okresu obserwacji	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
Sachdeo i wsp., 2001 [34]	<p>Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zamaskowane badanie z grupami równoległymi, typ IIA[^].</p> <p>Czas trwania badania: brak danych.</p> <p>Sponsor: <i>Novartis Pharmaceuticals</i>. Badanie opublikowane.</p> <p>Ocena w skali Jadad: 5/5. Ocena w skali Grade: poziom dowodów naukowych: wysoki (A); jakość wyników: wysoka.</p>	<p>Pacjenci w wieku ≥ 12 lat z padaczką częściową, wcześniej stosujący monoterapię karbamazepiną, która nie zapewniała odpowiedniej kontroli choroby lub/i była źle tolerowana.</p> <p><u>Grupa badana:</u> okskarbazepina w dawce 2400 mg/ dobę, n=49 (populacja analizowana).</p> <p><u>Grupa kontrolna:</u> okskarbazepina w dawce 300 mg/ dobę, n=45 (populacja analizowana).</p> <p><u>Schemat leczenia</u> Dawka okskarbazepiny wynosiła 1200 mg lub 300 mg na dobę.</p> <p>Okres leczenia: 126 dni (w ramach fazy z podwójnym zamaskowaniem).</p>	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy</u> - czas do uzyskania jednego z czterech wstępnie zdefiniowanych zdarzeń (1.podwójny wzrost miesięcznej częstości napadów padaczkowych w każdym okresie 28-dniowym począwszy od fazy początkowej badania; 2.podwójny wzrost najwyższej 2-dniowej częstości napadów padaczkowych; 3.wystąpienie napadów uogólnionych, jeśli nie wystąpiły podczas fazy wstępnej badania; 4.przedłużenie czasu trwania napadów uogólnionych, które w opinii lekarskiej wymagało interwencji).</p> <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe</u> - odsetek pacjentów, u których wystąpiły ww. zdarzenia, - ocena profilu bezpieczeństwa.</p>	<p>Łącznie 2 pacjentów wycofało się z udziału w badaniu przed przyjęciem pierwszej dawki okskarbazepiny.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - mężczyźni i kobiety w wieku ≥ 12 lat i o masie ciała co najmniej 41 kg, -częściowe napady padaczkowe (napady częściowe proste, napady częściowe złożone, napady wtórnie uogólnione), - wcześniejsza monoterapia karbamazepiną o niedostatecznej skuteczności lub/i źle tolerowana, -udokumentowana częstość napadów padaczkowych w ilości 2-40 w ciągu 28-dniowej fazy badań przesiewowych, -stężenie sodu w surowicy > 130 mmol/L, -potwierdzony rezonansem magnetycznym lub tomografią komputerową brak uszkodzeń mózgu, -zapis EEG z lokalizacją ogniska padaczkowego;</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> - ciąża oraz laktacja, - stan padaczkowy w okresie 3 miesięcy przed terapią, - drgawki nie padaczkowe; pochodzenia toksycznego, drgawki wywołane zaburzeniami metabolicznymi lub drgawki w przebiegu choroby infekcyjnej, -nie przestrzeganie zaleceń poprzedniej terapii AED, -istotne klinicznie choroby psychiatryczne lub neurologiczne w wywiadzie. -alkoholizm lub inne uzależnienia, -częste stosowanie benzodiazepin, -istotne klinicznie nieprawidłowości w badaniu EKG, -stosowanie badanego leku w okresie 60 dni przed włączeniem do próby, -oddanie krwi w okresie 30 dni przed włączeniem, -stosowanie leków z grupy dihydropirydynowych blokerów kanałów wapniowych, -nadwrażliwość na okskarbazepinę, jej metabolity lub karbamazepinę.</p>

14.4. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (ang. *Critical Appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w tych badaniach



Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Utrata z badania/ okresu obserwacji	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
Albani i wsp., 2004 [35]	<p>Wieloośrodkowe (41 ośrodków we Włoszech), randomizowane, podwójnie zamaskowane badanie z grupami równoległymi, typ IIA[^].</p> <p>Czas trwania badania: brak danych.</p> <p>Sponsor: brak danych. Badanie opublikowane.</p> <p>Ocena w skali Jadad: 2/5. Ocena w skali Grade: poziom dowodów naukowych: wysoki (A); jakość wyników: wysoka.</p>	<p>Pacjenci w wieku ≥ 14 lat z padaczką częściową, wcześniej stosujący monoterapię karbamazepiną, która nie zapewniała odpowiedniej kontroli choroby lub/i była źle tolerowana.</p> <p><u>Grupa badana</u>: okskarbazepina wprowadzona „z dnia na dzień” (ang. <i>overnight switch</i>), n=140 (populacja analizowana).</p> <p><u>Grupa kontrolna</u>: okskarbazepina wprowadzana stopniowo (ang. <i>progressive switch</i>), n=146 (populacja analizowana).</p> <p><u>Schemat leczenia</u> Średnia dawka okskarbazepiny podawana na zakończeniu badania wynosiła 1186,0 oraz 1138,5 mg/ dobę, odpowiednio w grupie 1. oraz 2.</p> <p>Okres leczenia: 2 miesiące.</p>	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy</u> - zmiany liczby napadów padaczkowych/ miesiąc w czasie od randomizacji do końca trwania badania.</p> <p><u>Drużorzędowe punkty końcowe</u> - różnica częstości napadów padaczkowych w trakcie leczenia okskarbazepiną oraz przed konwersją (w czasie leczenia karbamazepiną), - ocena profilu bezpieczeństwa.</p>	<p>Łącznie 19 pacjentów zostało przedwcześnie wycofanych z badania, w tym: 10 z powodu działań niepożądanych, 5 z powodu braku skuteczności leczenia, 2 z powodu naruszenia protokołu, a 2 kolejnych wycofało zgodę na udział w badaniu.</p>	<p><u>Kryteria włączenia</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> - mężczyźni i kobiety w wieku ≥ 14 lat, - częściowe napady padaczkowe (napady częściowe proste, napady częściowe złożone, napady wtórnie uogólnione), - wcześniejsza monoterapia karbamazepiną o niedostatecznej skuteczności lub/i źle tolerowana. <p><u>Kryteria wykluczenia</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> - występowanie napadów padaczkowych pierwotnie uogólnionych lub napadów rzekomo padaczkowych, - stan padaczkowy w czasie ostatnich 6 miesięcy, - napady padaczkowe występujące po sobie w okresie 30 minut, - progresywne zmiany zobrażowane w badaniu MRI lub CT, - jakiegokolwiek inne schorzenia mogące wpływać na przebieg leczenia w ramach badania, - ciąża lub okres karmienia piersią, - występowanie zaburzeń psychicznych wymagających interwencji lekarskiej w czasie ostatnich 6 miesięcy, - nadwrażliwość na okskarbazepinę.
Lundgren, 2003 (abstrakt) [36]	<p>Wieloośrodkowe badanie randomizowane z grupą kontrolną i podwójnym zamaskowaniem, typ IIA[^].</p> <p>Czas trwania badania: brak danych.</p> <p>Sponsor: brak danych. Badanie nieopublikowane.</p> <p>Ocena w skali Jadad: niemożliwa do wykonania. Ocena w skali Grade: niemożliwa do wykonania.</p>	<p>Dzieci w wieku od 4 roku życia do 15 lat z padaczką częściową, wcześniej nieleczoną.</p> <p><u>Grupa badana</u>: okskarbazepina n=9 (populacja analizowana).</p> <p><u>Grupa kontrolna</u>: placebo, n=13 (populacja analizowana).</p> <p><u>Schemat leczenia</u> Początkowa dawka okskarbazepiny wynosiła 600-1500 mg/ dobę (18-37 mg/kg/dobę).</p> <p>Okres leczenia: 16 tygodni.</p>	<p>- zmiany częstości napadów padaczkowych, - ocena profilu bezpieczeństwa.</p>	<p>Brak informacji.</p>	<p><u>Kryteria włączenia</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> - rozpoznanie padaczki częściowej, - co najmniej 2 napady padaczkowe w czasie ostatnich 6 miesięcy, - brak wcześniejszego leczenia za pomocą AED. <p><u>Kryteria wykluczenia</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> - brak danych.

[^]podtyp badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii; na podstawie: Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews.

Tabela 48. Charakterystyka badań klinicznych o niższej wiarygodności włączonych do analizy klinicznej.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Utrata z badania/ okresu obserwacji	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
Ocena skuteczności klinicznej/ profilu bezpieczeństwa					
Badania prospektywne bez grupy kontrolnej					
Dogan i wsp., 2008 [10]	<p>Jednośrodkowe, prospektywne, otwarte badanie kliniczne bez grupy kontrolnej i zamaskowania, typ IVC[^].</p> <p>Czas trwania badania: od marca 2004 do kwietnia 2006 roku.</p> <p>Sponsor: <i>Akdeniz University Research Foundation</i>. Badanie opublikowane.</p> <p>Ocena w skali Jadad/ NOS: nie dotyczy. Ocena w skali Grade: poziom dowodów naukowych: średni (B); jakość wyników: niska.</p>	<p>Pacjenci dorośli oraz starsi (wiek 20-82 lat) z nowo zdiagnozowaną padaczką częściową (napady częściowe proste, napady częściowe złożone), wcześniej nieleczeni.</p> <p><u>Grupa badana:</u> okskarbazepina, n=147 (populacja analizowana).</p> <p><u>Schemat leczenia</u> Pacjentom podawano okskarbazepinę w początkowej dawce 600 mg dziennie, po 2 tygodniach dawkę zwiększono do 900 mg dziennie, kolejne decyzje o zwiększaniu lub zmniejszaniu dawek leku w zależności od stopnia odpowiedzi podejmował lekarz prowadzący.</p> <p>Okres obserwacji: 18 miesięcy (zakres: 14-32).</p>	<p>- zmiany częstości napadów padaczkowych,</p> <p>- remisja choroby definiowana jako całkowity brak napadów padaczkowych przez co najmniej 12 miesięcy,</p> <p>- ocena bezpieczeństwa terapii na podstawie zgłaszanych działań niepożądanych.</p>	<p>13 pacjentów zrezygnowało z terapii z powodu działań niepożądanych.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - wiek (20-82 lat), - dwa lub więcej niesprowokowane napady padaczkowe częściowe proste i/lub złożone (z lub bez uogólnienia wtórnego) w wywiadzie, - przynajmniej jeden napad padaczkowy w przeciągu ostatnich dwóch miesięcy.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> - brak danych.</p>
Kim i wsp., 2014 [11]	<p>Wieloośrodkowe, prospektywne, otwarte badanie kliniczne bez grupy kontrolnej i zamaskowania, typ IVC[^].</p> <p>Czas trwania badania: brak danych.</p> <p>Sponsor: <i>Korean Health Technology R&D Project</i>. Badanie opublikowane.</p> <p>Ocena w skali Jadad/ NOS: nie dotyczy. Ocena w skali Grade: poziom dowodów naukowych: średni (B); jakość wyników: niska.</p>	<p>Pacjenci z nowo zdiagnozowaną padaczką częściową.</p> <p><u>Grupa badana:</u> okskarbazepina, n=99 (populacja analizowana).</p> <p><u>Schemat leczenia</u> Pacjentom podawano okskarbazepinę w dawkach indywidualnie dobieranych przez lekarza; średnia dawka okskarbazepiny wynosiła 693,8 mg (±208,9) na dobę.</p> <p>Okres obserwacji: 231,8 dni (zakres: 182–348).</p>	<p>- ocena funkcji poznawczych pacjentów poddanych terapii (m.in. za pomocą skali inteligencji Wechslera),</p> <p>- ocena nastroju, stopnia odczuwanego niepokoju oraz niepełnosprawności umysłowej, a także ocena jakości życia pacjentów przed i po terapii okskarbazepiną.</p>	<p>Z 99 pacjentów włączonych do badania, ukończyło je 52. Z powodu niedostatecznego efektu terapeutycznego z terapii zrezygnowało 31 pacjentów, natomiast 16 nie wypełniło testów po terapii.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci z nowo zdiagnozowaną padaczką częściową, - 2 lub więcej niesprowokowane napady padaczkowe częściowe (z uwzględnieniem napadów częściowych przechodzących w napady wtórnie uogólnione) w ciągu ostatnich dwóch lat.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> - objawy postępujących zaburzeń neurologicznych, - ciężkie zaburzenia psychiczne w wywiadzie, - uzależnienie od alkoholu lub innych substancji w wywiadzie, - choroby przewlekłe w wywiadzie, - ciągle stosowanie jakiegokolwiek leku wpływającego na ośrodkowy układ nerwowy, - urazy głowy z utratą przytomności w wywiadzie, - wcześniejszy udział w badaniach neuropsychologicznych obejmujących badania tożsame z badaniami</p>

14.4. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (ang. *Critical Appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w tych badaniach



Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Utrata z badania/ okresu obserwacji	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
					prezentowanymi w publikacji, - wcześniejsze stosowanie terapii AED, - wynik IQ poniżej 70, - jakiegokolwiek warunki, mogące zakłócać obiektywne przeprowadzenie testów.
Pauletto i wsp., 2006 [12]	<p>Wieloośrodkowe (18 ośrodków we Włoszech), prospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej i zamaskowania, typ IVC[^].</p> <p>Czas trwania badania: Brak danych.</p> <p>Sponsor: Brak danych. Badanie opublikowane.</p> <p>Ocena w skali Jadad/ NOS: nie dotyczy. Ocena w skali Grade: poziom dowodów naukowych: średni (B); jakość wyników: niska.</p>	<p>Pacjenci dorośli (w wieku od 17 do 83 lat) z <u>nowo zdiagnozowaną</u> lub lekooporną (wyniki nieopisane) padaczką częściową.</p> <p><u>Grupa badana</u>: okskarbazepina, n=202, w tym 54 chorych z <u>nowo zdiagnozowaną padaczką częściową</u> (populacja analizowana).</p> <p><u>Schemat leczenia</u> Pacjentom podawano okskarbazepinę w zakresie dawek: 300-3000 mg/ dobę; większość pacjentów otrzymywała dawki poniżej 1000 mg dziennie.</p> <p>Okres obserwacji: 12 miesięcy.</p>	<p>- zmiany miesięcznej częstości występowania napadów padaczkowych,</p> <p>- ocena profilu bezpieczeństwa.</p>	<p>Badanie ukończyło 160 osób. Powodem rezygnacji z udziału w terapii były działania niepożądane, mała efektywność lub inne powody niezwiązane z terapią (decyzje personalne).</p>	<p><u>Kryteria włączenia</u>:</p> <p>- pacjenci dorośli (wiek ≥ 17 lat), - zdiagnozowana padaczka częściowa, - pacjenci laboratoryjni przychodni w ośrodkach biorących udział w badaniu.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia</u>:</p> <p>- choroba hematologiczna lub zaburzenia elektrolitów (poziom sodu w osoczu <130 mEq/L) w wywiadzie, - ciąża lub laktacja, - ciężkie zaburzenia psychiczne w wywiadzie, - uzależnienia w wywiadzie, - nadwrażliwość na karbamazepinę lub substancje pomocnicze tabletek z okskarbazepiną.</p>
Serdaroglu i wsp., 2003 [13]	<p>Wieloośrodkowe, prospektywne badanie otwarte, bez randomizacji, bez grupy kontrolnej i bez zamaskowania, typ IVC[^].</p> <p>Czas trwania badania: brak danych.</p> <p>Sponsor: brak danych. Badanie opublikowane.</p> <p>Ocena w skali Jadad/ NOS: nie dotyczy. Ocena w skali Grade: poziom dowodów naukowych: średni (B) jakość wyników: niska.</p>	<p>Dzieci (w wieku powyżej 4 lat) z <u>padaczką częściową</u> i padaczką uogólnioną (wyniki nieopisane).</p> <p><u>Grupa badana</u>: okskarbazepina, n=42, w tym 17 chorych z <u>padaczką częściową</u> (populacja analizowana).</p> <p><u>Schemat leczenia</u> Początkowa dawka okskarbazepiny wynosiła 10 mg/kg, po czym została zwiększona do 20 mg/kg oraz 30 mg/kg masy ciała/dobę, odpowiednio w 2. i 3. tygodniu terapii. W przypadku niedostatecznej kontroli napadów padaczkowych dawkę zwiększano do 45 mg/kg masy ciała/dobę.</p> <p>Okres obserwacji: 6 miesięcy.</p>	<p>- zmiany miesięcznej częstości występowania napadów padaczkowych,</p> <p>- ocena profilu bezpieczeństwa.</p>	<p>2 pacjentów zrezygnowało z terapii z powodu działań niepożądanych.</p>	<p><u>Kryteria włączenia</u>:</p> <p>- wiek dziecka - co najmniej 4 lata, - nowo zdiagnozowana padaczka częściowa, - pacjenci ambulatoryjni z 2 napadami padaczki częściowej lub uogólnionej w wywiadzie.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia</u>:</p> <p>- wcześniejsze stosowanie terapii AED.</p>
Franzoni i wsp., 2006 [14]	<p>Prospektywne badanie otwarte, bez randomizacji, bez grupy kontrolnej i bez zamaskowania, typ IVC[^].</p> <p>Czas trwania badania: od stycznia 2003</p>	<p>Dzieci (średnia wieku – 7,75 lat) z nowo zdiagnozowaną padaczką częściową.</p> <p><u>Grupa badana</u>: okskarbazepina, n=36, w tym: 25 dzieci (69,5%) z padaczką idiopatyczną, 8</p>	<p>- zmiany częstości występowania napadów padaczkowych, - odpowiedź na leczenie, - monitorowanie</p>	<p>W czasie 36 miesięcy, z terapii zrezygnowało: 11 pacjentów z powodu braku</p>	<p><u>Kryteria włączenia</u>:</p> <p>- wiek ≥ 2 lat, - rozpoznanie symptomatycznej, idiopatycznej lub krptogennej padaczki częściowej z lub bez wtórnego uogólnienia, zgodnie z klasyfikacją ILAE,</p>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Utrata z badania / okresu obserwacji	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
Franzoni i wsp., 2009 (abstrakt) [15]	roku do grudnia 2004 roku. Sponsor: brak danych. Badanie opublikowane. Ocena w skali Jadad/ NOS: nie dotyczy. Ocena w skali Grade: poziom dowodów naukowych: Średni (B) jakość wyników: niska [14].	(22,2%) – z padaczką symptomatyczną oraz 3 chorych (8,3%) z padaczką kryptogenną (populacja analizowana). <u>Schemat leczenia</u> Po upływie 3 miesięcy od rozpoczęcia monoterapii dawka leku wynosiła 15,4 mg/kg masy ciała/dobę (zakres: 10,2-23,5). W przypadku nieodpowiedniej kontroli napadów dawkę leku zwiększano do 10 mg/kg masy ciała/ dobę. Okres obserwacji: 24 miesiące [14], 36 miesięcy [15].	czynności bioelektrycznej mózgu (badanie EEG), - zmiany stężenia MHD w surowicy krwi, - ocena profilu bezpieczeństwa, w tym zmiany parametrów biochemicznych w badaniu laboratoryjnym, - wycofanie z badania z powodu braku skuteczności terapii lub złej tolerancji.	napadów padaczkowych w czasie ≥ 2 lat, 9 chorych z powodu braku skuteczności (brak odpowiedzi) oraz 1 pacjent z powodu działań niepożądanych [14].	- brak wcześniejszego leczenia za pomocą AED, - co najmniej 2 napady padaczkowe w czasie ostatniego miesiąca, - pisemna zgoda rodziców lub opiekunów na udział dziecka w badaniu. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - nieodpowiednie stosowanie się do zaleceń lekarskich przez rodziców lub opiekunów dzieci, - napady miokloniczne lub napady nieświadomości, - napady padaczkowe pierwotnie uogólnione.
Tzitiridou i wsp., 2005 [16]	Jednoośrodkowe, prospektywne badanie otwarte, bez randomizacji i zamaskowania, typ IIIA^ (jeden wskaźnik psychometryczny porównywano z wynikami uzyskanymi w grupie dzieci zdrowych). Czas trwania badania: 1998 – 2004. Sponsor: <i>Novartis Pharmaceuticals</i> . Badanie opublikowane. Ocena w skali Jadad/ NOS: nie dotyczy. Ocena w skali Grade: poziom dowodów naukowych: średni (B) jakość wyników: niska.	Dzieci (w wieku od 5,2 do 11,6 lat) z nowo rozpoznaną padaczką typu BECTS. <u>Grupa badana:</u> okskarbazepina, n=70, w tym: 74% dzieci z epizodyczną padaczką częściową, 13% z epizodyczną padaczką częściową i napadami wtórnie uogólnionymi oraz 13% z napadami pierwotnie uogólnionymi (populacja analizowana). <u>Schemat leczenia</u> Początkowa dawka okskarbazepiny wynosiła 10 mg/kg, po czym została zwiększona do 20 mg/kg oraz 25 mg/kg masy ciała/dobę, odpowiednio w 2. i 3. tygodniu terapii. W przypadku niedostatecznej kontroli napadów padaczkowych w 4. tygodniu terapii dawkę zwiększano do 30 mg/kg masy ciała/dobę. Okres obserwacji: 18 miesięcy.	- monitorowanie aktywności bioelektrycznej mózgu (badanie EEG), - ocena funkcji poznawczych i behawioralnych za pomocą badań neuropsychologicznych, - częstości występowania napadów padaczkowych, - zmiany stężenia MHD w surowicy krwi, - ocena profilu bezpieczeństwa.	Brak informacji.	<u>Kryteria włączenia:</u> - nowo zdiagnozowana padaczka typu BECTS, - dwa lub więcej napadów padaczkowych w czasie ostatnich 6 miesięcy, uwzględniając napady nocne oraz napady w stanie świadomości wymagające leczenia, - brak wcześniejszego leczenia za pomocą AED, - wykonanie badania obrazowego mózgu za pomocą rezonansu magnetycznego. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - rozpoznanie chorób lub zaburzeń funkcjonowania serca, wątroby, nerek, układu endokrynnego, pokarmowego, - rozpoznanie schorzeń onkologicznych, - napady padaczkowe wywołane chorobami metabolicznymi, nowotworami lub aktywnymi infekcjami.
Azizova, 2014 (abstrakt) [17]	Jednoośrodkowe, prospektywne badanie otwarte, bez randomizacji i zamaskowania, typ IVC^ (w badaniu wyodrębniono 3 grupy chorych stosujących różne początkowe dawki okskarbazepiny). Czas trwania badania: brak danych. Sponsor: brak danych.	Pacjenci dorośli (średnia wieku 33,8 \pm 15,3 lat) z rozpoznaniem padaczki częściowej. <u>Grupa badana:</u> okskarbazepina, n=48, (populacja analizowana). <u>Schemat leczenia</u> Okskarbazepinę w monoterapii podawano w dawkach początkowych wynoszących: 300 mg/dobę; 600 mg/dobę lub 1200 mg/dobę	- wpływ leczenia na funkcje poznawcze, - monitorowanie aktywności bioelektrycznej mózgu (badanie EEG), - zmiany częstości występowania napadów padaczkowych, - ocena profilu	Brak informacji.	<u>Kryteria włączenia:</u> - nowo zdiagnozowana padaczka częściowa, - brak wcześniejszego leczenia za pomocą AED. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - brak danych.

14.4. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (ang. *Critical Appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w tych badaniach



Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Utrata z badania/ okresu obserwacji	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	Badanie niepublikowane. Ocena w skali Jadad/ NOS: nie dotyczy. Ocena w skali Grade: niemożliwa do wykonania.	(maksymalnie 2400 mg/dobę). Okres obserwacji: 6 tygodni.	bezpieczeństwa.		
Martinez i wsp., 2006 [18], Sachdeo i wsp., 2006 [19]	Wieloośrodkowe (70 ośrodków w Stanach Zjednoczonych), prospektywne badanie otwarte, bez grupy kontrolnej i zamaskowania, typ IVC^. Czas trwania badania: brak danych. Sponsor: brak danych. Badanie opublikowane. Ocena w skali Jadad/ NOS: nie dotyczy. Ocena w skali Grade: poziom dowodów naukowych: średni (B); jakość wyników: niska.	Pacjenci w wieku ≥ 12 lat z padaczką częściową (napady częściowe proste lub złożone lub wtórnie uogólnione napady toniczno-kloniczne) stosujący okskarbazepinę po konwersji z poprzedniej terapii z powodu niskiej skuteczności lub złej tolerancji. <u>Grupa badana:</u> okskarbazepina, n=241, (populacja analizowana). <u>Schemat leczenia</u> Początkowa dawka okskarbazepiny wynosiła 8-10 mg/kg/dzień u dzieci, oraz 600 mg dziennie u osób dorosłych, przy czym dawkę tą zwiększano w okresie pierwszych 4 tygodni terapii, w miarę obniżania dawki wcześniejszej stosowanej terapii AED. Średnia dawka okskarbazepiny wynosiła 1200 mg/ dobę. Okres obserwacji: 16 tygodni.	<u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u> - zmiana miesięcznej częstości napadów padaczkowych ($\geq 50\%$, $\geq 75\%$ lub 100% redukcja napadów padaczkowych), <u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u> - ocena bezpieczeństwa terapii, - wpływ terapii na jakość życia chorych oceniana za pomocą kwestionariusza QOLIE-31.	Badanie ukończyło 179 pacjentów. Pozostali (n=66) przerwali terapię lub zostali wykluczeni z powodu działań niepożądanych, zakłóceń w protokole badania, niedostatecznej efektywności terapii i innych przyczyn.	<u>Kryteria włączenia:</u> - wiek ≥ 12 lat, - pacjenci stosujący terapię AED inną niż okskarbazepina i wymagający zmiany tej terapii z powodu niskiej skuteczności lub działań niepożądanych, - 2-40 napadów padaczkowych miesięcznie w okresie 3 miesięcy przed rozpoczęciem badania, - wyniki badań laboratoryjnych w normie, w tym poziom sodu w osoczu >130 mEq/L. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - napady padaczkowe wywołane zaburzeniami metabolicznymi, ekspozycją na toksyny lub infekcją, - drgawki nie padaczkowe, - stan padaczkowy w okresie 2 miesięcy przed terapią, - próby samobójcze, uzależnienia, choroby neurologiczne i psychiatryczne w wywiadzie.
Badania retrospektywne bez grupy kontrolnej					
Kothare i wsp., 2006 [20]	Jednoośrodkowe, retrospektywne badanie bez grupy kontrolnej i zamaskowania, typ IVC^. Czas trwania badania: 2001 – 2004. Sponsor: brak danych. Badanie opublikowane. Ocena w skali Jadad/ NOS: nie dotyczy. Ocena w skali Grade: poziom dowodów naukowych: średni (B); jakość wyników: niska.	Dzieci i młodzież w wieku od 6 do 18 lat z rozpoznaniem padaczki częściowej o różnej etiologii, poddani monoterapii okskarbazepiną. <u>Grupa badana:</u> okskarbazepina, n=61 (populacja analizowana). <u>Schemat leczenia</u> Zakres dawek okskarbazepiny wynosił 6-71 mg/kg masy ciała na dobę (średnia dawka: $26,3 \pm 11,4$ mg/ kg masy ciała/ dobę). Okres obserwacji: od 3 miesięcy do 8 lat.	- zmiana częstości występowania napadów padaczkowych, - ocena profilu bezpieczeństwa.	2 pacjentów zrezygnowało z udziału w leczeniu z powodu działań niepożądanych.	<u>Kryteria włączenia:</u> - rozpoznanie padaczki częściowej o różnej etiologii, - stosowanie okskarbazepiny w monoterapii. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - brak danych.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Utrata z badania / okresu obserwacji	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
Passarella i wsp., 2005 [21]	<p>Jednośrodkowe, retrospektywne badanie bez grupy kontrolnej i zamaskowania, typ IVC[^].</p> <p>Czas trwania badania: od czerwca 2003 roku do czerwca 2004 roku.</p> <p>Sponsor: brak danych. Badanie opublikowane.</p> <p>Ocena w skali Jadad/ NOS: nie dotyczy. Ocena w skali Grade: poziom dowodów naukowych: średni (B); jakość wyników: niska.</p>	<p>Pacjenci w wieku ≥ 16 lat z nowo zdiagnozowaną padaczką częściową (napad częściowy prosty lub napad częściowy złożony z wtórnym uogólnieniem) lub uogólnioną, lub z padaczką leczoną wcześniej inną terapią AED niż okskarbazepina.</p> <p><u>Grupa badana:</u> okskarbazepina, n=61 (populacja analizowana).</p> <p><u>Schemat leczenia</u> Początkowa dawka okskarbazepiny wynosiła 300 mg dziennie (podanie doustne) i była stopniowo zwiększana w zależności od stopnia odpowiedzi na lek, nawet do 1800 mg/ dobę.</p> <p>Okres obserwacji: 12 miesięcy.</p>	<p>- zmiana częstości występowania napadów padaczkowych,</p> <p>- ocena profilu bezpieczeństwa.</p>	<p>2 pacjentów zrezygnowało z udziału w leczeniu z powodu działań niepożądanych.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek ≥ 16 lat, - pacjenci ambulatoryjni, - nowo zdiagnozowana padaczka częściowa (napad częściowy prosty lub napad częściowy złożony z wtórnym uogólnieniem) lub uogólniona, lub padaczka leczona wcześniej inną niż okskarbazepina terapią AED. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - nadwrażliwość na okskarbazepinę, karbamazepinę, trójcykliczne leki przeciwdepresyjne, - blok przedsionkowo-komorowy lub supresja szpiku kostnego w wywiadzie, - trwające leczenie inhibitorami oksydazy monoaminowej, - ciąża lub laktacja.
Van Parys i wsp., 1994 [22]	<p>Jednośrodkowe (ośrodek w Holandii), retrospektywne badanie bez grupy kontrolnej i zamaskowania, typ IVC[^].</p> <p>Czas trwania badania: od 1 lipca 1981 roku do 31 marca 1991 roku.</p> <p>Sponsor: brak danych. Badanie opublikowane.</p> <p>Ocena w skali Jadad/ NOS: nie dotyczy. Ocena w skali Grade: poziom dowodów naukowych: średni (B); jakość wyników: niska.</p>	<p>Pacjenci z padaczką (bez ograniczeń wiekowych) leczeni okskarbazepiną, którzy z różnych przyczyn zrezygnowali z wcześniejszej terapii karbamazepiną lub którzy wcześniej nie stosowali terapii AED.</p> <p><u>Grupa badana:</u> okskarbazepina, n=260 (populacja analizowana).</p> <p><u>Schemat leczenia</u> Pacjentom podawano okskarbazepinę w dawkach indywidualnie dobieranych przez lekarza prowadzącego dany przypadek.</p> <p>Okres obserwacji: średnio 43 miesiące.</p>	<p>- zmiana częstości występowania napadów padaczkowych,</p> <p>- ocena bezpieczeństwa terapii na podstawie odnotowywanych działań niepożądanych.</p>	<p>Z terapii zrezygnowało łącznie 85 pacjentów (z powodu działań niepożądanych lub niedostatecznej kontroli napadów padaczkowych).</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci, którzy z różnych przyczyn zrezygnowali z terapii karbamazepiną lub którzy nigdy nie stosowali terapii AED. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - brak danych.

14.4. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (ang. *Critical Appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w tych badaniach



Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Utrata z badania/ okresu obserwacji	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
Friis, 1993 [23]	<p>Wieloośrodkowe (8 ośrodków w Danii), retrospektywne badanie bez grupy kontrolnej i zamaskowania, typ IVC[^].</p> <p>Czas trwania badania: lata 1981-1990.</p> <p>Sponsor: brak danych. Badanie opublikowane.</p> <p>Ocena w skali Jadad/ NOS: nie dotyczy. Ocena w skali Grade: poziom dowodów naukowych: średni (B); jakość wyników: niska.</p>	<p>Pacjenci w wieku od 2 do 90 lat ze zdiagnozowaną padaczką (napady częściowe złożone z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia, napady częściowe proste z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia, napady pierwotnie uogólnione oraz inne typy napadów padaczkowych).</p> <p><u>Grupa badana:</u> okskarbazepina, n=947 (populacja analizowana).</p> <p><u>Schemat leczenia</u> Średnia dzienna dawka okskarbazepiny wynosiła 30 mg/kg u dzieci, 18 mg/kg u osób dorosłych oraz 15 mg/kg u osób starszych. 63% pacjentów stosowało okskarbazepinę jako monoterapię, a 37% - w ramach leczenia skojarzonego.</p> <p>Okres obserwacji: średnio 22,5 miesiąca.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - zmiana częstości występowania napadów padaczkowych, - ocena profilu bezpieczeństwa. 	<p>Z terapii zrezygnowało 18% pacjentów (z powodu działań niepożądanych)</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - zdiagnozowana padaczka (różne typy), - pacjenci ambulatoryjni.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> - brak danych.</p>
Seneviratne i wsp., 2008 [24]	<p>Jednoośrodkowe, retrospektywne badanie bez grupy kontrolnej i zamaskowania, typ IVC[^].</p> <p>Czas trwania badania: od 1 stycznia 2002 roku do 30 czerwca 2005 roku.</p> <p>Sponsor: <i>Novartis Pharmaceuticals Australia</i>. Badanie opublikowane.</p> <p>Ocena w skali Jadad/ NOS: nie dotyczy. Ocena w skali Grade: poziom dowodów naukowych: średni (B); jakość wyników: niska.</p>	<p>Pacjenci dorośli w wieku powyżej 16 lat z rozpoznaniem padaczki częściowej leczonej wcześniej za pomocą leku innego niż okskarbazepina.</p> <p><u>Grupa badana:</u> okskarbazepina, n=98 (populacja analizowana).</p> <p><u>Schemat leczenia</u> Średnia dzienna dawka okskarbazepiny wynosiła 947 ± 492 mg. 14,3% pacjentów stosowało okskarbazepinę jako monoterapię, a 85,7% - w ramach leczenia skojarzonego.</p> <p>Okres obserwacji: średnio 15,71±8,19 miesięcy w monoterapii oraz 13,11 ± 8,49 miesięcy w terapii <i>add-on</i>.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - zmiana częstości występowania napadów padaczkowych, - wskaźnik ciągłości terapii (ang. <i>retention rates</i>), - ocena profilu bezpieczeństwa. 	<p>Z terapii okskarbazepiną zrezygnowało łącznie 6 pacjentów.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - zdiagnozowana padaczka częściowa, - wiek >16 lat, - pacjenci ambulatoryjni.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> - brak danych.</p>
Badanie prospektywne z kohortą kontrolną					

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Utrata z badania / okresu obserwacji	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
Mazza i wsp., 2007 [25]	<p>Jednoośrodkowe, prospektywne badanie z równoczesową kohortą kontrolną, bez zamaskowania, typ IIIA[^].</p> <p>Czas trwania badania: brak danych.</p> <p>Sponsor: brak danych. Badanie opublikowane.</p> <p>Ocena w skali Jadad: nie dotyczy. Ocena w skali NOS: wysoka. Ocena w skali Grade: poziom dowodów naukowych: średni (B); jakość wyników: niska.</p>	<p>Dorośli pacjenci z padaczką częściową.</p> <p><u>Grupa badana</u>: okskarbazepina + inny lek przeciwpadaczkowy (AED), n=40 (populacja analizowana).</p> <p><u>Grupa kontrolna</u>: AED, n=40.</p> <p><u>Schemat leczenia</u> Średnia stosowana dawka okskarbazepiny wynosiła 1215 mg (±470) na dobę.</p> <p>Okres obserwacji: 3 miesiące.</p>	<p>- nasilenie objawów depresji i stanów lękowych oceniane za pomocą: skali depresji Hamiltona (HDRS), skali dystymii Cornella (CDRS), skali depresji Becka (BDI) oraz skali oceny lęku Hamiltona (HARS).</p>	<p>Nie utracono żadnych pacjentów.</p>	<p><u>Kryteria włączenia</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek (pacjenci dorośli), - zdiagnozowana padaczka częściowa. <p><u>Kryteria wykluczenia</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> - zaburzenia funkcji poznawczych uniemożliwiające wypełnienie testów psychologicznych, - zmiany strukturalne w mózgu (np. guzy mózgu).
Badania retrospektywne z kohortą kontrolną					
Bertsche i wsp., 2014 [26]	<p>Jednoośrodkowe, retrospektywne badanie z równoczesową kohortą kontrolną, bez zamaskowania, typ IIIC[^].</p> <p>Czas trwania badania: 1 I 2007 – 31 XII 2011.</p> <p>Sponsor: <i>Lesmüller-Stiftung München, Förderinitiative Pharmazeutische Betreuung Berlin</i>. Badanie opublikowane.</p> <p>Ocena w skali Jadad: nie dotyczy. Ocena w skali NOS: średnia. Ocena w skali Grade: poziom dowodów naukowych: średni (B); jakość wyników: niska.</p>	<p>Pacjenci w wieku od 6. miesiąca życia do 18 lat z padaczką częściową (ogniskową) lub uogólnioną.</p> <p><u>Grupa badana</u>: okskarbazepina, n=34.</p> <p><u>Grupa kontrolna</u>: lewetyracetam, n=61.</p> <p><u>Grupa kontrolna</u>: walproinian, n=49 (populacje analizowane).</p> <p><u>Schemat leczenia</u> Brak informacji, szeroki zakres dawek.</p> <p>Okres obserwacji: do 12 miesięcy (lub czas do zaprzestania terapii, zmiany leku na inny lub dodania drugiego leku do istniejącej terapii).</p>	<p>- częstość niepowodzenia monoterapii I rzutu z powodu braku skuteczności leczenia lub/i działań niepożądanych.</p>	<p>Brak informacji.</p>	<p><u>Kryteria włączenia</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> - zdiagnozowana padaczka ogniskowa lub uogólniona, - rozpoczęcie terapii okskarbazepiną, lewetyracetamem lub walproinianem, - co najmniej 1 badanie EEG wykonane w ośrodku klinicznym, - leczenie szpitalne lub ambulatoryjne nadzorowane przez lekarzy z danego ośrodka klinicznego. <p><u>Kryteria wykluczenia</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> - napady nieświadomości, - badanie EEG wykonane w danym ośrodku klinicznym lecz dalsza terapia nadzorowana przez lekarzy z innego ośrodka, - stosowanie leków przeciwpadaczkowych z powodu innych wskazań np. migreny.
Kessler, 2013 [27] (abstrakt)	<p>Jednoośrodkowe, retrospektywne badanie z równoczesową kohortą kontrolną, bez zamaskowania, typ IIIC[^].</p> <p>Czas trwania badania: styczeń 2008 – czerwiec 2010.</p> <p>Sponsor: brak danych.</p>	<p>Pacjenci w wieku od 1. roku życia do 17 lat (średni wiek – 7,3 lat) z nowo rozpoznaną padaczką ogniskową (częściową).</p> <p><u>Grupa badana</u>: okskarbazepina, n=127.</p> <p><u>Grupa kontrolna</u>: lewetyracetam, n=93 (populacje analizowane).</p>	<p>- niepowodzenie leczenia z powodu złej tolerancji,</p> <p>- niepowodzenie leczenia z powodu braku skuteczności,</p> <p>- czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia,</p> <p>- ogólny wskaźnik niepowodzenia leczenia.</p>	<p>Brak informacji.</p>	<p><u>Kryteria włączenia</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> - rozpoznanie padaczki ogniskowej. <p><u>Kryteria wykluczenia</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> - stan padaczkowy lub hospitalizacja dłuższa niż 48 godzin od rozpoznania napadu padaczkowego.

14.4. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (ang. *Critical Appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w tych badaniach



Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Utrata z badania/ okresu obserwacji	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	Badanie nieopublikowane. Ocena w skali Jadad: nie dotyczy. Ocena w skali NOS/ Grade: niemożliwa do wykonania.	<u>Schemat leczenia</u> Brak informacji. Okres obserwacji: brak informacji.			
Arif i wsp., 2010 [28]	Jednoośrodkowe, retrospektywne badanie z równoczesową kohortą kontrolną, bez zamaskowania, typ IIIC [^] . Czas trwania badania: styczeń 2000 – styczeń 2005. Sponsor: <i>GlaxoSmithKline, American Epilepsy Society, Pfizer, UCB Pharma, Novartis, Ortho-McNeill</i> . Badanie opublikowane. Ocena w skali Jadad: nie dotyczy. Ocena w skali NOS: średnia. Ocena w skali Grade: poziom dowodów naukowych: średni (B); jakość wyników: niska.	Pacjenci w wieku ≥ 55 . roku życia rozpoczynający leczenie za pomocą analizowanych AED: chorzy z padaczką lekooporną oraz nie-lekooporną, łącznie – 417 chorych w tym 77,6% z padaczką częściową. <u>Grupa badana</u> : okskarbazepina, n=52, w tym 92% chorych z padaczką częściową (populacja analizowana). <u>Grupa kontrolna</u> : karbamazepina, n=119, w tym 87% z padaczką częściową. <u>Grupa kontrolna</u> : lewetyracetam, n=155, w tym 82% z padaczką częściową. <u>Grupa kontrolna</u> : walproinian, n=71, w tym 51% z padaczką częściową (populacje analizowane). <u>Schemat leczenia</u> Brak informacji. Okres obserwacji: co najmniej 12 miesięcy.	- wskaźnik ciągłości terapii (ang. <i>retention rates</i>) w okresie 12 miesięcy, - zmiana częstości napadów padaczkowych w czasie 12 miesięcy, - ocena profilu bezpieczeństwa, w tym częstość działań niepożądanych prowadzących do zmiany/ zaprzestania terapii.	Brak informacji.	<u>Kryteria włączenia</u> : - wiek ≥ 55 lat, - dostępność danych/wyników w okresie obserwacji wynoszącym co najmniej 12 miesięcy. <u>Kryteria wykluczenia</u> : - brak danych.
Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa					
Buggy i wsp., 2010 [37]	Badanie obserwacyjne, postmarketingowe na podstawie danych statystycznych pochodzących z procedury preskrypcyjnej PEM (Wielka Brytania). Okres zbierania danych: od marca 2000 roku do lipca 2003. Sponsor: <i>Novartis Pharmaceuticals</i> . Badanie opublikowane. Ocena w skali Jadad/ NOS: nie dotyczy. Ocena w skali Grade: poziom dowodów naukowych: średni (B); jakość	Wszyscy pacjenci (średni wiek: 40,4 lat, zakres wieku 2-99 lat, 46,3% stanowili mężczyźni) którym przepisano okskarbazepinę ze względu na różne wskazania (w tym leczenie padaczki). <u>Grupa badana</u> : okskarbazepina, n=2243 (populacja analizowana). <u>Schemat leczenia</u> Brak danych. Okres obserwacji: co najmniej 6 miesięcy od wypisania recepty na okskarbazepinę.	- ocena profilu bezpieczeństwa.	Nie dotyczy (w zestawieniu uwzględniono jedynie poprawnie wypełnione formularze z danymi pacjentów stosujących okskarbazepinę).	<u>Kryteria włączenia</u> : - pacjenci, którym lekarz pierwszego kontaktu przepisał okskarbazepinę, - pacjenci, dla których formularz udziału w badaniu został odesłany i poprawnie wypełniony. <u>Kryteria wykluczenia</u> : - brak danych.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Utrata z badania / okresu obserwacji	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	wyników: niska.				
Bourgeois i wsp., 2005 [38]	<p>Badanie obserwacyjne/ opisowe na podstawie danych z programu badań klinicznych (randomizowanych oraz bez grupy kontrolnej) oraz programu rozszerzonego dostępu.</p> <p>Okres zbierania danych: brak danych.</p> <p>Sponsor: brak danych. Badanie opublikowane.</p> <p>Ocena w skali Jadad/ NOS: nie dotyczy. Ocena w skali Grade: poziom dowodów naukowych: średni (B); jakość wyników: niska.</p>	<p>Dzieci (≤ 16 lat), które brały udział w badaniach klinicznych dotyczących stosowania okskarbazepiny w leczeniu padaczki częściowej.</p> <p><u>Grupa badana:</u> okskarbazepina, n=1059 (populacja analizowana).</p> <p>Dane z badań klinicznych uwzględniały grupę kontrolną otrzymującą placebo (n=144).</p> <p><u>Schemat leczenia</u> Zróżnicowany (zależny od typu badania).</p> <p>Okres obserwacji: średnio 18,9 miesiące (zakres 0,03 - 95,9 miesiące).</p>	- ocena profilu bezpieczeństwa.	<p>57 osób zrezygnowało z dalszej terapii okskarbazepiną z powodu działań niepożądanych.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek (≤ 16 lat), - uczestnictwo w badaniach klinicznych dotyczących zastosowania okskarbazepiny, - obecność w bazach danych CDP lub programu rozszerzonego dostępu. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - brak danych.
Kutluay i wsp., 2003 [39]	<p>Badanie obserwacyjne/ opisowe na podstawie danych z 21 randomizowanych badań klinicznych umieszczonych w bazie danych „Novartis Safety Database”.</p> <p>Okres zbierania danych: brak danych.</p> <p>Sponsor: brak danych. Badanie opublikowane.</p> <p>Ocena w skali Jadad/ NOS: nie dotyczy. Ocena w skali Grade: poziom dowodów naukowych: średni (B); jakość wyników: niska.</p>	<p>Dorośli oraz starsi pacjenci z padaczką, biorący udział w randomizowanych badaniach klinicznych dotyczących stosowania okskarbazepiny, przydzieleni do 2 grup wiekowych (18-64 lat oraz ≥ 65 lat).</p> <p><u>Grupa badana:</u> okskarbazepina, n=1626 (populacja analizowana).</p> <p><u>Schemat leczenia</u> Średnia dawka okskarbazepiny wynosiła 874 mg/dobę (600-3000 mg) u chorych starszych oraz 1540 mg (150-5400 mg) u chorych dorosłych.</p> <p>Okres obserwacji: 236 dni (zakres: 3-1506 dni) w grupie osób starszych oraz 340 dni (1-2086) w grupie osób dorosłych.</p>	- ocena profilu bezpieczeństwa.	<p>26,9% pacjentów z grupy pacjentów starszych oraz 21,7% z grupy chorych dorosłych przerwało terapię z powodu działań niepożądanych.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek ≥ 18 lat, - udział w randomizowanych badaniach klinicznych dotyczących stosowania okskarbazepiny, - obecność w bazie danych „Novartis Safety Database”. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci z istotnymi klinicznie chorobami ogólnoustrojowymi, neurologicznymi i psychicznymi, - nieprawidłowości w ECG lub badaniach laboratoryjnych, <ul style="list-style-type: none"> - poziom sodu w osoczu < 130 mEq/L, - stosowanie dihydropirydynowych blokerów kanału wapniowego lub inhibitorów oksydazy monoaminowej.

14.4. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (ang. *Critical Appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w tych badaniach



Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Utrata z badania/ okresu obserwacji	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
Ortenzi i wsp., 2008 [40]	<p>Jednoośrodkowe, retrospektywne badanie kliniczno-kontrolne, typ IIID[^].</p> <p>Okres zbierania danych: od stycznia 2002 do grudnia 2006 roku.</p> <p>Sponsor: brak danych. Badanie opublikowane.</p> <p>Ocena w skali Jadad: nie dotyczy. Ocena w skali NOS: średnia. Ocena w skali Grade: poziom dowodów naukowych: średni (B); jakość wyników: niska.</p>	<p>Pacjenci z rozpoznaniem padaczki (u 98% chorych występowała padaczka częściowa) stosujący okskarbazepinę w ramach monoterapii (po konwersji z poprzedniej monoterapii) lub jako leczenie wspomagające.</p> <p><u>Grupa badana:</u> okskarbazepina, n=414 (populacja analizowana); kohorta chorych u których wystąpiły działania niepożądane oraz kohorta chorych, u których nie wystąpiły działania niepożądane.</p> <p><u>Schemat leczenia</u> Okskarbazepina w początkowej dawce 300 mg/dobę, zwiększanej do dawki 900-1800 mg/dobę.</p> <p>Okres obserwacji: od stycznia 2002 do grudnia 2006 roku.</p>	<p>- ocena profilu bezpieczeństwa okskarbazepiny; zależność pomiędzy częstotścią występowania działań niepożądanych, a wiekiem chorych, dawką leku, stężeniem aktywnego metabolitu we krwi oraz równoczesnym stosowaniem innych AED.</p>	<p>27 (6,5%) pacjentów przerwało leczenie okskarbazepiną ze względu na wystąpienie działań niepożądanych.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - stosowanie okskarbazepiny (monoterapia po zmianie z poprzedniej monoterapii lub terapia wspomagająca).</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> - wiek <10 lat, - objawowa encefalopatia, - poważne choroby ogólnoustrojowe, - zaburzenia psychiczne, - rzekome napady drgawkowe, - równoczesne stosowanie leków oddziałujących na kanały sodowe.</p>
Chung i wsp., 2007 [41]	<p>Jednoośrodkowe, retrospektywne badanie z równoczesową kohortą kontrolną, bez zamaskowania, typ IIIC[^].</p> <p>Okres zbierania danych: brak informacji. Sponsor: brak danych. Badanie opublikowane.</p> <p>Ocena w skali Jadad: nie dotyczy. Ocena w skali NOS: średnia. Ocena w skali Grade: poziom dowodów naukowych: średni (B); jakość wyników: niska.</p>	<p>Pacjenci z rozpoznaniem padaczki częściowej (80%) lub pierwotnie uogólnionej (20%), stosujący różne leki przeciwpadaczkowe w monoterapii lub w ramach terapii skojarzonej.</p> <p><u>Grupa badana:</u> okskarbazepina, n=97 (populacja analizowana).</p> <p><u>Grupa kontrolna:</u> lewetyracetam, n=196 (populacja analizowana).</p> <p><u>Schemat leczenia</u> Brak danych.</p> <p>Okres obserwacji: od 4 do 104 tygodni.</p>	<p>- wskaźnik ciągłości terapii (ang. <i>retention rates</i>), - długoterminowa ocena profilu bezpieczeństwa okskarbazepiny, w tym częstość rezygnacji z terapii z powodu określonych działań niepożądanych, - zmiany dawkowania AED.</p>	<p>W okresie 2 lat obserwacji, z leczenia okskarbazepiną zrezygnowało 40 (41,2%) chorych, a z terapii lewetyracetamem - 91 (46,4%) chorych.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - zaprzestanie terapii określonym lekiem w czasie 2 lat od jej rozpoczęcia lub kontynuacja leczenia przez okres 2 lat i dłużej.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> - brak danych.</p>
Cansu i wsp., 2012 [42]	<p>Jednoośrodkowe, prospektywne badanie z równoczesową kohortą kontrolną, bez zamaskowania, typ IIIA[^].</p> <p>Czas trwania badania: brak danych.</p> <p>Sponsor: <i>Çocuk ve Ergen Obezite Derneği</i> (lokalna organizacja). Badanie opublikowane.</p>	<p>Dzieci w wieku od 2 do 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką idiopatyczną.</p> <p><u>Grupa badana:</u> okskarbazepina, n=36 (populacja analizowana).</p> <p><u>Grupa kontrolna:</u> walproinian, n=40.</p> <p><u>Schemat leczenia</u> Brak danych.</p>	<p>- wpływ zastosowanego leczenia na proces linearnego wzrostu u dzieci (analiza dzieci w okresie przed pokwitaniem oraz młodzieży w okresie pokwitania).</p>	<p>4 przypadki wycofania zgody na udział w badaniu, dodatkowo 11 chorych zostało wykluczonych z badania z powodu koniczności zastosowania</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - nowo rozpoznana padaczka idiopatyczna, - brak stosowania innych leków przeciwpadaczkowych oraz leków mogących oddziaływać na układ endokrynnny i metabolizm, - brak poważnych/ przewlekłych schorzeń neurologicznych, kardiologicznych, metabolicznych, - prawidłowa funkcja nerek, tarczycy, wątroby.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Utrata z badania / okresu obserwacji	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	Ocena w skali Jadad: nie dotyczy. Ocena w skali NOS: średnia. Ocena w skali Grade: poziom dowodów naukowych: średni (B); jakość wyników: niska.	Okres obserwacji: brak danych.		dodatkowego leku przeciw-padaczkowego.	- defekty neurologiczne, - niedoczynność tarczycy (wysoki poziom THS, niski poziom tyroksyny).
Rättyä i wsp., 1999 [43]	Jednoośrodkowe, prospektywne badanie z równoczesową kohortą kontrolną, bez zamaskowania, typ IIIA^. Czas trwania badania: lata 1993 – 1995. Sponsor: brak danych. Badanie opublikowane. Ocena w skali Jadad: nie dotyczy. Ocena w skali NOS: średnia. Ocena w skali Grade: poziom dowodów naukowych: średni (B); jakość wyników: niska.	Dziewczęta w wieku 8-18 lat, z rozpoznaniem padaczki (napady częściowe lub uogólnione). <u>Grupa badana:</u> okskarbazepina, n=17 (populacja analizowana). <u>Grupa badana 1.:</u> walproinian, n=40. <u>Grupa badana 2.:</u> karbamazepina, n=19. <u>Grupa kontrolna:</u> brak interwencji u osób zdrowych, n=49 (populacja analizowana). <u>Schemat leczenia</u> Średnia stosowana dawka okskarbazepiny wynosiła 21,3 mg/kg masy ciała. Okres leczenia: 1,9 lat (zakres: 0,9-3,6).	- wpływ zastosowanego leczenia na proces dojrzewania u dziewcząt, - wiek kości dziewcząt w poszczególnych grupach, oceniony metodą Greulich i Pyle, - etapy dojrzewania dziewcząt w poszczególnych grupach oceniane według skali Tannera i Whitehouse.	Brak danych (zebrano i porównano tylko wyniki dla dziewcząt, które kontynuowały terapię AED).	<u>Kryteria włączenia:</u> - dziewczęta w wieku 8 – 18 lat, - przyjmowanie okskarbazepiny, walproinianu lub karbamazepiny w ramach monoterapii padaczki. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - poważne choroby w wywiadzie, - stosowanie doustnych środków antykoncepcyjnych lub innych leków z wyjątkiem AED, - stosowanie politerapii AED.
Babacan i wsp., 2012 [44]	Jednoośrodkowe, prospektywne badanie z równoczesową kohortą kontrolną, bez zamaskowania, typ IIIA^. Czas trwania badania: brak danych. Sponsor: brak danych. Badanie opublikowane. Ocena w skali Jadad: nie dotyczy. Ocena w skali NOS: średnia. Ocena w skali Grade: poziom dowodów naukowych: średni (B); jakość wyników: niska.	Dzieci od 5 do 15 roku życia z rozpoznaniem padaczki częściowej, przyjmujące okskarbazepinę w ramach monoterapii I rzutu. <u>Grupa badana:</u> okskarbazepina, n=44 (populacja analizowana). <u>Grupa kontrolna:</u> brak interwencji u osób zdrowych, n=33 (populacja analizowana). <u>Schemat leczenia</u> Brak danych. Okres leczenia: średnio 16 miesięcy (zakres: 12-23).	- ocena biochemicznych markerów metabolizmu kostnego oraz zmian gęstości mineralnej kości (<i>Bone Mineral Density; BMD</i>).	Brak danych.	<u>Kryteria włączenia:</u> - dzieci i młodzież w wieku 5 – 15 lat, - przyjmowanie okskarbazepiny przez co najmniej 12 miesięcy. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - niedobory wzrostu i wagi, - stosowanie innych leków przeciwpadaczkowych, - równoczesne przyjmowanie leków oddziałujących na metabolizm kostny, - ciężkie/ przewlekłe schorzenia.
Yilmaz i wsp., 2014 [45]	Wieloośrodkowe, retrospektywne badanie z równoczesową kohortą kontrolną, bez zamaskowania, typ IIIC^. Czas trwania badania: od 1 lipca 2011	Dzieci w wieku od 3. miesiąca życia do 18 lat z nowo rozpoznaną padaczką częściową (32,2%) lub pierwotnie uogólnioną (65,5%), poddane monoterapii. <u>Grupa badana:</u> okskarbazepina, n=14	- ocena wpływu leczenia na funkcjonowanie tarczycy.	Brak danych.	<u>Kryteria włączenia:</u> - rozpoznanie idiopatycznej padaczki częściowej lub pierwotnie uogólnionej, - brak napadów padaczkowych przez co najmniej 12 miesięcy w czasie stosowania AED w monoterapii.

14.4. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (ang. *Critical Appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w tych badaniach



Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Utrata z badania/ okresu obserwacji	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	roku do 1 maja 2013 roku. Sponsor: brak danych. Badanie opublikowane. Ocena w skali Jadad: nie dotyczy. Ocena w skali NOS: średnia. Ocena w skali Grade: poziom dowodów naukowych: średni (B); jakość wyników: niska.	(populacja analizowana). <u>Grupa kontrolna</u> : karbamazepina, n=36, <u>Grupa kontrolna</u> : walproinian, n=129, <u>Grupa kontrolna</u> : lewetyracetam, n=11 (populacje analizowane). <u>Schemat leczenia</u> Brak informacji. Okres leczenia: 12 miesięcy.			<u>Kryteria wykluczenia</u> : - postępujące zaburzenia/ choroby neurologiczne, - choroby tarczycy lub inne zaburzenia metaboliczne, - padaczka lekooporna, - stosowanie jakichkolwiek leków w czasie ostatnich 6 miesięcy, które mogły wpłynąć na funkcje tarczycy, - rodzinna niedoczynność tarczycy lub inne zaburzenia endokrynologiczne, - niedobory masy ciała.
Koo i wsp., 2014 [46]	Wieloośrodkowe (3 ośrodki w Korei Południowej), prospektywne badanie bez grupy kontrolnej i zamaskowania, typ IVC [^] . Czas trwania badania: od 23 stycznia 2009 do 13 kwietnia 2010 roku. Sponsor: granty koreańskiego Ministerstwa Zdrowia. Badanie opublikowane. Ocena w skali Jadad/ NOS: nie dotyczy. Ocena w skali Grade: poziom dowodów naukowych: średni (B); jakość wyników: niska.	Pacjenci dorośli z nowo zdiagnozowaną padaczką częściową (z lub bez wtórnego uogólnienia) stosujący okskarbazepinę, wcześniej nieleczeni. <u>Grupa badana</u> : okskarbazepina, n=41 (populacja analizowana). <u>Schemat leczenia</u> Średnia przyjmowana dawka okskarbazepiny wynosiła 824 ± 334 mg dziennie. Okres obserwacji: średnio 11,6 ± 6,0 miesięcy.	- ocena i porównanie gęstości mineralnej kości (BMD) oraz biochemicznych markerów metabolizmu kostnego przed terapią i po terapii u pacjentów długotrwale stosujących okskarbazepinę.	Brak danych (pacjenci, którzy zrezygnowali ze stosowania okskarbazepiny nie byli uwzględniani w statystykach).	<u>Kryteria włączenia</u> : - wiek (≥18 lat), - nowo zdiagnozowana padaczka częściowa (z lub bez wtórnego uogólnienia), - stosowanie okskarbazepiny w ramach leczenia I rzutu. <u>Kryteria wykluczenia</u> : - stosowanie suplementów wapniowych, - osteoporoza w wywiadzie, - nieprawidłowości wyników badań laboratoryjnych.
Lin i wsp., 2010 [47]	Jednoośrodkowe, prospektywne badanie bez grupy kontrolnej i zamaskowania, typ IVC [^] . Czas trwania badania: od sierpnia 2008 do lipca 2009 roku. Sponsor: brak danych. Badanie opublikowane. Ocena w skali Jadad/ NOS: nie dotyczy. Ocena w skali Grade: poziom dowodów naukowych: średni (B); jakość wyników: niska.	Pacjenci powyżej 17 roku życia z rozpoznaniem padaczki, stosujący okskarbazepinę w ramach monoterapii lub terapii skojarzonej. <u>Grupa badana</u> : okskarbazepina, n=73 (populacja analizowana). <u>Schemat leczenia</u> Przyjmowana dawka okskarbazepiny wynosiła od 300 do 2250 mg/dobę. Okres obserwacji: brak danych.	- określenie czynników ryzyka wystąpienia hiponatremii podczas terapii okskarbazepiną na podstawie pomiarów poziomu sodu w osoczu pacjentów przed i w trakcie terapii.	4 pacjentów przerwało terapię z powodu wystąpienia działań niepożądanych.	<u>Kryteria włączenia</u> : - wiek >17 lat, - stosowanie okskarbazepiny (monoterapia lub terapia wspomagająca). <u>Kryteria wykluczenia</u> : - hiponatremia przed rozpoczęciem stosowania okskarbazepiny w wywiadzie, - przyjmowanie okskarbazepiny we wskazaniach innych niż padaczka.
Luef i wsp.,	Badanie opisowe na podstawie danych z prospektywnych badań bez grupy	Pacjenci dorośli płci męskiej z rozpoznaniem padaczki częściowej z lub bez napadów	- wpływ terapii okskarbazepiną na	Łącznie 53 (7,9%) pacjentów	<u>Kryteria włączenia</u> : - stosowanie okskarbazepiny w monoterapii.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Utrata z badania / okresu obserwacji	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
2009 [48]	<p>kontrolnej i obserwacji postmarketingowych.</p> <p>Okres zbierania danych: X 2003 – VIII 2005.</p> <p>Sponsor: brak danych. Badanie opublikowane.</p> <p>Ocena w skali Jadad/ NOS: nie dotyczy. Ocena w skali Grade: poziom dowodów naukowych: średni (B); jakość wyników: niska.</p>	<p>wtórnie uogólnionych, poddani leczeniu okskarbazepiną w monoterapii I rzutu lub po konwersji z terapii innym lekiem.</p> <p><u>Grupa badana:</u> okskarbazepina, n=673 (populacja analizowana).</p> <p><u>Schemat leczenia</u> Początkowa dawka okskarbazepiny wynosiła 300 mg/dobę (zwiększana o maksymalnie 600 mg po 1. tygodniu leczenia).</p> <p>Okres obserwacji: 12 tygodni.</p>	<p>funkcje seksualne u mężczyzn,</p> <ul style="list-style-type: none"> - zmiany częstości napadów padaczkowych, - ocena profilu bezpieczeństwa, - wycofanie z leczenia z jakichkolwiek przyczyn. 	<p>zrezygnowało przedwcześnie z leczenia.</p>	<p><u>Kryteria wykluczenia:</u> - brak danych.</p>

^podtyp badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii; na podstawie: Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews.

14.4. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (ang. *Critical Appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w tych badaniach



Tabela 49. Charakterystyka populacji włączonej do badania o akronimie SANAD [1]-[4].

Cecha	Grupa badana (okskarbazepina) N=210	Grupa kontrolna (karbamazepina) N=378	Grupa kontrolna (lamotrygina) N=378
Płeć męska (n, %)	111 (52,9%)	208 (55,0%)	208 (55,0%)
Płeć żeńska (n, %)	99 (47,1%)	170 (45,0%)	170 (45,0%)
Wiek (średnia, SD [lata])	40,1 (18,0)	39,2 (18,3)	36,8 (18,3%)
Historia leczenia			
Brak wcześniejszego leczenia (n, %)	181 (86,2%)	309 (81,8%)	308 (81,5%)
Monoterapia (leczenie nieoptymalne) (n, %)	25 (11,9%)	60 (15,9%)	61 (16,1%)
Niedawne napady padaczkowe po okresie remisji (n, %)	4 (1,9%)	9 (2,4%)	9 (2,4%)
Zaburzenia poznawcze			
Zaburzenia/niezdolność uczenia się	4 (1,9%)	20 (5,3%)	23 (6,1%)
Deficyty neurologiczne (n, %)	15 (7,1%)	34 (9,0%)	32 (8,5%)
Zaburzenia neurologiczne			
Udar/ incydenty naczyniowe w obrębie mózgowia (n, %)	10 (4,8%)	32 (8,5%)	20 (5,3%)
Wewnątrzczaszkowe zabiegi chirurgiczne (n, %)	2 (1,0%)	13 (3,4%)	15 (4,0%)
Urazy głowy (n, %)	10 (4,8%)	12 (3,2%)	18 (4,8%)
Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych/zapalenie mózgu (n, %)	3 (1,4%)	4 (1,1%)	12 (3,2%)
Inne (n, %)	11 (5,2%)	28 (7,4%)	29 (7,7%)
Historia napadów padaczkowych			
Drgawki gorączkowe (n, %)	7 (3,3%)	27 (7,1%)	25 (6,6%)
Jakiegolwiek inne ostre, objawowe napady drgawek (n, %)	8 (3,8%)	6 (1,6%)	18 (4,8%)
Rozpoznanie padaczki u krewnego pierwszego stopnia (n, %)	24 (11,4%)	39 (10,3%)	38 (10,1%)
Padaczka			
Idiopatyczna częściowa (n, %)	3 (1,4%)	4 (1,1%)	6 (1,6%)
Symptomatyczna lub kryptogenna częściowa (n, %)	180 (85,7%)	338 (89,4%)	330 (88,0%)
Idiopatyczna uogólniona (n, %)	5 (2,4%)	3 (0,8%)	4 (1,1%)
Inny zespół padaczkowy (n, %)	1 (0,5%)	2 (0,5%)	0 (0,0%)
Niesklasyfikowana (n, %)	21 (10,0%)	31 (8,2%)	35 (9,3%)
Inne parametry dotyczące napadów padaczkowych			
Mediana czasu [dni] pomiędzy pierwszym, a ostatnim napadem	463 (155–1470)	465 (162–1720)	492 (165-1765)
Mediana czasu [dni] pomiędzy ostatnim napadem, a randomizacją	14 (4–41)	13 (4–37)	14 (3-38)
Mediana liczby napadów padaczkowych	11 (4–51)	12 (4–65)	12 (4-60)

Okskarbazepina (Oxepilax®) w leczeniu napadów padaczkowych częściowych z towarzyszącymi lub nie – wtórnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi u dorosłych i dzieci w wieku 6 lat i starszych. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Tabela 50. Charakterystyka populacji włączonej do badania Donati i wsp., 2006 [5], Donati i wsp., 2007 [6].

Cecha	Grupa badana (okskarbazepina) N=55	Grupa kontrolna (karbamazepina) N=28	Grupa kontrolna (walproinian sodu) N=29
Płeć męska (n, %)	21 (38,2%)	16 (57,1%)	14 (48,3%)
Wiek (mediana, zakres [lata])	10 (6-16)	10 (6-16)	9 (6-15)
zakres wieku: od 6 do <12 lat (n, %)	40 (72,7%)	17 (60,7%)	23 (79,3%)
zakres wieku: od 12 do <17 lat (n, %)	15 (27,3%)	11 (39,3%)	6 (20,7%)
Waga (mediana, zakres [kg])	37,3 (18,5-82,0)	40,2 (20,9-65,5)	33,3 (22,0-61,0)
Klasyfikacja napadów padaczkowych według ILAE; n (%)			
Napady częściowe proste	23 (41,8%)	9 (32,1%)	12 (41,4%)
Napady częściowe złożone	23 (41,8%)	17 (60,7%)	15 (51,7%)
Napady częściowe z napadami wtórnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi	31 (56,4%)	16 (57,1%)	11 (37,9%)
Klasyfikacja padaczki według ILAE; n (%)			
Idiopatyczna	31 (56,4%)	16 (57,1%)	17 (58,6%)
Symptomatyczna	9 (16,4%)	2 (7,1%)	4 (13,8%)
Kryptogenna	14 (25,5%)	10 (35,7%)	8 (27,6%)

Tabela 51. Charakterystyka populacji włączonej do badania Coppola i wsp., 2007 [8].

Cecha	Grupa badana (okskarbazepina) N=18	Grupa kontrolna (lewetyracetam) N=21
Płeć męska/ płeć żeńska (n/n)	10/8	11/10
Wiek (średnia [lata])	8,4	10,5
Czas trwania choroby (średnia [miesiące])	8,52	3,7
Wiek, w którym wystąpiły pierwsze napady padaczkowe (średnia [lata])	7,67	10,2
Średnia wyjściowa częstość napadów padaczkowych (liczba/miesiąc)	1,5	1,8

Tabela 52. Charakterystyka populacji włączonej do badania Dogan i wsp., 2008 [10].

Cecha	Grupa badana (okskarbazepina) N=147
Płeć męska/ płeć żeńska (n/ n)	76/71
Wiek (mediana, zakres [lata])	46 (20-82)
Chorzy w wieku >64 lat (n)	19
Padaczka kryptogenna	68 (46,3%)

14.4. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (ang. *Critical Appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w tych badaniach



Padaczka symptomatyczna [udokumentowane zmiany w badaniu MRI/CT mózgu] (n, %)	79 (53,7%)
--	------------

Tabela 53. Charakterystyka populacji włączonej do badania Kim i wsp., 2014 [11].

Cecha	Grupa badana (okskarbazepina) N=52
Płeć żeńska (n, %)	25 (48,1%)
Leworęczność (n, %)	3 (5,8%)
Wiek (średnia, SD, zakres [lata])	31,1 (12,1; 15-60)
Czas trwania choroby (średnia, SD, zakres [lata])	5,9 (5,4; 1-24)
Długość okresu edukacji (średnia, SD, zakres [lata])	12,9 (3,1; 4-20)
Liczba napadów drgawkowych/ miesiąc przed rozpoczęciem leczenia (średnia, SD)	1,6 (2,8; 0,2-12,0)

Tabela 54. Charakterystyka populacji włączonej do badania Pauletto i wsp., 2006 [12].

Cecha	Grupa badana (okskarbazepina) N=202
Płeć męska (n, %)	96 (47,5)
Płeć żeńska (n, %)	106 (52,5)
Wiek (średnia, SD, zakres [lata])	47,5 ± 16,7
Czas trwania choroby (średnia, SD [lata])	16,0 ± 15,9
Średnia liczba napadów drgawkowych/ miesiąc w czasie 3 ostatnich miesięcy przed rozpoczęciem terapii okskarbazepiną (zakres)	8,5 (0-90)
Padaczka idiopatyczna (n, %)	8 (4%)
Padaczka symptomatyczna (n, %)	95 (47%)
Padaczka kryptogenna (n,%)	99 (49%)
Napady padaczkowe częściowe proste	29 (14,4%)
Napady padaczkowe częściowe złożone	105 (52%)
Napady padaczkowe częściowe, wtórnie uogólnione	107 (53%)
Napady padaczkowe uogólnione toniczno-kloniczne	11 (5,5%)

Tabela 55. Charakterystyka populacji włączonej do badania Serdaroglu i wsp., 2003 [13].

Cecha	Grupa badana (okskarbazepina)	
	populacja ogólna N=42	subpopulacja z napadami padaczkowymi częściowymi, N=17
Wiek (średnia, SD [lata])	11,9 ± 3,4	-
Wiek, w którym rozpoczęły się napady padaczkowe (średnia [lata])	8,9 ± 4	-
Padaczka idiopatyczna (n)	31	12
Padaczka symptomatyczna (n)	11	5
Napady padaczkowe częściowe złożone (n)	-	12
Napady padaczkowe częściowe proste (n)	-	4
Napady padaczkowe wtórnie uogólnione (n)	-	1
Napady uogólnione toniczno-kloniczne (n)	25	-

Tabela 56. Charakterystyka populacji włączonej do badania Franzoni i wsp., 2006 [14], 2009 [15].

Cecha	Grupa badana (okskarbazepina) N=36
Wiek (mediana [lata])	7,75
Padaczka idiopatyczna (n, %)	25 (69,5%)
Padaczka symptomatyczna (n, %)	8 (22,2%)
Padaczka kryptogeniczna (n, %)	3 (8,3%)
Napady padaczkowe częściowe proste (n, %)	18 (50%)
Napady padaczkowe częściowe złożone (n, %)	8 (22,2%)
Napady wtórnie uogólnione (n)	10 (27,8%)

Tabela 57. Charakterystyka populacji włączonej do badania Tzitiridou i wsp., 2005 [16].

Cecha	Grupa badana (okskarbazepina) N=70
Wiek (średnia, SD, zakres [lata])	8,4 ± 1,2 (5,2 -11,6)
Płeć męska/ płeć żeńska (n)	45/25
Napady padaczkowe częściowe, epizodyczne (%)	74%
Napady padaczkowe częściowe z wtórnym uogólnieniem (%)	13%
Napady pierwotnie uogólnione, toniczno-kloniczne (%)	13%

Tabela 58. Charakterystyka populacji włączonej do badania Martinez i wsp., 2006 [18] (Sachdeo i wsp., 2006 [19]).

Numer pacjenta	Grupa badana (okskarbazepina)	
	Populacja uwzględniona w analizie bezpieczeństwa N=241	Populacja uwzględniona w analizie skuteczności klinicznej N=214
Wiek (średnia, zakres [lata])	35,6 (12-81)	34,7 (12-81)
Płeć męska (n, %)	110 (45,6%)	104 (48,6%)
Płeć żeńska (n, %)	131 (54,4%)	110 (51,4%)
Rasa kaukaska (n, %)	190 (78,8%)	170 (79,4%)
Rasa afro-amerykańska (n, %)	28 (11,6%)	25 (11,7%)
Rasa inna (n, %)	23 (9,5%)	19 (8,9%)
Wiek, w którym rozpoczęły się napady padaczkowe (średnia, zakres [lata])	20,3 ($\leq 1-77$)	19,5 ($\leq 1-75$)
Średnia liczba napadów padaczkowych/28 dni w czasie 3-miesięcznego okresu wstępnego (ang. <i>baseline</i>) (średnia, SD)	7,5 (17,5)	6,9 (15,5)
Liczba napadów padaczkowych/28 dni (mediana, zakres)		
- w przypadku pacjentów z napadami wtórnie uogólnionymi	2 (0-150)	2 (0-150)
- w przypadku pacjentów bez napadów wtórnie uogólnionych	0 (0-150)	0 (0-30)
Wyjściowo stosowany lek przeciwpadaczkowy		
karbamazepina (n, %)	126 (52,9%)	-
fenytoina (n, %)	75 (31,1%)	-
walproinian (n, %)	51 (21,2%)	-
gabapentyna (n, %)	30 (12,4%)	-
lamotrygina (n, %)	22 (9,1%)	-

Tabela 59. Charakterystyka populacji włączonej do badania Kothare i wsp., 2006 [20].

Cecha	Grupa badana (okskarbazepina) N=60
Płeć męska (n, %)	33 (55%)
Płeć żeńska (n, %)	27 (45%)
Wiek (średnia, SD [lata])	8,2 \pm 4,7
Napady padaczkowe częściowe (n, %)	55 (91,6%)
Napady padaczkowe pierwotnie uogólnione (n, %)	3 (5,0%)
Inny rodzaj napadów padaczkowych (n, %)	2 (3,3%)

Okskarbazepina (Oxepilax®) w leczeniu napadów padaczkowych częściowych z towarzyszącymi lub nie – wtórnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi u dorosłych i dzieci w wieku 6 lat i starszych. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Czas trwania leczenia (średnia, SD [miesiące])	16,7±14,3
---	-----------

Tabela 60. Charakterystyka populacji włączonej do badania Passarella i wsp., 2005 [21].

Cecha	Wcześniejsze leczenie		
	Monoterapia N=52	Terapia wspomagająca N=9	Łącznie N=61
Płeć męska (n, %)	35 (67,3%)	3 (33,3%)	38 (62,3%)
Wiek (średnia, SD [lata])	44,4 ± 1 9,7	53,7 ± 14,3	45,7 ± 19,2
Wiek rozpoznania choroby (średnia, SD [lata])	35,1 ± 19,9	33,9 ± 26,0	34,9 ± 20,7
Padaczka symptomatyczna lub wtórna (n, %)	19 (36,5%)	4 (44,4%)	23 (37,7%)
Padaczka kryptogenna (n,%)	30 (57,7%)	5 (55,6%)	35 (57,4%)
Padaczka o nieznannej etiologii	3 (5,8%)	0 (0,05%)	3 (4,9%)
Napady padaczkowe częściowe proste	14 (26,9%)	3 (33,3)	17 (27,9%)
Napady padaczkowe częściowe złożone	11 (21,2%)	3 (33,3)	14 (22,9%)
Napady padaczkowe częściowe, wtórnie uogólnione	4 (7,7%)	0 (0,0%)	4 (6,6%)
Napady padaczkowe uogólnione	21 (40,4%)	2 (22,2)	23 (37,7%)
Napady padaczkowe niesklasyfikowane	2 (3,8%)	1 (11,2)	3 (4,9%)
Wcześniejsze leczenie			
ogólnie, w tym:	22 (42,3%)	9 (100%)	31 (50,8%)
- karbamazepina	13 (59,1%)	6 (66,6%)	19 (61,3%)
- dyantoina	1 (4,5%)	2 (22,2%)	3 (9,7%)
- fenobarbital	4 (18,2%)	0 (0,0%)	4 (12,9%)
- walproinian sodu	4 (18,2%)	1 (11,1%)	5 (16,1%)

Tabela 61. Charakterystyka populacji włączonej do badania Van Parys i wsp., 1994 [22].

Cecha	Grupa badana (okskarbazepina) N=260
Płeć męska (n)	145
Płeć żeńska (n)	115
Wiek (mediana, zakres [lata])	29 (3-80)
Dzieci [<15 lat] (n)	31
Dorośli [15-64 lat] (n)	224
Starsi [>64 lat] (n)	5

14.4. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (ang. *Critical Appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w tych badaniach



Wiek, w którym rozpoczęły się napady padaczkowe (mediana, zakres)	8 (2 tygodnie – 68 lat)
Czas trwania choroby (mediana, zakres [lata])	21 (1-67)
Liczba napadów padaczkowych (mediana, zakres)	10 na miesiąc (1/2 na miesiąc – codziennie)

Tabela 62. Charakterystyka populacji włączonej do badania Friis i wsp., 1993 [23].

Cecha	Grupa badana (okskarbazepina) N=947
Płeć męska (%)	52%
Płeć żeńska (%)	48%
Wiek (zakres [lata])	2-90
Dzieci [<15 lat] (n)	67
Dorośli [15-64 lat] (n)	781
Starsi [>64 lat] (n)	99
Napady padaczkowe częściowe złożone, z lub bez napadów wtórnie uogólnionych (%)	62%
Napady padaczkowe częściowe proste, z lub bez napadów wtórnie uogólnionych (%)	13%
Napady padaczkowe pierwotnie uogólnione (%)	13%
Inne rodzaje napadów padaczkowych (%)	12%

Tabela 63. Charakterystyka populacji włączonej do badania Seneviratne i wsp., 2008 [24].

Cecha	Grupa badana (okskarbazepina) N=98
Płeć męska/ płeć żeńska (n)	49/49
Wiek (średnia [lata])	41,8
Monoterapia okskarbazepiną (n, %)	14 (14,3%)
Leczenie okskarbazepiną w ramach terapii <i>add-on</i> (n, %)	84 (85,7%)
Czas trwania monoterapii (średnia, SD [miesiące])	15,71 ± 8,19
Czas trwania terapii <i>add-on</i> (średnia, SD [miesiące])	13,11 ± 8,49
Średnia stosowana dawka okskarbazepiną [mg/dobę]	947 ± 492

Tabela 64. Charakterystyka populacji włączonej do badania Mazza i wsp., 2007 [25].

Cecha	Grupa badana (okskarbazepina) N=40	Grupa kontrolna (okskarbazepina +AED) N=40
	Płeć męska/ płeć żeńska (n)	15/25
Wiek (średnia, SD [lata])	37,5 ± 14,8	39,2 ± 13,3
Napady padaczkowe częściowe złożone (n)	31	20
Napady padaczkowe częściowe z towarzyszącymi napadami wtórnie uogólnionymi (n)	9	10 (dodatkowo; n=10, napady złożone wtórnie uogólnione)
Liczba napadów padaczkowych/ miesiąc (średnia, SD)		
- w czasie ≥2 tygodni od ustalenia optymalnej dawki okskarbazepiny (T1)	8,5 ± 18,6	4,6 ± 7,6
- w czasie 3 miesięcy od momentu T1	4,2 ± 6,6	3,5 ± 4,5

Tabela 65. Charakterystyka populacji włączonej do badania Bertsche i wsp., 2014 [26].

Cecha	Grupa badana (okskarbazepina) N=34	Grupa kontrolna (lewetyracetam) N=61	Grupa kontrolna (walproinian) N=49
Wiek (mediana, zakres [lata])	9,3 (5,3-14,1)	6,9 (3,5-12,1)	5,4 (1,2-10,3)
Płeć męska (n, %)	24 (71%)	35 (57%)	31 (63%)
Płeć żeńska (n, %)	10 (29%)	26 (43%)	18 (37%)
Maksymalna dawka leku (mediana, zakres [mg/kg/dobę])	26,2 (10,7-71,0)	45,0 (27,1-108,0)	23,1 (5,1-47,2)
Napady padaczkowe ogniskowe (n, %)	34 (100%)	42 (69%)	30 (61%)
Napady padaczkowe uogólnione (n, %)	0 (100%)	19 (31%)	19 (39%)

Tabela 66. Charakterystyka populacji włączonej do badania Arif i wsp., 2010 [28].

Cecha	Grupa badana (okskarbazepina) N=52	Grupa kontrolna (karbamazepina) N=119	Grupa kontrolna (walproinian) N=71	Grupa kontrolna (lewetyracetam) N=155
Wiek (średnia, SD [lata])	65 ± 8,1	65 ± 8,2	67 ± 10,4	66 ± 10,1
Napady padaczkowe częściowe (ogniskowe) (%)	92%	87%	51%	82%
Napady padaczkowe pierwotnie uogólnione (%)	4%	8%	41%	14%

14.4. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (ang. *Critical Appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w tych badaniach



Tabela 67. Charakterystyka populacji włączonej do badania Dam i wsp., 1989 [31].

Cecha	Grupa badana (okskarbazepina) N=94	Grupa kontrolna (karbamazepina) N=100
Wiek (mediana, zakres [lata])	32, 5 (14-63)	33 (15-63)
Płeć męska/ płeć żeńska (n)	45/49	51/49
Waga (średnia, SD [kg])	67 ± 13	68 ± 13
Napady padaczkowe o znanej etiologii (n, %)	22 (23%)	17 (17%)
Napady padaczkowe o nieznannej etiologii (n, %)	72 (77%)	83 (83%)

Tabela 68. Charakterystyka populacji włączonej do badania Reinikainen i wsp., 1987 [32].

Cecha	Grupa badana (okskarbazepina) N=17	Grupa kontrolna (karbamazepina) N=19
Wiek (średnia; mężczyźni/ kobiety [lata])	40/ 38	
Płeć męska/ płeć żeńska (n)	21/ 19	
Napady padaczkowe częściowe proste lub złożone (n)	1	3
Napady padaczkowe częściowe wtórnie uogólnione (n)	4	7
Napady padaczkowe pierwotnie uogólnione, toniczno-kloniczne (n)	6	4
Napady padaczkowe mieszane	5	4
Napady padaczkowe niesklasyfikowane	1	1
Etiologia padaczki znana – organiczna (n)	22	
Etiologia padaczki nieznaną (n)	18	
Czas trwania choroby (średnia, zakres [lata])	12 (2-40)	
Czas trwania monoterapii fenytoiną (średnia, zakres [lata])	8 (2-20)	
Przyczyny zmiany monoterapii (z fenytoiny na okskarbazepinę lub karbamazepinę)		
Nieodpowiednia kontrola napadów (n)	14	
Działania niepożądane (n)	21	
Nieodpowiednia kontrola napadów + działania niepożądane (n)	5	

Tabela 69. Charakterystyka populacji włączonej do badania Christe i wsp., 1997 [33].

Cecha	Grupa badana (okskarbazepina) N=128	Grupa kontrolna (walproinian sodu) N=121
Wiek (średnia, zakres [lata])	32,45 (15-65)	32,47 (15-64)
Płeć męska/ płeć żeńska (n)	60/68	67/54

Okskarbazepina (Oxepilax®) w leczeniu napadów padaczkowych częściowych z towarzyszącymi lub nie – wtórnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi u dorosłych i dzieci w wieku 6 lat i starszych. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Waga (średnia, zakres [kg])	69,9 (42-119)	70,2 (44-115)
Napady padaczkowe częściowe, z lub bez napadów wtórnie uogólnionych (n,%)	76 (59,4%)	78 (64,5%)
Napady padaczkowe uogólnione (n, %)	52 (40,6%)	43 (35,5%)

Tabela 70. Charakterystyka populacji włączonej do badania Sachdeo i wsp., 2001 [34].

Cecha	Grupa badana (okskarbazepina 300 mg) N=45	Grupa badana (okskarbazepina 2400mg) N=49
Płeć męska (n, %)	24 (53%)	22 (45%)
Płeć żeńska (n, %)	21 (47%)	27 (55%)
Wiek (średnia, zakres [lata])	34,6 (18-53)	35,6 (12-65)
Rasa biała (n, %)	39 (87%)	42 (86%)
Rasa inna (n, %)	6 (13%)	7 (14%)
Waga (średnia, zakres [kg])	75,2 (41-114)	76,5 (46-152)
Typ napadów padaczkowych		
Napady padaczkowe częściowe proste (n, %)	17 (38%)	26 (53%)
Napady padaczkowe częściowe złożone (n, %)	39 (87%)	43 (88%)
Napady padaczkowe częściowe wtórnie uogólnione (n, %)	32 (71%)	31 (63%)
Ilość napadów drgawkowych/ 28 dni w trakcie otwartej fazy wstępnej (zakres)		
Napady padaczkowe częściowe	5,5 (0-71,5)	6,5 (0-59,5)
Napady padaczkowe wtórnie uogólnione	0 (0-9)	0 (0-15,5)

Tabela 71. Charakterystyka populacji włączonej do badania Albani i wsp., 2004 [35].

Cecha	Grupa badana (okskarbazepina; ang. <i>overnight switch</i>) N=140	Grupa badana (okskarbazepina; ang. <i>progressive switch</i>) N=146
Płeć męska (%)	57,1%	41,1%
Płeć żeńska (%)	42,9%	58,9%
Wiek (średnia, zakres [lata])	44,0 (17-82)	42,1 (16-84)
Liczba napadów padaczkowych/ miesiąc	3,1	2,6
Równoczesne stosowanie preparatów innych niż leki przeciwpadaczkowe (n, %)	43 (30,7%)	44 (30,1%)
Przyczyny zaprzestania terapii karbamazepiną		
Nieodpowiednia kontrola napadów padaczkowych (n, %)	73 (52,1%)	70 (47,9%)
Nieodpowiednia tolerancja leczenia (n, %)	89 (63,6%)	98 (67,1%)
Konieczność stosowania leków wchodzących w interakcję z karbamazepiną (n, %)	5 (3,6%)	4 (2,7%)

14.4. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (ang. *Critical Appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w tych badaniach



Wcześniejsze leczenie		
Tegretol (n, %)	55 (39,6%)	60 (41,1%)
Tegretol CR (n, %)	84 (60,0%)	86 (58,9%)

Tabela 72. Charakterystyka populacji włączonej do badania Buggy i wsp., 2010 [37].

Cecha	Grupa badana (okskarbazepina) N=2243
Płeć męska (n, %)	1038 (46,3%)
Płeć żeńska (n, %)	1199 (53,4%)
Wiek (średnia, SD, zakres [lata])	40,4 ±18,8 (2-99)
Pacjenci w wieku >65 lat (n)	193
Wskazanie do stosowania okskarbazepiny: padaczka	1111 (49,5%)
Wskazanie do stosowania okskarbazepiny: konwulsje	209 (9,3%)

Tabela 73. Charakterystyka populacji włączonej do badania Bourgeois i wsp., 2005 [38].

Cecha	Grupa badana (okskarbazepina; program badań klinicznych) N=572	Grupa badana (okskarbazepina; program rozszerzonego dostępu) N=487
Wiek (mediana, zakres [lata])	11 (2-16)	9 (1-16)
Pacjenci w wieku <8 lat (n, %)	141 (25%)	211 (43%)
Pacjenci w wieku 8-16 lat (n, %)	431 (75%)	276 (57%)
Płeć męska (n, %)	305 (53%)	245 (50%)
Płeć żeńska (n, %)	267 (47%)	220 (45%)
Płeć – nieokreślono (n, %)	-	22 (5%)
Rasa kaukaska (n, %)	347 (60%)	-
Rasa czarna (n, %)	26 (5%)	-
Rasy inne (n, %)	28 (5%)	-
Rasa – nieokreślono (n, %)	171 (30%)	487 (100%)
Brak wcześniejszego leczenia (n, %)	152 (27%)	251 (52%)
Wcześniejsze leczenie przeciwpadaczkowe (n, %)	420 (73%)	236 (48%)

Okskarbazepina (Oxepilax®) w leczeniu napadów padaczkowych częściowych z towarzyszącymi lub nie – wtórnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi u dorosłych i dzieci w wieku 6 lat i starszych. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Tabela 74. Charakterystyka populacji włączonej do badania Kutluay i wsp., 2003 [39].

Cecha	Grupa badana (okskarbazepina; pacjenci starsi – wiek ≥65 lat) N=52	Grupa badana (okskarbazepina; pacjenci dorośli – wiek: 18-64 lat) N=1574
Wiek (średnia, zakres [lata])	73,2 (65–88)	34,8 (18–64)
Wiek (mediana [lata])	72	33
Płeć męska (n)	21	784
Płeć żeńska (n)	31	790
Okres leczenia okskarbazepiną (długość ekspozycji na lek) (średnia, zakres [dni])	236 (3-1506)	340 (1-2086)
Dobowa dawka okskarbazepiny (średnia, zakres [mg])	874 (600-3000)	1540 (150-5400)
Równoczesne stosowanie jakichkolwiek innych leków (n, %)	48 (92,3%)	-
Równoczesne stosowanie leków innych niż przeciwpadaczkowe (n)	48 (92,3%)	-
Równoczesne stosowanie innych leków przeciwpadaczkowych (n, %)	8 (15%)	-

Tabela 75. Charakterystyka populacji włączonej do badania Ortenzi i wsp., 2008 [40].

Cecha	Grupa badana (okskarbazepina) N=414
Płeć męska (n)	203
Płeć żeńska (n)	211
Wiek (średnia, SD, zakres [lata])	42,32 ± 17,01 (10-85)
Czas trwania choroby (średnia, SD [lata])	24,7 ± 10,6
Padaczka częściowa (n, %)	406 (98,0%)
Padaczka częściowa symptomatyczna (n, %)	210 (51,7%)
Padaczka częściowa kryptogeniczna (n, %)	194 (47,8%)
Padaczka częściowa idiopatyczna (n, %)	2 (0,5%)
Syndrom Lennox-Gastaut (n, %)	8 (2,0%)
Monoterapia okskarbazepiną (n)	198
Okskarbazepina + inny lek przeciwpadaczkowy (n)	216
Wcześniejsza terapia za pomocą więcej niż jednego leku przeciwpadaczkowego (średnia, SD, zakres [liczba leków])	1,68 ± 0,76 (1-5)

14.4. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (ang. *Critical Appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w tych badaniach



Tabela 76. Charakterystyka populacji włączonej do badania Chung i wsp., 2007 [41].

Cecha (odnosi się do łącznej liczby analizowanych pacjentów, n=479)	Grupa badana (okskarbazepina) N=97	Grupa kontrolna (lewetyracetam) N=196
Wiek (średnia, zakres [lata])	38,5 (17-89)	
Padaczka częściowa (n, %)	662 (80,0%)	
Padaczka uogólniona, idiopatyczna (n, %)	99 (12,0%)	
Padaczka uogólniona, symptomatyczna (n, %)	67 (8,0%)	

Tabela 77. Charakterystyka populacji włączonej do badania Cansu i wsp., 2012 [42].

Cecha	Grupa badana (okskarbazepina) N=36	Grupa kontrolna (walproinian) N=40
Wiek (średnia, SD [lata])	8,1 ± 4,0	10,0 ± 4,2
Płeć męska (n)	18	18
Płeć żeńska (n)	18	22
Padaczka częściowa idiopatyczna (n)	36	24
Padaczka pierwotnie uogólniona (n)	-	16

Tabela 78. Charakterystyka populacji włączonej do badania Rättyä i wsp., 1999 [43].

Cecha	Grupa badana (okskarbazepina) N=18	Grupa badana (karbamazepina) N=19	Grupa badana (walproinian) N=40
Wiek (średnia, zakres [lata])	12,7 (8,5-17,1)	12,7 (8,4-18,9)	12,5 (8,4-18,5)
Wiek, w którym rozpoczęły się napady padaczkowe (średnia, zakres [lata])	8,5 (1,7-14,4)	6,5 (0,6-15,0)	8,0 (0,5-15,0)
Okres leczenia (średnia, zakres [lata])	1,9 (0,9-3,6)	4,1 (0,3-12,8)	2,8 (0,8-8,0)
Padaczka pierwotnie uogólniona (n)	2	0	23
Padaczka częściowa (n)	9	8	10
Padaczka częściowa wtórnie uogólniona (n)	7	11	7

Tabela 79. Charakterystyka populacji włączonej do badania Babacan i wsp., 2012 [44].

Cecha	Grupa badana (okskarbazepina) N=44	Grupa kontrolna (brak interwencji) N=33
Wiek (średnia, SD [lata])	9,65 ± 3,04	10,24 ± 2,860
Płeć męska (n, %)	22 (50%)	17 (51%)
Płeć żeńska (n, %)	22 (50%)	16 (49%)

Okskarbazepina (Oxepilax®) w leczeniu napadów padaczkowych częściowych z towarzyszącymi lub nie – wtórnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi u dorosłych i dzieci w wieku 6 lat i starszych. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Okres leczenia (średnia, zakres [miesiące])	16 (12-23)	-
---	------------	---

Tabela 80. Charakterystyka populacji włączonej do badania Yilmaz i wsp., 2014 [45].

Cecha	Grupa badana (okskarbazepina) N=14	Grupa kontrolna (karbamazepina) N=36	Grupa kontrolna (walproinian) N=129	Grupa kontrolna (lewetyracetam) N=11
Wiek, w którym rozpoznano chorobę (średnia, SD [lata])	5,5 ± 3,4	8,55 ± 4,10	6,50 ± 4,19	8,81 ± 3,78
Płeć męska (n, %)	8 (57,1%)	18 (50,0%)	76 (58,9%)	4 (36,4%)
Płeć żeńska (n, %)	6 (42,9%)	18 (50,0%)	53 (41,1%)	7 (63,6%)
Napady padaczkowe częściowe (%)	7 (50,0%)	17 (47,2%)	40 (31,0%)	7 (63,6%)
Napady padaczkowe uogólnione (%)	7 (50,0%)	18 (50,0%)	89 (69,0%)	4 (36,4%)
Napady padaczkowe nieznanego typu	-	1 (2,8%)	-	-

Tabela 81. Charakterystyka populacji włączonej do badania Koo i wsp., 2014 [46].

Cecha	Grupa badana (okskarbazepina) N=41
Wiek (średnia, SD, zakres [lata])	28,2 ± 8,4 (18-52)
Płeć męska (n, %)	22 (53,7%)
Padaczka częściowa (n, %)	28 (68,3%)
Padaczka częściowa bez napadów wtórnie uogólnionych (n, %)	16 (39,0%)
Padaczka częściowa z napadami wtórnie uogólnionymi (n, %)	12 (29,3%)
Padaczka pierwotnie uogólniona (n, %)	13 (31,7%)
Wyjściowa częstość napadów padaczkowych (średnia, SD [liczba/ miesiąc])	4,9 ± 9,1 (mediana 2,4)

Tabela 82. Charakterystyka populacji włączonej do badania Lin i wsp., 2010 [47].

Cecha	Grupa badana (okskarbazepina) N=73
Płeć męska/ płeć żeńska (n, %)	34 (46,6%) / 39 (53,4%)
Wiek (średnia, SD [lata])	38,8 ± 15,6
Wiek, w którym rozpoczęły się napady padaczkowe (średnia, SD [lata])	25,5 ± 20,1
Padaczka częściowa (n, %)	66 (90,4%)
Padaczka pierwotnie uogólniona (n, %)	7 (9,6%)
Okskarbazepina w monoterapii (n, %)	25 (34,2%)
Okskarbazepina w terapii skojarzonej (n, %)	48 (65,6%)

14.4. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (ang. *Critical Appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w tych badaniach



Schorzenia współistniejące (n)	
cukrzyca	2
nadciśnienie	8
choroby sercowo-naczyniowe	12
guzy mózgu	4

Tabela 83. Charakterystyka populacji włączonej do badania Luef i wsp., 2009 [48].

Cecha	Grupa badana (okskarbazepina) N=673
Wiek (średnia [lata])	42,5
Płeć męska (%)	100%
Padaczka częściowa symptomatyczna (n, %)	318 (47,2%)
Padaczka częściowa kryptogeniczna (n, %)	89 (13,2%)
Czas od rozpoznania padaczki do wzięcia udziału w badaniu (średnia, SD [lata])	8,6 ± 10,8
Monoterapia okskarbazepiną I rzutu (n)	207
Monoterapia okskarbazepiną II rzutu po monoterapii innym AED (n)	452
Monoterapia okskarbazepiną II po terapii <i>add-on</i> z okskarbazepiną (n)	14

14.5. BADANIA NIEOPUBLIKOWANE

W wyniku przeszukiwania strony internetowej rejestru badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov) odnaleziono 2 badania nieopublikowane (zakończone, ale wyniki których nie zostały jeszcze opublikowane) dotyczące:

- oceny efektów klinicznych stosowania okskarbazepiny w bezpośrednim porównaniu do lewetyracetamu u chorych z nowo zdiagnozowaną padaczką częściową (badanie RCT) [49];
- oceny stosowania okskarbazepiny w bezpośrednim porównaniu do lewetyracetamu w odniesieniu do wpływu terapii na funkcje poznawcze u pacjentów pediatrycznych z rozpoznaniem częściowej padaczki ogniskowej (badanie RCT) [50].

Badania te wydają się stanowić istotny punkt odniesienia dla przyszłej oceny klinicznej produktu leczniczego zawierającego okskarbazepinę w leczeniu napadów padaczkowych częściowych w bezpośrednim porównaniu z lewetyracetamem, w związku z powyższym ich charakterystyka i metody przeprowadzenia zostały szczegółowo opisane w tabeli poniżej.

Tabela 84. Charakterystyka nieopublikowanych badań klinicznych dotyczących zastosowania okskarbazepiny w leczeniu napadów padaczkowych częściowych.

Ref.	Identyfikator/ Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
[49]	<p><u>Identyfikator badania:</u> NCT01498822.</p> <p><u>Oficjalny tytuł badania:</u> A Multi-Center, Open-label, Randomized Study to Evaluate the Long Term Effectiveness of Levetiracetam as Monotherapy in Comparison With Oxcarbazepine in Subjects With Newly or Recently Diagnosed Partial Epilepsy.</p> <p><u>Sponsor badania:</u> UCB Korea Co. Ltd.</p>	<p>Badanie interwencyjne, randomizowane, z równoległą grupą kontrolną, bez zamaskowania.</p> <p>Końcowa klasyfikacja: badanie oceniające skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo terapii.</p> <p>Cel: leczenie.</p>	<p>Badanie zostało zakończone (październik 2014)</p>	<p>- wiek od 16 do 80 lat,</p> <p>- nowo lub niedawno rozpoznana padaczka częściowa (zgodnie z klasyfikacją ILEA)</p> <p>- występowanie co najmniej 2 nieprovokowanych napadów padaczkowych w odstępie czasu wynoszącym minimum 48 godzin w okresie 12 miesięcy przed randomizacją, z czego 1 napad drgawkowy mający miejsce w czasie ostatnich 6 miesięcy przed randomizacją,</p>	353	<p><u>grupa badana:</u> okskarbazepina w dawce początkowej 150 mg lub 300 mg/dobę (900-2400 mg/dobę).</p> <p><u>grupa kontrolna:</u> lewetyracetam w dawce początkowej 250 lub 500 mg/dobę (1000-3000</p>	<p>czerwiec 2011/ lipiec 2014.</p>

Ref.	Identyfikator/ Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
				<ul style="list-style-type: none"> - udokumentowany wynik badania EEG oraz badania MRI lub CT mózgu wykonanych w czasie ostatniego roku przed włączeniem do badania, - brak stosowania innych leków przeciwpadaczkowych w czasie ostatnich 6 miesięcy przed włączeniem do badania. 		<p>mg/dobę).</p> <p>Okres leczenia: 48 tygodni.</p>	
[50]	<p><u>Identyfikator badania:</u> NCT01891890.</p> <p><u>Oficjalny tytuł badania:</u> Cognitive AED Outcomes in Pediatric Localization Related Epilepsy (COPE).</p> <p><u>Sponsor badania:</u> Emory University.</p>	<p>Badanie interwencyjne, randomizowane, z równoległą grupą kontrolną, z pojedynczym zamaskowaniem.</p> <p>Końcowa klasyfikacja: badanie oceniające wpływ terapii na funkcje poznawcze.</p> <p>Cel: leczenie.</p>	<p>Trwa rekrutacja pacjentów (maj 2015)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - wiek od 6 do 12 lat, - rozpoznanie padaczki częściowej, ogniskowej z lub bez wtórnych napadów uogólnionych (zgodnie z klasyfikacją ILEA) - brak wcześniejszego leczenia za pomocą AED (za wyjątkiem benzodiazepin). 	<p>300</p>	<p><u>grupa badana:</u> okskarbazepina w dawce 25 mg/kg w postaci tabletek lub zawiesiny doustnej (w dawce podzielonej 2xdobę)</p> <p><u>grupa kontrolna:</u> lewetyracetam w dawce 30 mg/kg w postaci tabletek lub zawiesiny doustnej (w dawce podzielonej 2xdobę)</p> <p>Okres leczenia: 6 miesięcy.</p>	<p>sierpień 2013/ lipiec 2015.</p>

14.6. ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI

W wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano:

- 8 prospektywnych badań klinicznych bez grupy kontrolnej dotyczących zastosowania okskarbazepiny w monoterapii I rzutu u pacjentów z nowo zdiagnozowaną padaczką [10], [11], [12], [13], [14], [15], [16], [17];
- 1 prospektywne badanie bez grupy kontrolnej dotyczące zastosowania okskarbazepiny w monoterapii II rzutu (po zmianie z wcześniejszej monoterapii innym lekiem przeciwpadaczkowym) [18]-[19];
- 5 retrospektywnych badań klinicznych bez grupy kontrolnej [20], [21], [22], [23], [24] dotyczących zastosowania okskarbazepiny w monoterapii I rzutu lub w terapii II rzutu (po zmianie z wcześniejszej monoterapii innym lekiem przeciwpadaczkowym);
- 1 prospektywne badanie kliniczne z kohortą kontrolną dotyczące zastosowania okskarbazepiny w ramach terapii wspomagającej (ang. *add-on*) tj. dołączonej do stosowanego dotychczas innego leku przeciwpadaczkowego [25],
- 2 retrospektywne badania kohortowe oceniające częstość niepowodzenia monoterapii I rzutu okskarbazepiną, lewetyracetamem lub walproinianem w populacji pediatrycznej [26], [27];
- 1 retrospektywne badanie kohortowe dotyczące oceny efektów klinicznych okskarbazepiny, karbamazepiny, lewetyracetamu lub walproinianu w populacji pacjentów starszych [28].

W tabeli poniżej omówiono najważniejsze wyniki i wnioski wynikające z ww. badań klinicznych o niższej wiarygodności. W tabeli nie opisano zidentyfikowanych badań o niższej wiarygodności, które zostały uwzględnione w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa stosowania okskarbazepiny. Podsumowanie wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności z zakresu efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) okskarbazepiny stosowanej w analizowanym wskazaniu zostało przedstawione w rozdziale 6.2. niniejszego opracowania, natomiast wyniki badań o niższej wiarygodności dotyczące tylko oceny bezpieczeństwa stosowania okskarbazepiny zostały omówione w rozdziale 7.2. niniejszego opracowania.

Tabela 85. Analiza wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności dotyczących oceny skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa okskarbazepiny stosowanej w leczeniu napadów padaczkowych częściowych.

<i>Ocena skuteczności klinicznej/ profilu bezpieczeństwa</i>	Wnioski
Badania prospektywne bez grupy kontrolnej; monoterapia I rzutu w nowo rozpoznanej padaczce	
Dogan i wsp., 2008 [10]	
<p>Celem badania była ocena efektywności klinicznej, tolerancji oraz możliwych działań niepożądanych związanych z monoterapią okskarbazepiną u osób dorosłych oraz starszych z nowo zdiagnozowaną padaczką częściową. Wyniki były klasyfikowane ze względu na wiek pacjentów oraz etiologię choroby. Remisję choroby definiowano jako brak napadów padaczkowych przez co najmniej 1 rok.</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p>W grupie 147 przebadanych pacjentów prowadzono obserwację przez średnio 18 miesięcy (14-36 miesięcy). Ogółem, 92 pacjentów (62,6%) pozostawało wolnych od napadów padaczkowych przez okres co najmniej 12 miesięcy, a 55 pacjentów (37,4%) nie odpowiedziało na zastosowane leczenie, pomimo przyjmowania najwyższej możliwej dawki okskarbazepiny.</p> <p>W badaniu wykazano istotne różnice w odpowiedzi na leczenie u pacjentów z padaczką kryptogenną (75% remisji) oraz u pacjentów z padaczką symptomatyczną (51,9% remisji), ($p=0,004$), przy czym wśród pacjentów z padaczką symptomatyczną zdecydowanie gorsze wyniki osiągnęli pacjenci z guzami mózgu (36,7% remisji). Analiza wyników klasyfikowanych ze względu na wiek pacjentów wykazała, że leczenie było skuteczniejsze w grupie osób starszych – 14 pacjentów spośród nich (73,6%) pozostawało bez napadów padaczkowych przez co najmniej rok, przy czym remisję osiągnięto stosując niskie lub średnie dawki okskarbazepiny (około 900 mg dziennie).</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>Łącznie 13 pacjentów (8,8%) zrezygnowało z terapii okskarbazepiną na skutek wystąpienia działań niepożądanych. Do działań niepożądanych związanych z terapią należały: zespół Stevensa-Johnsona ($n=2$, 1,4%), zmęczenie i senność ($n=2$, 1,4%), zawroty głowy, nudności i wymioty przy badaniach laboratoryjnych nie wykraczających poza normę ($n=2$, 1,4%), zawroty głowy, nudności i wymioty przy obniżonym poziomie sodu w surowicy ($Na<130$ mEq/L; $n=5$, 3,4%), lub podwyższonym poziomie c-glutamylotransferazy w surowicy ($GGT>200$mg/Dl; $n=1$, 0,7%). W grupie osób starszych okskarbazepina charakteryzowała się wysokim profilem bezpieczeństwa – tylko u 1 osoby odnotowano łagodnie przebiegającą hiponatremię, która nie wymagała przerwania terapii.</p>	<p>Wyniki badania sugerują, że monoterapia okskarbazepiną może być traktowana jako skuteczna opcja terapeutyczna w leczeniu pierwszego rzutu nowo zdiagnozowanej padaczki częściowej u osób dorosłych oraz starszych.</p> <p>Terapia okskarbazepiną cechuje się niską skutecznością w leczeniu padaczki u pacjentów z guzami mózgu.</p>
Kim i wsp., 2014 [11]	
<p>Celem badania była ocena wpływu terapii okskarbazepiną na zaburzenia funkcji poznawczych i psychospołecznych u pacjentów leczonych z powodu nowo zdiagnozowanej padaczki częściowej.</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p>Ocenę funkcji poznawczych oraz psychospołecznych przeprowadzono przed rozpoczęciem terapii okskarbazepiną oraz 6-12 miesięcy po leczeniu w grupie 52 pacjentów nie leczonych wcześniej tym lekiem (25 kobiet i 27 mężczyzn, średni wiek: 31,1 lat, SD=12,1). Początkowo w badaniu uczestniczyło 99 osób, jednak tylko 52 z nich je ukończyło – pozostali opuścili próbę z powodu niedostatecznego efektu terapeutycznego ($n=31$) lub zostali wykluczeni z powodu braku wypełnienia 1 lub więcej testów oceniających stopień funkcji poznawczych i psychospołecznych.</p> <p>Funkcje poznawcze pacjentów oceniano przy pomocy narzędzi zatwierdzonych do tego celu, m.in. według skali inteligencji Wechslera. Ocenie poddano również nastrój, stopień odczuwanego niepokoju oraz niepełnosprawności umysłowej, a także poziom jakości życia pacjentów przed i po terapii okskarbazepiną. Przy analizie wyników wzięto poprawkę na czynniki takie jak: płeć, wiek, stopień kontroli napadów padaczkowych czy też czas trwania padaczki. Średni czas obserwacji pacjentów wynosił 231,8 dni (182-348), a średnia dawka okskarbazepiny - 693,8 mg (SD=208,9).</p>	<p>Wyniki badania sugerują, że okskarbazepina może być stosowana w leczeniu nowych przypadków padaczki częściowej bez negatywnego wpływu na funkcje poznawcze i psychospołeczne pacjentów.</p> <p>Prezentowane badanie posiada jednak kilka ograniczeń – nie jest to badanie RCT, a ponadto średnia wieku pacjentów jest niska (31</p>

<p style="text-align: center;">PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>Przeprowadzone doświadczenie wykazało, że okskarbazepina nie wywołuje żadnych działań niepożądanych związanych z funkcjami poznawczymi, jak również nie powoduje zaburzeń psychospołecznych u pacjentów, którzy ją stosują.</p>	<p>lat), co może oznaczać, że próba badana nie jest próbą reprezentatywna dla całej populacji osób z padaczką częściową, dlatego należy zachować ostrożność przy interpretacji wyników doświadczenia.</p>
<p>Pauletto i wsp., 2006 [12]</p>	
<p>Celem badania była ocena skuteczności oraz tolerancji okskarbazepiny, stosowanej jako monoterapia lub terapia wspomagająca, u osób dorosłych z nowo zdiagnozowaną lub lekooporną (wyniki nieopisane) padaczką częściową.</p> <p style="text-align: center;">SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p>Obserwacje prowadzono przez okres 12 miesięcy na grupie 202 pacjentów w wieku od 17 do 83 lat. Badanie ukończyło 160 osób. Średni okres terapii wynosił 10 miesięcy. Najwyższą skuteczność w redukowaniu miesięcznej częstości występowania napadów padaczkowych odnotowano w grupie osób z nowo zdiagnozowaną padaczką przyjmujących okskarbazepinę jako monoterapię – blisko 3 na 4 pacjentów pozostawało bez napadów padaczkowych w okresie obserwacji. Efektywność okskarbazepiny była wyższa, kiedy terapię kontynuowano przez okres dłuższy niż 6 miesięcy – różnice wyników w porównaniu z pacjentami leczonymi krócej niż pół roku były istotne statystycznie ($p < 0,0001$). Nie wykazano istotnych różnic dla grup pacjentów różniących się typem drgawek lub rodzajem zespołu padaczkowego. Pozytywne efekty kliniczne terapii okskarbazepiną były uzyskiwane przy niskich i średnich dawkach terapeutycznych (około 1200 mg dziennie).</p> <p style="text-align: center;">PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>U 33 pacjentów (16,3%) odnotowano działania niepożądane związane z terapią okskarbazepiną. Większość z nich dotyczyła zaburzeń działania ośrodkowego układu nerwowego, a do najczęściej obserwowanych należały: sedacja (uspokojenie polekowe) ($n=12$, 5,9%), senność ($n=7$, 3,5%), zawroty głowy ($n=5$, 2,5%), oraz ataksja ($n=4$, 2,0%). Innymi, rzadko odnotowywanymi działaniami niepożądanymi były: hiponatremia ($n=3$, 1,5%), astenia, bóle głowy i nudności lub wysypka skórna (dla wszystkich $n=2$, 1,0%) oraz wymioty, zaparcia lub zwiększenie aktywności aminotransferaz (dla wszystkich $n=1$, 0,5%).</p>	<p>Wyniki opisanego badania prowadzą do stwierdzenia, że okskarbazepina jest efektywnym i dobrze tolerowanym lekiem w terapii osób z padaczką częściową, a jej skuteczność nie zależy od typu napadów padaczkowych ani trybu stosowania (monoterapia lub terapia wspomagająca).</p>
<p>Serdaroglu i wsp., 2003 [13]</p>	
<p>Celem badania była ocena skuteczności i profilu bezpieczeństwa okskarbazepiny stosowanej jako monoterapia u dzieci z padaczką częściową i padaczką uogólnioną (wyniki nieopisane).</p> <p style="text-align: center;">SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p>Do badania włączono dzieci w wieku co najmniej 4 lat (średni wiek $11,9 \pm 3,4$ lat) z nowo zdiagnozowaną padaczką, które nie przyjmowały wcześniej żadnych innych leków przeciwpadaczkowych. W sumie w badaniu uczestniczyło 42 dzieci (19 dziewczynek i 23 chłopców), z czego padaczkę częściową zdiagnozowano u 17 z nich (napad częściowy prosty: $n=4$, napad częściowy złożony: $n=12$, napad częściowy wtórnie uogólniony: $n=1$). Początkowa dawka okskarbazepiny wynosiła 10 mg/kg/dzień, po czym została ona zwiększona do 20 mg/kg/dzień oraz 30 mg/kg/dzień, odpowiednio w drugim i trzecim tygodniu terapii. W przypadku niedostatecznej kontroli napadów padaczkowych dawkę zwiększano do 45 mg/kg/dzień.</p> <p>Po 3 miesiącach 64,7% pacjentów z padaczką częściową wykazywało całkowitą remisję choroby (brak napadów padaczkowych), a u 29,4% odpowiedź na leczenie była częściowa. Po 6 miesiącach całkowity brak napadów wykazywało 81,2% pacjentów, częściową odpowiedź na leczenie – 12,5% pacjentów, natomiast jeden pacjent (2,5%) przestał odpowiadać na leczenie. Ponadto, jeden z pacjentów w grupie z padaczką częściową zrezygnował z udziału w badaniu z uwagi na działania niepożądane.</p> <p style="text-align: center;">PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p>	<p>Według autorów opracowania, okskarbazepina jest wysoce skutecznym a także bezpiecznym lekiem, stosowanym w terapii padaczki częściowej lub uogólnionej u dzieci.</p>

<p>Podczas terapii prowadzono pomiary stężenia elektrolitów w surowicy osób przyjmujących okskarbazepinę - u żadnego z pacjentów nie odnotowano hiponatremii. Poziom cholesterolu oraz lipoprotein niskiej gęstości pozostawał w normie w trakcie leczenia okskarbazepiną, jednak znacząco podwyższył się w czasie 6 miesięcy po terapii. Do tolerowalnych działań niepożądanych odnotowanych podczas terapii okskarbazepiną należały: senność (n=12), przyrost masy ciała (n=5), zawroty głowy (n=4), bóle głowy (n=4), agresywność (n=4), nieznaczne podwyższenie wskaźników funkcjonowania wątroby (n=1), wysypka (n=1) oraz podwójne widzenie (n=1). Działania niepożądane takie jak ostre bóle głowy oraz leukopenia były przyczyną opuszczenia badania przez 2 pacjentów.</p>	
Franzoni i wsp., 2006 [14], Franzoni i wsp., 2009 [15]	
<p>Celem badania była ocena skuteczności, tolerancji i profilu bezpieczeństwa długoterminowej terapii okskarbazepiną stosowanej u dzieci z padaczką częściową.</p> <p style="text-align: center;">SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p>Do badania włączono 36 pacjentów (średnia wieku - 7,75 lat) z nowo zdiagnozowaną padaczką częściową, przy czym uwzględniano pacjentów z wszystkimi jej typami: 25 dzieci z padaczką idiopatyczną, 8 dzieci z padaczką symptomatyczną oraz 3 dzieci z padaczką kryptogenną. Kontroli stanu pacjentów dokonywano po 3 miesiącach od rozpoczęcia terapii (T1), a następnie po 12 miesiącach (T2) oraz po 24 miesiącach (T3) [14]. Spośród 36 pacjentów, po 12 miesiącach terapii kontynuowało 18 chorych, a po 24 miesiącach tylko 9 pacjentów. Po 3 miesiącach terapii, 21/36 pacjentów (58,3%) pozostawało bez napadów padaczkowych, 3/36 pacjentów (8,3%) wykazywało ponad 50% poprawę stanu klinicznego, również 3/36 pacjentów wykazywało poprawę mniejszą niż 50%, natomiast u 2/36 (5,36%) pacjentów odnotowało pogorszenie choroby definiowane jako zwiększenie częstości napadów padaczkowych. U 7/36 pacjentów (19,5%) nie odnotowano polepszenia – stan kliniczny pozostał bez zmian. Po 12 miesiącach terapii, 13/18 pacjentów (72,2%) pozostawało wolnych od napadów padaczkowych, u 1/18 chorego odnotowano polepszenie, a u 2/18 - pogorszenie stanu klinicznego [14]. Po upływie 36 miesięcy leczenia, łącznie 20 pacjentów pozostawało wolnych od napadów padaczkowych; 9 chorych zrezygnowało z dalszej terapii z powodu braku napadów padaczkowych w czasie ostatnich 2 lat, a 11 pacjentów nadal kontynuowało leczenie. Spośród pozostałych pacjentów, u jednego chorego raportowano redukcję częstości napadów padaczkowych o $\geq 50\%$, 3 chorych nie odpowiadało na leczenie mimo jego kontynuacji, a 9 chorych zrezygnowało z leczenia z powodu braku odpowiedzi na leczenie przed 36. miesiącem terapii, oraz 1 chory wycofał się z badania z powodu działania niepożądanego (sedacja). Po zakończeniu badania, normalizację wyników badania EEG obserwowano u 10 pacjentów [15].</p> <p style="text-align: center;">PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>Po 3 miesiącach terapii działania niepożądane odnotowano u 25% pacjentów biorących udział w badaniu i najczęściej były to: sedacja (uspokojenie polekowe) (n=4), zmęczenie (n=3) oraz ból głowy (n=2). Tylko w jednym przypadku terapia okskarbazepiną została przerwana z powodu działania niepożądanego leku (nadmiernej sedacji). W pozostałych przypadkach objawy działań niepożądanych były łagodne i miały samoistnie w trakcie trwania terapii.</p>	<p>Okskarbazepina jest skutecznym i bardzo dobrze tolerowanym lekiem, zarówno w leczeniu napadów padaczki idiopatycznej, jak i symptomatycznej. Lek ten może być z powodzeniem stosowany w pierwszym rzucie leczenia padaczki u dzieci.</p>
Tzitiridou i wsp., 2005 [16]	
<p>Do niniejszego badania włączono 70 pacjentów pediatrycznych w wieku od 5,2 do 11,6 lat z rozpoznaniem łagodnej padaczki dziecięcej typu BECTS, którzy poddani zostali leczeniu okskarbazepiną w monoterapii I rzutu.</p> <p style="text-align: center;">SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p>Łącznie 64% pacjentów pozostawało wolnych od napadów padaczkowych w czasie pierwszych 6 miesięcy leczenia okskarbazepiną, podczas gdy u dodatkowych 21% chorych raportowano $>50\%$ poprawę w zakresie częstości napadów padaczkowych. Niepowodzenie leczenia tj. wystąpienie kolejnych napadów padaczkowych obserwowano u 23% dzieci. W okresie obserwacji wynoszącym 18 miesięcy, brak napadów padaczkowych stwierdzono u 53% pacjentów, u 21% chorych występował nawrót choroby, ale utrzymywał się trend do ustępowania napadów padaczkowych, kolejnych 21% pacjentów wykazywało $>50\%$ poprawę, a 5% chorych nie wykazało żadnej poprawy w wyniku monoterapii okskarbazepiną. W czasie leczenia, 13% przypadków obserwowanych napadów padaczkowych miało charakter napadów częściowych, a 10% - napadów toniczno-klonicznych. Analiza funkcji poznawczych dzieci przed rozpoczęciem badania wskazała na łagodne zaburzenia u 9% chorych poddanych terapii oraz 7% dzieci zdrowych z kohorty kontrolnej. W</p>	<p>Wyniki niniejszego badania wskazują, że okskarbazepina w długotrwałej monoterapii skutecznie redukuje napady padaczkowe, normalizuje czynność bioelektryczną mózgu, a także zapobiega pogorszeniu funkcji poznawczych i behawioralnych u dzieci z padaczką typu BECTS.</p>

<p>czasie monoterapii okskarbazepiną nie wykazano żadnych istotnych zmian psychopatologicznych ani negatywnego wpływu zastosowanej na funkcje poznawcze oraz inteligencję dzieci. Co istotne, w badaniu obserwowano normalizację, a nawet poprawę aktywności bioelektrycznej mózgu (EEG).</p> <p style="text-align: center;">PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>W badaniu raportowano przejściowe działania niepożądane, takie jak: ból głowy (n=4), senność (n=3), drażliwość (n=1), wysypka skórna (n=1), wzrost masy ciała (n=3) lub bezsenność (n=1). Tylko u jednego pacjenta rozpoznano istotną klinicznie hiponatremię.</p>	
Azizova, 2014 [17]	
<p>Do prospektywnego badania włączono 48 pacjentów dorosłych z nowo rozpoznaną padaczką częściową, którzy poddani zostali monoterapii okskarbazepiną w dawce 300, 600 oraz 1200 mg/dobę. Okres obserwacji wynosił ponad 6 tygodni.</p> <p style="text-align: center;">SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA/ PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>Raportowane wyniki wskazały istotną statystycznie korzyść z zastosowania okskarbazepiny w dawce 1200 mg/dobę w zakresie wpływu na funkcje poznawcze w porównaniu do podawania leku w dawce 300 lub 600 mg/dobę (p<0,0001). Największe efekty kliniczne obserwowano w przypadku zastosowania dawki 2400 mg/dobę, jakkolwiek wiązało się to także z ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych ze strony ośrodkowego układu nerwowego (u ≥5% chorych). Najniższa analizowana dawka tj. 300 mg/dobę nie zapewniała także odpowiedniej kontroli napadów padaczkowych.</p>	<p>Autorzy badania podkreślają, że leczenie okskarbazepiną powinno rozpoczynać się od dawki 600 mg/dobę. W zakresie wpływu na funkcje poznawcze, dawki 600-1200 mg/dobę wydają się być optymalnie skuteczne u pacjentów dorosłych z padaczką częściową.</p>
Badanie prospektywne bez grupy kontrolnej; monoterapia II rzutu; zmiana wcześniejszej monoterapii AED z różnych przyczyn	
Martinez i wsp., 2006 [18], Sachdeo i wsp., 2006 [19]	

<p>Martinez (2006) ocenia skuteczność oraz tolerancję monoterapii okskarbazepiną u pacjentów z padaczką częściową, którzy zmienili swoją wcześniejszą terapię przeciwpadaczkową z powodu niskiej efektywności lub nietolerancji leku, natomiast Sachdeo (2006), bazując na tych samych wynikach klinicznych, dokonuje oceny wpływu terapii na jakość życia pacjentów, przy zastosowaniu walidowanego dla padaczki kwestionariusza QOLIE-31.</p> <p style="text-align: center;">SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p>Docelową grupą pacjentów w badaniu były osoby w wieku ≥ 12 lat, którzy doświadczali 2-40 napadów padaczkowych miesięcznie podczas stosowania AED. Do uczestnictwa w badaniu zakwalifikowano 245 pacjentów (z 70 różnych ośrodków w Stanach Zjednoczonych), spośród których 241 zostało poddanych terapii okskarbazepiną. Trzech pacjentów z tej grupy nie było wcześniej leczonych żadną z terapii AED. Badanie ukończyło 179 pacjentów (73,9%).</p> <p>Początkową dawką okskarbazepiny było 8-10 mg/kg/dzień u dzieci oraz 600 mg dziennie u osób dorosłych, przy czym dawkę tą zwiększano w okresie pierwszych 4 tygodni terapii, w miarę obniżania dawki wcześniej stosowanej terapii AED. Średnią dawką okskarbazepiny w całym badaniu było 1200 mg dziennie.</p> <p>Polepszenie stanu klinicznego pacjentów określane było jako $\geq 50\%$ redukcja częstości napadów padaczkowych w porównaniu ze stanem przed rozpoczęciem leczenia. Ogółem, 52% pacjentów wykazało $\geq 50\%$ redukcję frekwencji napadów padaczkowych, u 35% redukcja frekwencji napadów padaczkowych wynosiła $\geq 75\%$, natomiast 18% pacjentów pozostawało całkowicie wolnych od napadów padaczkowych podczas terapii okskarbazepiną. Ponadto, dla wszystkich pacjentów stosujących okskarbazepinę, którzy poddali się przynajmniej jednej ocenie stanu klinicznego po terapii (n=214) odnotowano spadek średniej miesięcznej liczby napadów padaczkowych – od wartości 6,9 napadów przed leczeniem do 4,2 napadów w fazie leczenia, co oznacza średnią redukcję liczby napadów o 2,7 miesięcznie (p<0,0001).</p> <p>219 pacjentów (91%) wypełniło kwestionariusz QOLIE-31 przed rozpoczęciem terapii okskarbazepiną oraz po jej zakończeniu. Ogółem odnotowano średnio $\geq 10\%$ poprawę jakości życia w całej grupie pacjentów poddanych terapii (zakres od 10,8-50,1%).</p> <p style="text-align: center;">PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>Do najczęściej odnotowywanych działań niepożądanych terapii okskarbazepiną (>10%) należały: zawroty głowy, nudności, bóle głowy, senność i zmęczenie. Większość z tych działań oceniono jako umiarkowane lub słabo nasilone. Ogółem 17% pacjentów przedwcześnie zakończyło terapię z powodu działań niepożądanych; większość (64%) z tych działań niepożądanych wystąpiło w czasie fazy konwersji - zamiany wcześniejszych terapii AED na monoterapię okskarbazepiną. Ponadto, u 7 pacjentów (2,9%) odnotowano hiponatremię, która mogła mieć związek z leczeniem okskarbazepiną. Trzech pacjentów doświadczyło łącznie 9 poważnych działań niepożądanych, takich jak: otępienie umysłowe, encefalopatia (2 przypadki), myśli samobójcze, ból w klatce piersiowej (2 przypadki), hiponatremia, trombocytopenia oraz napady toniczno-kloniczne.</p>	<p>Wyniki niniejszego prospektywnego badania wskazują, że leczenie okskarbazepiną jest skuteczną i bezpieczną monoterapią alternatywną dla pacjentów u których wcześniejsze terapie AED zakończyły się niepowodzeniem. Zmiana terapii na monoterapię okskarbazepiną poprawia profil tolerancji leczenia u znacznej części pacjentów i prowadzi do istotnego obniżenia częstości napadów padaczkowych. Pacjenci stosujący terapię okskarbazepiną wykazali istotną statystycznie poprawę jakości życia.</p>
Badania retrospektywne bez grupy kontrolnej; monoterapia I lub II rzutu [zmiana wcześniejszej monoterapii AED z różnych przyczyn]	
Kothare i wsp., 2006 [20]	
<p>Publikacja opisuje skuteczność i profil bezpieczeństwa monoterapii okskarbazepiną w leczeniu padaczki częściowej u dzieci i młodzieży.</p> <p style="text-align: center;">SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p>Do badania włączono w sumie 60 pacjentów: 33 chłopców i 27 dziewcząt w wieku od 6 miesięcy do 17 lat (średni wiek $8,2 \pm 4,7$) u których stosowano okskarbazepinę jako monoterapię w leczeniu padaczki częściowej. Średnia dawka leku wynosiła $26,3 \pm 11,4$ mg/kg/dzień, a średnia długość okresu leczenia $16,7 \pm 14,3$ miesięcy. U 51 pacjentów (85%) odnotowano $\geq 50\%$ redukcję frekwencji napadów padaczkowych, a 25 pacjentów (42%) pozostawało całkowicie wolnych od napadów padaczkowych. 24 pacjentów uwzględnionych w analizie było wcześniej leczonych karbamazepiną, jednak zakończyło terapię z uwagi na niską skuteczność lub działania niepożądane. Wśród tych pacjentów 97% wykazało $\geq 50\%$ redukcję frekwencji napadów padaczkowych, a 37,5% pozostawało całkowicie wolnych od napadów padaczkowych, co może sugerować, że okskarbazepina jest skuteczniejszą alternatywą leczenia padaczki.</p> <p style="text-align: center;">PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>U 10 pacjentów (16,67%) odnotowano działania niepożądane, takie jak: senność (n=5), agresję (n=2), zawroty głowy (n=1), ataksję (n=1), podwójne widzenie (n=1) oraz skurcze</p>	<p>Wyniki badania sugerują, że okskarbazepina jest skuteczną i bezpieczną terapią przeciwpadaczkową oraz może być z powodzeniem stosowana u dzieci i młodzieży.</p>

<p>nóg (n=1). Nie zaobserwowano hiponatremii ani wysypki skórnej u żadnego z pacjentów. Stopień nasilenia objawów działań niepożądanych został oceniony jako niski lub umiarkowany. Żaden z pacjentów nie zrezygnował z dalszej terapii okskarbazepiną z powodu działań niepożądanych.</p>	
<p>Passarella i wsp., 2005 [21]</p>	
<p>Celem badania była ocena skuteczności i tolerancji długotrwałej terapii okskarbazepiną, stosowanej w praktyce klinicznej.</p> <p style="text-align: center;">SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p>Do badania włączono pacjentów w wieku ≥ 16 lat, ze zdiagnozowaną padaczką częściową (napad częściowy prosty lub napad częściowy złożony z wtórnym uogólnieniem) lub uogólnioną, którzy byli leczeni okskarbazepiną od czerwca 2003 roku do czerwca 2004 roku. Przeanalizowano zarówno przypadki nowo zdiagnozowanej padaczki, jak i te, w których z różnych przyczyn pacjenci zmienili dotychczas stosowaną terapię przeciwpadaczkową na okskarbazepinę. Początkowa dawka okskarbazepiny wynosiła 300 mg dziennie i była stopniowo zwiększana w zależności od stopnia odpowiedzi na lek, nawet do 1800 mg dziennie. W analizie uwzględniono jedynie pacjentów, którzy stosowali terapię przez co najmniej 6 miesięcy. W sumie do oceny włączono 61 pacjentów.</p> <p>Analiza wykazała istotne różnice w skuteczności okskarbazepiny stosowanej jako monoterapia oraz jako terapia wspomagająca – większość pacjentów stosująca monoterapię (76,9%) nie wykazywała napadów padaczkowych po roku terapii ($\geq 75\%$ redukcja napadów padaczkowych została osiągnięta dla wszystkich z wyjątkiem dwóch pacjentów w tej grupie). W grupie stosującej okskarbazepinę jako terapię wspomagającą tylko 11,1% pacjentów nie wykazywało napadów padaczkowych po roku terapii, a u 22,2% pacjentów odnotowano 50-75% redukcję napadów padaczkowych.</p> <p style="text-align: center;">PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>Łącznie u 8 pacjentów (13,1%) odnotowano działania niepożądane terapii – 5 w grupie osób stosujących okskarbazepinę jako monoterapię (zawroty głowy (n=2), wysypka (n=1), zapalenie języka (n=1) oraz niespecyficzne zdarzenia niepożądane (n=1)). Wśród osób stosujących okskarbazepinę jako terapię wspomagającą stwierdzono takie działania niepożądane jak: hiponatremia, zawroty głowy i podwójne widzenie. Tylko dwóch pacjentów zrezygnowało z udziału w leczeniu z powodu nieakceptowalnych działań niepożądanych, co wskazuje na dobry profil bezpieczeństwa ocenianej terapii.</p>	<p>Wyniki analizy sugerują, że okskarbazepina jest wysoce skutecznym lekiem przeciwpadaczkowym, przede wszystkim kiedy jest stosowana jako monoterapia. Lek jest również bardzo dobrze tolerowany przez pacjentów.</p> <p>Efektywność kliniczna okskarbazepiny uzyskana w tej publikacji jest stosunkowo wyższa niż efektywności uzyskiwane w dotychczasowych doniesieniach. Wskazuje to na fakt, iż analiza długotrwałego stosowania okskarbazepiny jest kluczowa dla właściwej oceny efektywności terapii.</p>
<p>Van Parys i wsp., 1994 [22]</p>	
<p>W badaniu analizowano przypadki pacjentów z padaczką, leczonych za pomocą okskarbazepiny w jednym ośrodku w Holandii, przed oficjalnym wprowadzeniem okskarbazepiny na holenderski rynek. W większości przypadków terapia okskarbazepiną zastąpiła terapię karbamazepiną.</p> <p>Podczas analizy uwzględniano i opisywano takie parametry, jak: przyczyna rozpoczęcia terapii okskarbazepiną, skuteczność kliniczna leku oraz bezpieczeństwo jego stosowania. Skuteczność (wyrażona jako redukcja częstotliwości napadów padaczkowych) była oceniana za pomocą 4-stopniowej skali: ocena „doskonała” odnosiła się do pacjentów, u których nie odnotowano napadów padaczkowych przez ponad rok trwania terapii; „polepszenie” stanu pacjenta dotyczyło przypadków, w których redukcja częstości napadów padaczkowych wynosiła $>50\%$; ocena „bez mian” była przypisywana pacjentom, u których redukcja częstości napadów padaczkowych wynosiła $<50\%$; natomiast „pogorszenie” stanu pacjenta odnosiło się do przypadków, w których odnotowywano zwiększenie frekwencji napadów padaczkowych.</p> <p style="text-align: center;">SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p>W zestawieniu uwzględniano pacjentów ambulatoryjnych oraz hospitalizowanych, którzy stosowali okskarbazepinę w okresie od 1 lipca 1981 roku do 31 marca 1991 roku. Pod uwagę brano zarówno osoby dorosłe, jak również dzieci i osoby starsze. W sumie do analizy włączono 260 pacjentów, spośród których 161 wciąż kontynuowało terapię okskarbazepiną w momencie opracowywania niniejszej publikacji. Prawie wszyscy pacjenci (za wyjątkiem 3) przed rozpoczęciem terapii okskarbazepiną stosowali karbamazepinę, w związku z czym dokonano ich podziału na trzy grupy (ze względu na powód opuszczenia terapii karbamazepiną). Grupa ADV (n=164) zakończyła terapię karbamazepiną ze względu na działania</p>	<p>Znaczna część pacjentów stosujących terapię okskarbazepiną wykazała istotną poprawę stanu klinicznego napadów padaczkowych i zdecydowała o kontynuacji terapii okskarbazepiną.</p> <p>Okskarbazepina wykazuje znaczącą przewagę nad karbamazepiną pod względem profilu bezpieczeństwa – większość pacjentów zrezygnowała z terapii karbamazepiną przez wzgląd na działania niepożądane, przy czym</p>

14.6. Analiza wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności

<p>niepożądane, grupa EFF (n=89) ze względu na niedostateczną efektywność leczenia, natomiast grupa OTH dotyczyła innych przypadków: pacjentów, u których powód rozpoczęcia terapii okskarbazepiną był niejasny (n=4), oraz pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni karbamazepiną (n=3).</p> <p>Średni okres długości terapii okskarbazepiną wynosił 43 miesiące.</p> <p>Spośród 253 pacjentów, którzy rozpoczęli terapię okskarbazepiną po zakończeniu terapii karbamazepiną, 21 (8%) odnotowało całkowitą redukcję napadów padaczkowych, a 81 (32%) znaczne zmniejszenie częstości napadów padaczkowych, przy czym wyniki nie różniły się istotnie pomiędzy grupami (ADV oraz EFF).</p> <p>U wszystkich pacjentów skuteczność przeciwpadaczkowa terapii była stabilna w czasie – nie zaobserwowano zmian efektywności leczenia podczas trwania terapii.</p> <p style="text-align: center;">PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>W grupie ADV terapię okskarbazepiną przerwało 46 pacjentów – 28 z powodu niedostatecznej kontroli napadów padaczkowych, 4 z powodu pogorszenia stanu klinicznego, oraz 11 z powodu innych działań niepożądanych. W grupie EFF z terapii zrezygnowało 35 pacjentów – 3 z powodu pogorszenia stanu klinicznego, 4 z powodu działań niepożądanych, oraz 26 z powodu braku zmian w sytuacji klinicznej pacjenta (korzyści terapii były mniejsze niż ryzyko związane ze stosowaniem niezarejestrowanego leku). W grupie OTH terapię okskarbazepiną przerwało 4 pacjentów.</p> <p>Najczęstszymi działaniami niepożądanymi podczas terapii okskarbazepiną były: zawroty głowy, złe samopoczucie oraz bóle głowy. Podwójne widzenie, zaniki pamięci oraz przyrosty masy ciała były rzadziej odnotowywane. U 13 pacjentów stwierdzono hiponatremię.</p>	<p>odsetek stwierdzonych działań niepożądanych podczas terapii okskarbazepiną był stosunkowo niski.</p>
Friis i wsp., 1993 [23]	
<p>Celem opracowania była ocena efektywności klinicznej oraz tolerancji okskarbazepiny na podstawie dużej liczby przeanalizowanych przypadków zastosowań tego leku u pacjentów z padaczką.</p> <p style="text-align: center;">SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p>Do analizy włączono 947 pacjentów z padaczką, leczonych okskarbazepiną w latach 1981-1990. Zakres wieku pacjentów wynosił 2-90 lat. W badaniu uwzględniono 67 dzieci (wiek <15 lat), 781 osób dorosłych (w wieku od 15 do 64 lat) oraz 99 osób starszych (wiek >64 lat). Głównym typem padaczki wśród badanej grupy pacjentów były napady częściowe złożone z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia (62%), ponadto odnotowano przypadki napadów częściowych prostych z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia (13%), napadów pierwotnie uogólnionych (13%) oraz innych typów napadów padaczkowych (12%). Średnia dzienna dawka okskarbazepiny wynosiła 30 mg/kg u dzieci, 18 mg/kg u osób dorosłych oraz 15 mg/kg u osób starszych. 597 pacjentów (63%) stosowało okskarbazepinę jako monoterapię, a 350 (37%) jako jeden z elementów terapii wielolekowej. U około 82% pacjentów (n=773) okskarbazepina zastąpiła terapię innym lekiem przeciwpadaczkowym, u 11% (n=104) okskarbazepina była lekiem wspomagającym dotychczas stosowaną terapię, natomiast u 7% pacjentów (n=66) okskarbazepina była stosowana jako leczenie I rzutu.</p> <p>Wyniki terapii wykazały, że ogółem u 51-66% pacjentów (różnice w zależności od typu padaczki) nie odnotowano zmian w częstości występowania napadów padaczkowych w wyniku terapii okskarbazepiną, 32-48% pacjentów wykazało obniżenie częstości występowania napadów, a 1-10% podwyższenie częstości napadów padaczkowych.</p> <p style="text-align: center;">PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>Działania niepożądane stwierdzono u około jednej trzeciej (33%) osób leczonych okskarbazepiną i w większości dotyczyły one ośrodkowego układu nerwowego – były to: zawroty głowy (6%), sedacja (uspokojenie polekowe) (6%) oraz zmęczenie (6%). Wysypkę skórą odnotowano u 6% pacjentów, z których połowa wykazywała wcześniej reakcję alergiczną po podaniu karbamazepiny. U blisko jednej czwartej pacjentów wystąpiła hiponatremia. Ogółem, wystąpienie działań niepożądanych było powodem opuszczenia badania przez 18% pacjentów. Ponadto, nie odnotowano żadnych wad wrodzonych u noworodków narażonych na ekspozycję na okskarbazepinę w pierwszym trymestrze ciąży (n=9).</p>	<p>Wyniki analizy wskazują, że terapia okskarbazepiną jest skuteczną terapią w leczeniu różnych typów padaczki a przy tym cechuje ją stosunkowo korzystny profil bezpieczeństwa w porównaniu z innymi AEDs.</p>
Seneviratne i wsp., 2008 [24]	

<p>Do niniejszego jednoośrodkowego badania retrospektywnego włączono 98 pacjentów dorosłych (średnia wieku – 41,8lat) z rozpoznaniem padaczki częściowej. Łącznie 14 z nich (14,3%) stosowało okskarbazepinę w monoterapii, a 84 (85,7%) – w ramach terapii <i>add-on</i>. Przyczynami rozpoczęcia monoterapii okskarbazepiną u 13 chorych była nieodpowiednia kontrola napadów padaczkowych za pomocą innych leków (86,7%), zła tolerancja leczenia (11,2%) lub alergia na wcześniej stosowane AED. Jeden pacjent rozpoczął monoterapię okskarbazepiną w I rzucie.</p> <p style="text-align: center;">SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA/ PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>Łącznie 12 (12,2%) chorych pozostawało wolnych od napadów padaczkowych w okresie obserwacji wynoszącym w przybliżeniu 3,5 lat, w tym: 7 (50,0%) pacjentów poddanych monoterapii oraz 5 (6,0%) chorych otrzymujących leczenie skojarzone. Wskaźnik 12-miesięcznej retencji oszacowany za pomocą krzywej Kaplan-Meiera wyniósł 1 w przypadku monoterapii okskarbazepiną; 0,849 (95% CI: 0,745; 0,953) w terapii <i>add-on</i> oraz 0,853 (95% CI: 0,749; 0,956) w ogólnej populacji pacjentów. W leczenia wycofanych zostało łącznie 6 pacjentów, z czego: 2 chorych z powodu działań niepożądanych, 2 – braku skuteczności, 1 – alergii na okskarbazepinę oraz 1 chory z powodu pogorszenia częstości napadów padaczkowych.</p>	<p>Okskarbazepina jest dobrze tolerowana przez pacjentów, zarówno w monoterapii, jak i terapii <i>add-on</i>.</p>
<p>Badanie prospektywne z równoczesną kohortą kontrolną; terapia skojarzona typu <i>add-on</i></p>	
<p>Mazza i wsp., 2007 [25]</p>	
<p>Celem badania była ocena wpływu długotrwałej terapii okskarbazepiną na poprawę nastroju oraz zaburzeń lękowych u pacjentów ze zdiagnozowaną padaczką częściową. Objawy depresji i stanów lękowych oceniane były w wywiadzie klinicznym za pomocą skali depresji Hamiltona (HDRS), skali dystymii Cornella (CDRS), skali depresji Becka (BDI) oraz skali oceny lęku Hamiltona (HARS).</p> <p style="text-align: center;">SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p>Do udziału w badaniu zakwalifikowano w sumie 80 pacjentów – 40 stanowiło grupę kontrolną, która przyjmowała lek inny niż okskarbazepina w leczeniu napadów padaczki częściowej, natomiast druga grupa pacjentów (n=40) była leczona okskarbazepiną. W badaniu nie stosowano placebo. Średnia stosowana dawka okskarbazepiny wynosiła 1215 (±470) mg dziennie.</p> <p>Wśród pacjentów leczonych okskarbazepiną, 31 odnotowało spadek miesięcznej liczby napadów padaczkowych, 4 odnotowało wzrost frekwencji napadów, a u 4 pacjentów częstość objawów nie zmieniła się. W grupie kontrolnej (pacjenci stosujący inną terapię AED) 8 pacjentów wykazało obniżoną frekwencją napadów padaczkowych, 6 pacjentów odnotowało wzrost częstości napadów, a 26 nie odnotowało zmian w miesięcznej liczbie napadów padaczkowych.</p> <p>Badanie wykazało istotną statystycznie poprawę wyników pacjentów ocenionych w skali dystymii Cornella (CDRS), po 3 miesiącach leczenia okskarbazepiną, w porównaniu z pacjentami stosującymi inną AED. Wyniki oceny w skali depresji Hamiltona (HDRS) oraz skali depresji Becka (BDI) również wskazywały na poprawę kliniczną u pacjentów w grupie badanej (stosującej okskarbazepinę), jednak różnice nie zostały potwierdzone statystycznie. Ponadto, 28 z 40 pacjentów leczonych okskarbazepiną, którzy przed leczeniem zostali zakwalifikowani jako pacjenci z dystymią (wynik oceny w skali depresji Hamiltona ≥ 20) wykazało znaczną poprawę objawów depresyjnych (wynik oceny w skali depresji Hamiltona po leczeniu < 20).</p> <p style="text-align: center;">PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>Nie analizowano.</p>	<p>Chociaż wyniki badania nie dostarczają jednoznacznych dowodów pozwalających na szczególne stosowanie okskarbazepiny jako leku przeciwdepresyjnego, znacząca poprawa objawów dystymicznych u pacjentów stosujących terapię tym lekiem w porównaniu z grupą kontrolną może potwierdzać hipotezę, że okskarbazepina ma działanie poprawiające nastrój.</p>
<p>Badania retrospektywne z kohortą kontrolną; monoterapia I rzutu</p>	
<p>Bertsche i wsp., 2014 [26]</p>	

14.6. Analiza wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności

<p>W retrospektywnym badaniu kohortowym uwzględniono dzieci oraz młodzież w wieku od 6. miesiąca życia do 16,9 lat z rozpoznaniem napadów padaczkowych ogniskowych (częściowych) lub uogólnionych, które rozpoczęły leczenie za pomocą okskarbazepiny, lewetyracetamu lub walproinianu (leczenie odbywało się z jednym ośrodkiem klinicznym w okresie od stycznia 2007 roku do grudnia 2011 roku). W badaniu oceniano częstość niepowodzenia terapii w czasie pierwszego roku leczenia. Niepowodzenie terapii ze względu na brak skuteczności lub wystąpienie działań niepożądanych definiowano jako całkowite zaprzestanie leczenia, konieczność zmiany leku przeciwpadaczkowego na inny lub dołączenie drugiego leku przeciwpadaczkowego do aktualnie stosowanego.</p> <p style="text-align: center;">SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA/ PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>W subpopulacji pacjentów z rozpoznaniem padaczki ogniskowej 10 z 34 chorych (29%) stosujących okskarbazepinę oraz 21 z 42 chorych (50%) stosujących lewetyracetam zaprzestało terapii w czasie krótszym niż 12 miesięcy ($p > 0,05$). Brak kontynuacji leczenia z powodu braku skuteczności było częściej raportowane w przypadku terapii lewetyracetamem (40%) niż wśród pacjentów przyjmujących okskarbazepinę (18%), a różnica pomiędzy grupami była statystycznie istotna ($p \leq 0,05$). Działania niepożądane będące przyczyną rezygnacji z dalszego leczenia raportowano u 12% chorych stosujących okskarbazepinę oraz 10% pacjentów otrzymujących lewetyracetam ($p > 0,05$). Do najczęstszych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem okskarbazepiny należały wysypka oraz zmęczenie.</p> <p>W ogólnej populacji pacjentów pediatrycznych z napadami padaczkowymi ogniskowymi lub uogólnionymi, z powodu niepowodzenia leczenia z dalszej terapii lewetyracetamem lub walproinianem zrezygnowało odpowiednio 48% oraz 37% chorych. Łącznie 41% oraz 22% pacjentów zaprzestało terapii z powodu braku skuteczności klinicznej, natomiast u 7% oraz 14% chorych, leczonych odpowiednio lewetyracetamem lub walproinianem konieczna była modyfikacja dotychczasowej terapii ze względu na działania niepożądane. Do działań niepożądanych obserwowanych w czasie stosowania lewetyracetamu należały zaburzenia nastroju i zachowania oraz zmęczenie, z kolei terapia walproinianem wiązała się z występowaniem zaburzeń uwagi, wzrostem masy ciała oraz zmęczeniem.</p>	<p>Wyniki 5-letniej obserwacji wykazały, że u prawie 50% dzieci leczonych lewetyracetamem z powodu nowo zdiagnozowanej padaczki, konieczne było zastosowanie leczenia skojarzonego lub zmiana lewetyracetamu na inny lek przeciwpadaczkowy w czasie pierwszego roku od rozpoczęcia terapii, głównie ze względu na brak odpowiedniej skuteczności. Zaprzestanie/ modyfikacja monoterapii okskarbazepiną lub walproinianem były rzadziej raportowane. Co istotne, częstość niepowodzenia leczenia okskarbazepiną lub walproinianem z powodu działań niepożądanych nie była większa niż w przypadku stosowania lewetyracetamu.</p>
Kessler, 2013 [27]	
<p>W retrospektywnym badaniu kohortowym uwzględniono dzieci oraz młodzież w wieku od 1. do 17. roku życia z nowo rozpoznaną padaczką ogniskową, które stosowały okskarbazepinę ($n=127$) lub lewetyracetam ($n=93$). Leczenie odbywało się pod nadzorem ośrodka klinicznego w okresie od stycznia 2008 roku do czerwca 2010 roku. Celem badania była ocena częstości niepowodzenia zastosowanej terapii.</p> <p style="text-align: center;">SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p>Wśród analizowanych pacjentów, prawdopodobieństwo kontynuowania pierwszej terapii wynosiło 76% w 6. miesiącu leczenia oraz 58% w 40. miesiącu leczenia. Niepowodzenie leczenia z powodu nieodpowiedniej tolerancji wystąpiło wcześniej (mediana czasu – 1,7 miesiąca) niż niepowodzenie leczenia z powodu braku skuteczności (mediana czasu – 4,56 miesiąca). Czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia był krótszy w przypadku stosowania lewetyracetamu ($p=0,04$), co wiązało się z większą częstością niepowodzenia leczenia z powodu jego nietolerancji niż w grupie chorych stosujących okskarbazepinę (19 z 93 vs 16 z 127). Wskaźnik niepowodzenia leczenia ogółem na 100 chorych/miesiąc wyniósł 2,8 w grupie pacjentów poddanych terapii lewetyracetamem oraz 1,7 wśród chorych stosujących okskarbazepinę, a obserwowana różnica była statystycznie istotna ($HR=1,6$; $p=0,04$).</p>	<p>Autorzy badania wskazują, że zarówno okskarbazepina, jak i lewetyracetam wykazują dobrą skuteczność w monoterapii u dzieci z nowo rozpoznaną padaczką, jakkolwiek większość pacjentów rezygnuje z monoterapii pierwszym lekiem w czasie 2 lat od rozpoczęcia terapii.</p>
Arif i wsp., 2010 [28]	
<p>Do niniejszego retrospektywnego badania kohortowego włączono łącznie 417 pacjentów w wieku ≥ 55 lat rozpoczynających przyjmowanie jednego z 10 najczęściej stosowanych leków przeciwpadaczkowych w latach 2000 – 2005 (okskarbazepina, karbamazepina, kłobazam, gabapentyna, lewetyracetam, lamotrygina, fenytoina, topiramata, walproinian sodu oraz</p>	<p>Wyniki niniejszej retrospektywnej analizy wykazały, że wskaźnik 12-</p>

zonisamid). W badaniu uwzględniono chorych z padaczką lekooporną, jak i padaczką nie-lekooporną, w tym 77,6% pacjentów miało rozpoznaną padaczkę częściową.

SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA

Subpopulacja pacjentów z padaczką nie-lekooporną rozpoczynających leczenie:

12-miesięczny wskaźnik retencji: okskarbazepina – 23,5%; walproinian - 69,6%, lewetyracetam – 72,5%, karbamazepina – 48,4%.

12 miesięczny wskaźnik braku napadów padaczkowych: okskarbazepina – 9,4%; walproinian – 27,8%, lewetyracetam – 42,6%, karbamazepina – 27,6%.

PROFIL BEZPIECZEŃSTWA

Łącznie 29,1% chorych raportowało wystąpienie działań niepożądanych związanych z zastosowaniem analizowanych leków przeciwpadaczkowych. Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należały: senność (8,8%), zaburzenia żołądkowo-jelitowe (8,8%), zawroty głowy (6,8%), zaburzenia funkcji poznawczych (5,4%), alergia (4,9%) oraz działania niepożądane o charakterze psychiatrycznym (4,3%).

miesięcznej retencji był najniższy w grupie pacjentów otrzymujących okskarbazepinę. Należy jednak zaznaczyć, że wyniki zostały przedstawione dla populacji pacjentów z rozpoznaniem różnych typów padaczki.

14.7. ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano:

- 1 opracowanie (badanie) wtórne będące przeglądem systematycznym z meta-analizą [51];
- 1 opracowanie (badanie) wtórne będące przeglądem systematycznym bez meta-analizy [55];
- 3 opracowania przeglądowe bez meta-analizy [52], [53], [54] dotyczące zastosowania okskarbazepiny w leczeniu pacjentów z rozpoznaniem padaczki.

Charakterystyka uwzględnionych opracowań (badań) wtórnych została zaprezentowana w tabeli poniżej. Podsumowanie analizy wyników i wniosków z opracowań (badań) wtórnych zostało omówione w rozdziale 8.2. niniejszego opracowania.

Tabela 86. Charakterystyka opracowań (badań) wtórnych włączonych do analizy klinicznej.

Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
Przegląd systematyczny z meta-analizą				
Koch i wsp., 2007 [51]	<p><u>Cel opracowania:</u> porównanie skuteczności klinicznej oraz tolerancji monoterapii okskarbazepiną względem monoterapii karbamazepiną w leczeniu padaczki częściowej.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> dzieci oraz dorośli z wszystkimi typami padaczki częściowej (napad częściowy prosty, napad częściowy złożony, napad częściowy wtórny uogólniony)</p> <p><u>Interwencje:</u> okskarbazepina (OXC) vs karbamazepina (CBZ) w monoterapii.</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u> Cochrane Epilepsy Group Specialised Register (4 sierpnia 2009), Cochrane Central Register of Controlled Trials (Central, <i>The Cochrane Library</i> issue 3, 2009), MEDLINE (od stycznia 1966 do maja 2008)</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> badania RCT porównujące okskarbazepinę i karbamazepinę, badania zamaskowane (pojedynczo lub podwójnie) lub otwarte.</p> <p><u>Badania włączone:</u> 3 randomizowane badania kliniczne (Marson 2007 [1], Dizdärer 2000 [7], Donati 2007 [6]).</p>	<p>W przeglądzie uwzględniono 3 badania kliniczne RCT (łącznie 723 pacjentów). Tylko w jednym z badań zastosowano właściwe punkty końcowe dotyczące skuteczności analizowanych leków, dlatego wyniki odnoszące się do efektywności klinicznej opierają się na pojedynczym badaniu. Wyniki dotyczące występujących działań niepożądanych pochodzą z porównania wszystkich trzech badań.</p> <p>Przeprowadzona metaanaliza nie wykazała różnic pomiędzy okskarbazepiną oraz karbamazepiną w odniesieniu do czasu do wycofania z udziału w badaniu (ang. <i>time to treatment withdrawal</i>) przez pacjentów (HR = 1,04 [95% CI: 0,78; 1,39]). Nie wykazano również istotnych różnic w odniesieniu do przypadków opuszczenia badania z powodu nieakceptowalnych działań niepożądanych (HR = 0,85 [95% CI: 0,59; 1,24]) oraz w odniesieniu do przypadków opuszczenia terapii z powodu niedostatecznej kontroli padaczki (HR = 1,33 [95% CI: 0,82; 2,15]). Działania niepożądane w postaci nudności lub wymiotów (lub nudności oraz wymiotów) istotnie rzadziej występowały u pacjentów leczonych karbamazepiną w bezpośrednim porównaniu do karbamazepiny (OR = 3,15 [95% CI: 1,39; 7,14]).</p> <p>Podsumowując, okskarbazepina oraz karbamazepina wykazują podobną skuteczność kliniczną oraz są dobrze tolerowane przez pacjentów. Niemniej jednak, jak podkreślają autorzy przeglądu, z uwagi na szerokie przedziały ufności dla uzyskanych wyników, nie można wykluczyć istnienia istotnych różnic między analizowanymi preparatami.</p>	<p>W przeprowadzonej metaanalizie uwzględniono wszystkie badania kliniczne, które zostały włączone i opisane w niniejszej analizie klinicznej.</p>
Przegląd systematyczny bez meta-analizy				
Arya i wsp., 2013 [55]	<p><u>Cel opracowania:</u> przegląd badań dotyczących stosowania różnych terapii AED u dzieci z padaczką częściową, z uwzględnieniem oceny klasy dowodów medycznych dla</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u> PubMed (do lipca 2012).</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> badania RCT, przeglądy systematyczne oraz metaanalizy dotyczące stosowania różnych leków przeciwpadaczkowych</p>	<p>Wyniki dla każdego z włączonych do analizy leków przeciwpadaczkowych zostały omówione osobno. W niniejszej analizie klinicznej przedstawiono tylko wyniki raportowane dla okskarbazepiny.</p> <p>Spośród wszystkich przeanalizowanych leków, tylko dla okskarbazepiny odnaleziono badanie o wysokim stopniu wiarygodności (dowód naukowy klasy</p>	<p>W opracowaniu uwzględniono badania kliniczne, które zostały dodatkowo omówione w niniejszej analizie</p>

Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
	<p>każdego z badań.</p> <p>Do zestawienia włączono zarówno leki stosowane w formie monoterapii, jak i terapii wspomagających.</p> <p><u>Analizowana populacja</u>: dzieci do 18 roku życia z padaczką częściową.</p> <p><u>Interwencje</u>: okskarbazepina, karbamazepina, klobazam, lamotrygina, fenobarbital, fenytoina, topiramam, walproinian, wigabatryna, zonisamid, gabapentyna, lamotrygina, lewetyracetam.</p>	<p>u dzieci z padaczką częściową.</p> <p><u>Badania włączone</u>: (3 badania dotyczące okskarbazepiny); Guerreiro i wsp. 1997, Muller i wsp. 2006, Novartis-Pharmaceutical 2004 (informacje na temat stosowania leku Trileptal).</p> <p>Pełna lista badań włączonych do analizy dostępna jest w bibliografii pracy źródłowej.</p>	<p>I) potwierdzające jej wysoką skuteczność i efektywność kliniczną podczas stosowania w ramach monoterapii. W badaniu tym porównywano skuteczność okskarbazepiny i fenytoiny. Skuteczność kliniczna obydwu leków była podobna, natomiast analiza profilu bezpieczeństwa wskazała na korzyść stosowania okskarbazepiny.</p> <p>Jeśli chodzi o terapie wspomagające, jako dowody naukowe klasy I określono wybrane badania kliniczne dotyczące zastosowania okskarbazepiny, gabapentyny, lamotryginy, lewetyracetamu oraz topiramatu. W badaniu dotyczącym okskarbazepiny porównującym jej skuteczność względem placebo wykazano istotne różnice między grupami, zarówno pod względem efektywności terapii, jak i jej profilu bezpieczeństwa.</p> <p>Wyniki analizy świadczą o tym, że tylko okskarbazepina posiada potwierdzone wiarygodne dowody naukowe z zakresu skuteczności klinicznej w analizowanym wskazaniu. Wyniki pozostałych badań klinicznych mogą sugerować wysoką efektywność innych ocenianych leków, jednak należy mieć na uwadze ich słabą wiarygodność.</p>	<p>klinicznej.</p>
Opracowania przeglądowe bez meta-analizy				
<p>Beydoun, 2000 [52]</p>	<p><u>Cel opracowania</u>: ocena bezpieczeństwa i skuteczności klinicznej okskarbazepiny stosowanej jako terapia wspomagająca oraz jako monoterapia w porównaniu ze standardowymi terapiami przeciwpadaczkowymi (AEDs- ang. <i>Antiepileptic Drugs</i>).</p> <p><u>Analizowana populacja</u>: osoby dorosłe oraz dzieci z nowo rozpoznaną padaczką częściową (lub uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi).</p> <p><u>Interwencje</u>: okskarbazepina (w</p>	<p><u>Badania uwzględnione</u>: Barcs i wsp. 2000, Glauser i wsp. 2000, Bill i wsp. 1997, Guerreiro i wsp. 1997, Christe i wsp. 1997, Dam i wsp. 1989, Sachdeo i wsp. 1999, Schachter i wsp. 1999, Beydoun i wsp. 2000, Sachdeo i wsp. 1998.</p>	<p>Przegląd badań klinicznych wykazał, że okskarbazepina jest skuteczną terapią w leczeniu padaczki częściowej oraz uogólnionych napadów toniczno-klonicznych zarówno u osób dorosłych, jak i u dzieci. Jej efektywność kliniczna jest porównywalna z innymi standardowymi terapiami przeciwpadaczkowymi, przy czym okskarbazepina jest znacznie lepiej tolerowana przez pacjentów niż fenytoina i karbamazepina.</p> <p>Nie stwierdzono istotnych interakcji podczas jednoczesnego stosowania okskarbazepiny z warfaryną, werapamilem, dekstropropoksyfenem, cymetydyną oraz erytromycyną, odnotowano jednak, że stosowanie okskarbazepiny może wpływać na metabolizm doustnych środków antykoncepcyjnych.</p> <p>Stwierdzono również, że skuteczna klinicznie dawka okskarbazepiny jest o około 50% wyższa niż skuteczna dawka karbamazepiny, co może rzutować na lepsze bezpieczeństwo terapii okskarbazepiną u pacjentów z zaburzeniami</p>	<p>W ramach opracowania przeglądowego uwzględniono badania kliniczne, które zostały włączone i opisane w niniejszej analizie klinicznej.</p>

Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
	różnych dawkach), inne standardowe terapie przeciwpadaczkowe (AEDs): karbamazepina, fenytoina, kwas walproinowy.		funkcji wątroby. Podsumowując, okskarbazepina wydaje się być dobrą alternatywą jako terapia pierwszego rzutu u pacjentów z nowo rozpoznaną padaczką częściową lub uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi, głównie przez wzgląd na bardzo dobrą tolerancję przez pacjentów i niskie ryzyko interakcji z innymi lekami.	
Schmidt i wsp., 2000 [53]	<u>Cel opracowania:</u> przegląd doniesień na temat skuteczności i bezpieczeństwa, a także zaleceń odnośnie stosowania okskarbazepiny w leczeniu padaczki częściowej. <u>Analizowana populacja:</u> dzieci, młodzież oraz osoby dorosłe z padaczką częściową (napady częściowe proste, napady częściowe złożone lub napady częściowe wtórnie uogólnione). <u>Interwencje:</u> okskarbazepina, inne standardowe leki przeciwpadaczkowe (AEDs): karbamazepina, fenytoina, kwas walproinowy.	<u>Badania uwzględnione:</u> Barcs i wsp. 2000, Glauser i wsp. 2000, Bill i wsp. 1997, Guerreiro i wsp. 1997, Christe i wsp. 1997, Dam i wsp. 1989, Sachdeo i wsp. 1998, Schachter i wsp. 1999, Beydoun i wsp. 2000, Kramer i wsp. 1998, Sessler i wsp. 1998, Alving i wsp. 1994, Dam i wsp. 1984, Beran i wsp. 1993, Houtkooper i wsp. 1987, Reinikainen i wsp. 1987, Friis i wsp. 1993, Van Parys i wsp. 1993, Krämer i wsp. 1992, Zaccara i wsp. 1993, Fattore i wsp. 1990, Sonnen i wsp. 1990, Klosterskor-Jensen i wsp. 1992, Baruzzi i wsp. 1994, Pisani i wsp. 1991, Isojärvi i wsp. 1999, Larkin i wsp. 1991, Rattya i wsp. 1999, Arnoldussen i wsp. 1993, Rentmeester i wsp. 1995, May i wsp. 1999, Tartara i wsp. 1993.	Stosowanie okskarbazepiny jest wysoce skuteczną i bezpieczną opcją terapeutyczną w leczeniu napadów padaczkowych częściowych, zarówno w ramach monoterapii, jak i leczenia wspomagającego u osób dorosłych i młodzieży, a także u dzieci. Okskarbazepina posiada szereg zalet w porównaniu z innymi terapiami przeciwpadaczkowymi, m.in. możliwość szybkiego zwiększenia dawki leku, wysokie bezpieczeństwo terapii (za wyjątkiem rzadkiej i z reguły bezobjawowej hiponatremii) oraz niskie ryzyko interakcji z innymi lekami. Okskarbazepina wykazuje podobną skuteczność oraz podobną lub wyższą tolerancję i bezpieczeństwo stosowania w porównaniu z lekami przeciwpadaczkowymi pierwszej generacji. Skuteczność okskarbazepiny utrzymuje się nawet podczas długotrwałego leczenia. Podsumowując, okskarbazepina jest cenną alternatywą dla obecnych metod leczenia padaczki.	W ramach opracowania przeglądowego uwzględniono badania kliniczne, które zostały włączone i opisane w niniejszej analizie klinicznej.
Kalis i wsp., 2001 [54]	<u>Cel opracowania:</u> przegląd doniesień dotyczących farmakologii oraz zastosowań terapeutycznych okskarbazepiny. <u>Analizowana populacja:</u> dzieci, młodzież oraz osoby dorosłe z padaczką częściową. <u>Interwencje:</u> okskarbazepina vs karbamazepina.	<u>Badania uwzględnione:</u> Barcs i wsp. 2000, Glauser i wsp. 2000, Houtkooper i wsp. 1987, Friis i wsp. 1993, Schachter i wsp. 1999, Beydoun i wsp. 2000, Gaily i wsp. 1997, Gareri i wsp. 1999, Dam i wsp. 1995, Beydoun i wsp. 2000, Beydoun i wsp. 1987, Pendlebury i wsp. 1989, Van Amelsvoort i wsp. 1994, Steinhoff i wsp. 1992, Dam i wsp. 1989, Gatzonis i wsp. 1999, May i wsp. 1999, McKee i wsp. 1994,	Okskarbazepina jest wysoce skutecznym lekiem w terapii padaczki częściowej u dorosłych i dzieci. W porównaniu z karbamazepiną oraz innymi lekami przeciwpadaczkowymi, okskarbazepina charakteryzuje się mniej skomplikowaną farmakokinetyką, niższym współczynnikiem częstości występowania działań niepożądanych oraz niższym ryzykiem interakcji z innymi lekami. Do najczęściej odnotowywanych działań niepożądanych terapii okskarbazepiną należą: zawroty głowy, ból głowy, podwójne widzenie, ataksja, nudności oraz wymioty. Stosowanie okskarbazepiny może wiązać się	W ramach opracowania przeglądowego uwzględniono badania kliniczne, które zostały włączone i opisane w niniejszej analizie klinicznej.

Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
		Tartara i wsp. 1993, Fattore i wsp. 1999, Zaccara i wsp. 1993, Keranen i wsp. 1992.	z wyższym ryzykiem wystąpienia hiponatremii niż w przypadku stosowania karbamazepiny. Terapia okskarbazepiną może być z powodzeniem stosowana u chorych, wykazujących nietolerancję w trakcie leczenia karbamazepiną.	

14.8. OCENA WŁĄCZONYCH BADAŃ KLINICZNYCH (RCT) W SKALI JADAD

Tabela 87. Ocena w skali *Jadad* dla badania o akronimie SANAD [1]-[4] oraz badania Donati i wsp. [5]-[6].

[ref]	Badanie [1]-[4]			Badanie [5]-[6]		
	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz
Czy badanie opisano jako randomizowane?	Tak	1	-	Tak	1	-
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	Nie	0	Badanie otwarte	Nie	0	Badanie otwarte
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?	Tak	1	-	Tak	1	-
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?	Tak	1	Randomizacja centralna, komputerowa	Tak	1	Randomizacja centralna, komputerowa ze stratyfikacją
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?	Nie	0	Badanie otwarte	Nie	0	Badanie otwarte
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?	Nie	0	-	Nie	0	-
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?	Nie	0	-	Nie	0	-
SUMA PUNKTACJI		3			3	

Tabela 88. Ocena w skali *Jadad* dla badania Coppola i wsp. [8] oraz badania Dam i wsp. [31].

[ref]	Badanie [8]			Badanie [31]		
	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz
Czy badanie opisano jako randomizowane?	Tak	1	-	Tak	1	-
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	Nie	0	Badanie otwarte	Tak	1	-
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?	Tak	1	-	Tak	1	-
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?	Nie	0	Nie opisano metody randomizacji	Nie	0	Nie opisano metody randomizacji
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?	Nie	0	Badanie otwarte	Nie	0	Nie opisano metody zamaskowania
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?	Nie	0	-	Nie	0	-
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?	Nie	0	-	Nie	0	-
SUMA PUNKTACJI		2			3	

Okskarbazepina (Oxepilax®) w leczeniu napadów padaczkowych częściowych z towarzyszącymi lub nie – wtórnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi u dorosłych i dzieci w wieku 6 lat i starszych. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Tabela 89. Ocena w skali Jadad dla badania Reinikainen i wsp. [32] oraz badania Christe i wsp. [33].

[ref]	Badanie [32]			Badanie [33]		
				Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz
Czy badanie opisano jako randomizowane?	Tak	1	-	Tak	1	-
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	Tak	1	-	Tak	1	-
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?	Tak	1	-	Tak	1	-
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?	Nie	0	Nie opisano metody randomizacji	Nie	0	Nie opisano metody randomizacji
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?	Nie	0	Nie opisano metody zamaskowania	Tak	1	Przedstawiono opis metody zamaskowania
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?	Nie	0	-	Nie	0	-
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?	Nie	0	-	Nie	0	-
SUMA PUNKTACJI	3			4		

Tabela 90. Ocena w skali Jadad dla badania Sachdeo i wsp. [34] oraz badania Albani i wsp. [35].

[ref]	Badanie [34]			Badanie [35]		
				Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz
Czy badanie opisano jako randomizowane?	Tak	1	-	Tak	1	-
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	Tak	1	-	Nie	0	Badanie otwarte
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?	Tak	1	-	Tak	1	-
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?	Tak	1	Randomizacja centralna, komputerowa	Nie	0	Nie opisano metody randomizacji
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?	Tak	1	Przedstawiono opis metody zamaskowania	Nie	0	Badanie otwarte
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?	Nie	0	-	Nie	0	-
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?	Nie	0	-	Nie	0	-
SUMA PUNKTACJI	5			2		

Oszacowanie punktacji w skali Jadad dla badania RCT [7], [36] oraz badania CT [9] jest niemożliwe, ponieważ badania te nie zostały dotychczas opublikowane w postaci pełnego tekstu (stan na: maj 2015).

14.9. OCENA WŁĄCZONYCH BADAŃ KLINICZNYCH (NON-RCT) W SKALI NOS

Tabela 91. Formularz oceny wiarygodności badań kohortowych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE; badanie [25], [26], [28].

Pytanie		Punkt			
		[25]	[26]	[28]	
Referencja					
Wybór badania	Reprezentatywność grupy (kohorty) poddanej ekspozycji na dany czynnik	W pełni reprezentatywna dla przeciętnej populacji	*	*	
		Częściowo reprezentatywna dla przeciętnej populacji			*
		Wybrana grupa ekspozycyjna np. pielęgniarki, zdrowi ochotnicy, itp.			
		Brak charakterystyki grupy ekspozycyjnej			
	Wybór grupy kontrolnej – nieekspozycyjnej na dany czynnik	Wybrana z tej samej populacji co grupa ekspozycyjna	*	*	*
		Wybrana z odmiennej populacji			
		Brak charakterystyki grupy ekspozycyjnej			
	Ustalenie ekspozycji	Pewna dokumentacja medyczna (np. rejestr chirurgiczny)	*	*	*
		Na podstawie wywiadu w przypadku zamaskowania grupy przypadków i grupy kontrolnej			
		Na podstawie wywiadu w przypadku braku zamaskowania grup			
		Raportowanie przez samego chorego			
	Wykazanie, że nie stwierdzono oczekiwanego punktu końcowego w momencie rozpoczęcia ekspozycji na badany czynnik (wywołujący ten punkt końcowy)	Tak	*	*	*
Nie					
Porównywalność	Jednorodność kohorty oraz kontroli na podstawie metod przeprowadzenia badania i analizy	Wybór kontroli ze względu na___ (podać najbardziej istotny czynnik) - inny lek zastosowany w terapii tej samej jednostki chorobowej	*	*	*
		Wybór grupy kontrolnej ze względu na inne czynniki			
Wyniki	Ocena poszukiwanych punktów końcowych (skutków ekspozycji)	Niezależna, przeprowadzona w sposób wiarygodny	*	*	*
		Tak, ale za pomocą mniej wiarygodnych metod oceny			
		Niewiarygodne, raportowanie przez samego chorego			
		Brak opisu			
	Czy okres obserwacji był wystarczająco długi aby skutek ekspozycji mógł się pojawić	Tak	*	*	*
		Nie			
	Adekwatność okresu obserwacji dla wybranej grupy ekspozycyjnej (kohorty)	Całkowita; żadna osoba z kohorty nie została utracona z okresu obserwacji	*	*/-	*/-
		Utrata z okresu obserwacji niewielkiego odsetka osób bez generowania tzw. „błędu utraty”			
Odsetek osób nieutraconych z okresu obserwacji <80% oraz brak charakterystyki osób utraconych					
Brak informacji					

*według Wells GA et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. URL: <http://www.lri.ca/programs/ceu/oxford.htm>.

Okskarbazepina (Oxepilax®) w leczeniu napadów padaczkowych częściowych z towarzyszącymi lub nie – wtórnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi u dorosłych i dzieci w wieku 6 lat i starszych. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Tabela 92. Formularz oceny wiarygodności badań kohortowych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE; badania [41], [42], [43].

Pytanie		Punkt			
		[41]	[42]	[43]	
Wybór badania	Reprezentatywność grupy (kohorty) poddanej ekspozycji na dany czynnik	Referencja			
		W pełni reprezentatywna dla przeciętnej populacji	*	*	
		Częściowo reprezentatywna dla przeciętnej populacji			*
		Wybrana grupa ekspozycyjna np. pielęgniarki, zdrowi ochotnicy, itp.			
	Wybór grupy kontrolnej – nieekspozycyjnej na dany czynnik	Brak charakterystyki grupy ekspozycyjnej			
		Wybrana z tej samej populacji co grupa ekspozycyjna	*	*	
		Wybrana z odmiennej populacji			*
	Ustalenie ekspozycji	Brak charakterystyki grupy ekspozycyjnej			
		Pewna dokumentacja medyczna (np. rejestr chirurgiczny)	*	*	*
		Na podstawie wywiadu w przypadku zamaskowania grupy przypadków i grupy kontrolnej			
		Na podstawie wywiadu w przypadku braku zamaskowania grup			
	Wykazanie, że nie stwierdzono oczekiwanego punktu końcowego w momencie rozpoczęcia ekspozycji na badany czynnik (wywołujący ten punkt końcowy)	Raportowanie przez samego chorego			
		Tak	*	*	*
	Porównywalność	Nie			
Wybór kontroli ze względu na____ (podać najbardziej istotny czynnik) - brak stosowania okskarbazepiny/zastosowanie innego AED w leczeniu tej samej jednostki chorobowej		*	*	*	
Wyniki	Ocena poszukiwanych punktów końcowych (skutków ekspozycji)	Wybór grupy kontrolnej ze względu na inne czynniki			
		Niezależna, przeprowadzona w sposób wiarygodny	*	*	*
		Tak, ale za pomocą mniej wiarygodnych metod oceny			
		Niewiarygodne, raportowanie przez samego chorego			
	Czy okres obserwacji był wystarczająco długi aby skutek ekspozycji mógł się pojawić	Brak opisu			
		Tak	*	*	*
	Adekwatność okresu obserwacji dla wybranej grupy ekspozycyjnej (kohorty)	Nie			
		Całkowita; żadna osoba z kohorty nie została utracona z okresu obserwacji	*/		
		Utrata z okresu obserwacji niewielkiego odsetka osób bez generowania tzw. „błędu utraty”			
		Odsetek osób nieutraconych z okresu obserwacji <80 % oraz brak charakterystyki osób utraconych			
Brak informacji		*	*		

*według Wells GA et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. URL: <http://www.lri.ca/programs/ceu/oxford.htm>.

Tabela 93. Formularz oceny wiarygodności badań kohortowych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE; badania [44], [45].

Pytanie		Punkt		
		[44]	[45]	
Referencja				
Wybór badania	Reprezentatywność grupy (kohorty) poddanej ekspozycji na dany czynnik	W pełni reprezentatywna dla przeciętnej populacji	*	*
		Częściowo reprezentatywna dla przeciętnej populacji		
		Wybrana grupa ekspozycyjna np. pielęgniarki, zdrowi ochotnicy, itp.		
		Brak charakterystyki grupy ekspozycyjnej		
	Wybór grupy kontrolnej – nieekspozycyjnej na dany czynnik	Wybrana z tej samej populacji co grupa ekspozycyjna		*
		Wybrana z odmiennej populacji	*	
		Brak charakterystyki grupy ekspozycyjnej		
	Ustalenie ekspozycji	Pewna dokumentacja medyczna (np. rejestr chirurgiczny)	*	*
		Na podstawie wywiadu w przypadku zamaskowania grupy przypadków i grupy kontrolnej		
		Na podstawie wywiadu w przypadku braku zamaskowania grup		
		Raportowanie przez samego chorego		
	Wykazanie, że nie stwierdzono oczekiwanego punktu końcowego w momencie rozpoczęcia ekspozycji na badany czynnik (wywołujący ten punkt końcowy)	Tak	*	*
		Nie		
	Porównywalność	Wybór kontroli ze względu na___ (podać najbardziej istotny czynnik) - brak stosowania okskarbazepiny/ stosowanie innego AED w leczeniu tej samej jednostki chorobowej		*
Wybór grupy kontrolnej ze względu na inne czynniki		*		
Wyniki	Ocena poszukiwanych punktów końcowych (skutków ekspozycji)	Niezależna, przeprowadzona w sposób wiarygodny	*	*
		Tak, ale za pomocą mniej wiarygodnych metod oceny		
		Niewiarygodne, raportowanie przez samego chorego		
		Brak opisu		
	Czy okres obserwacji był wystarczająco długi aby skutek ekspozycji mógł się pojawić	Tak	*	*
		Nie		
	Adekwatność okresu obserwacji dla wybranej grupy ekspozycyjnej (kohorty)	Całkowita; żadna osoba z kohorty nie została utracona z okresu obserwacji		
		Utrata z okresu obserwacji niewielkiego odsetka osób bez generowania tzw. „błędu utraty”		
		Odsetek osób nieutraconych z okresu obserwacji <80 % oraz brak charakterystyki osób utraconych		
		Brak informacji	*	*

*według Wells GA et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta- analyses. URL: <http://www.lri.ca/programs/ceu/oxford.htm>.

Okskarbazepina (Oxepilax®) w leczeniu napadów padaczkowych częściowych z towarzyszącymi lub nie – wtórnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi u dorosłych i dzieci w wieku 6 lat i starszych. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Tabela 94. Formularz oceny wiarygodności badań kliniczno-kontrolnych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE; badanie [40].

Pytanie		Punkt	
Referencja		[40]	
Wybór badania	Czy kryteria włączenia do grupy klinicznej zostały zdefiniowane we właściwy sposób	Tak, niezależna walidacja kryteriów	*
		Tak, np. łączenie rekordów (ang. <i>rekord linkage</i>) ^{^^} lub sposób bazujący na zgłoszeniach spontanicznych przez pacjentów	
		Brak opisu	
	Reprezentatywność grupy przypadków	Seria kolejnych przypadków/ reprezentatywna (w sposób oczywisty) seria przypadków	*
		Potencjalnie reprezentatywna (możliwy błąd selekcji) lub nieokreślona	
	Wybór grupy kontrolnej	Pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tej samej społeczności, co pacjenci w grupie badanej	*
		Pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tego samego ośrodka, co pacjenci w grupie badanej	
		Brak opisu	
	Zdefiniowanie grupy kontrolnej	Spełnienie takich samych kryteriów kwalifikacji jak kohorta badana	*
		Brak opisu	
Porównywalność	Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?	Grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem <u>rozpoznania choroby i ekspozycji na okskarbazepinę</u>	*
		Grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających	
Ekspozycja	Ustalenie ekspozycji	Wiarygodna dokumentacja medyczna	*
		Ustrukturyzowany wywiad, z zamaskowaniem przynależności respondenta do grupy	
		Wywiad, bez zamaskowania	
		Raportowana przez pacjenta lub na podstawie niezwyfikowanej dokumentacji medycznej	
		Brak opisu	
	Czy zastosowano tę samą metodą oceny ekspozycji w grupie klinicznej i kontrolnej?	Tak	*
		Nie	
Odsetek pacjentów z brakiem informacji o ekspozycji na czynnik	Taki sam/ zbliżony odsetek pacjentów w obu grupach		
	Różne odsetki w obu grupach lub brak opisu	*	

*według Wells GA , i wsp. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. URL: <http://www.lri.ca/programs/ceu/oxford.htm>.

^{^^}łączenie danych zawartych w różnych zbiorach np. historii choroby czy dokumentach statystyki ludności, umożliwiające powiązanie informacji istotnych, ale odległych w czasie lub przestrzeni. Procedura łączenia rekordów pochodzących z różnych zbiorów jest możliwa tylko w oparciu o jednoznaczny system identyfikujący poszczególne osoby.

Badanie kohortowe [27] nie zostało ocenione w skali NOS ze względu na brak pełnotekstowej publikacji. Pozostałe prospektywne i retrospektywne badania kliniczne nie zostały ocenione w skali NOS, ponieważ były one przeprowadzone bez grupy kontrolnej, a w przypadku tych badań nie stosuje się ww. skali oceny wiarygodności.

[27]

14.10. OCENA BADAŃ W SKALI GRADE

Tabela 95. Ocena jakości dowodów naukowych z randomizowanych badań klinicznych.

Badanie kliniczne [1]-[4]	
Rodzaj badania: Wieloośrodkowe (ośrodki w Wielkiej Brytanii), randomizowane badanie z grupą kontrolną, bez zamaskowania, grupy równoległe, typ IIA.	Jakość wyników: wysoka
Jakość badania (ocena metodologii): wysoka	Ocena poziomu dowodów: A
Ograniczenia metodyki: brak zamaskowania (badanie otwarte); w publikacjach referencyjnych nie podano dokładnej długości okresu obserwacji dla oceny skuteczności klinicznej ani nie przedstawiono schematu dawkowania porównywanych leków przeciwpadaczkowych.	
Badanie kliniczne [5]-[6]	
Rodzaj badania: Wieloośrodkowe, randomizowane badanie z grupą kontrolną, bez zamaskowania, grupy równoległe, typ IIA.	Jakość wyników: wysoka
Jakość badania (ocena metodologii): wysoka	Ocena poziomu dowodów: A
Ograniczenia metodyki: brak zamaskowania (badanie otwarte), mała liczba pacjentów włączonych do poszczególnych grup; w badaniu analizowano głównie wpływ zastosowanego leczenia na funkcje poznawcze pacjentów.	
Badanie kliniczne [7]	
Rodzaj badania: Randomizowane badanie z grupą kontrolną, bez zamaskowania, grupy równoległe, typ IIA.	Jakość wyników: nie określono
Jakość badania (ocena metodologii): nie określono	Ocena poziomu dowodów: nie określono
Ograniczenia metodyki: badanie nie zostało opublikowane; wyniki z zakresu oceny profilu bezpieczeństwa opisano w oparciu o dane przedstawione w dostępnym abstrakcie konferencyjnym; brak wyników z zakresu skuteczności klinicznej porównywanych leków.	
Badanie kliniczne [8]	
Rodzaj badania: Wieloośrodkowe, randomizowane badanie z grupą kontrolną, bez zamaskowania, grupy równoległe, typ IIA.	Jakość wyników: wysoka
Jakość badania (ocena metodologii): wysoka	Ocena poziomu dowodów: A
Ograniczenia metodyki: brak zamaskowania (badanie otwarte), mała liczba pacjentów włączonych do poszczególnych grup.	
Badanie kliniczne [9]	
Rodzaj badania: Badanie z równoległą grupą kontrolną.	Jakość wyników: nie określono
Jakość badania (ocena metodologii): nie określono	Ocena poziomu dowodów: nie określono
Ograniczenia metodyki: badanie nie zostało opublikowane; wyniki dotyczące oceny skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa opisano w oparciu o dostępny abstrakt konferencyjny. Na podstawie danych z abstraktu nie można wnioskować o przeprowadzonej randomizacji.	
Badanie kliniczne [31]	
Rodzaj badania: Wieloośrodkowe (20 ośrodków w Danii, Norwegii, Szwecji i Finlandii) badanie randomizowane z grupą kontrolną i podwójnym zamaskowaniem, typ IIA.	Jakość wyników: wysoka
Jakość badania (ocena metodologii): wysoka	Ocena poziomu dowodów: A
Ograniczenia metodyki: mała liczba pacjentów włączonych do poszczególnych grup.	
Badanie kliniczne [32]	
Rodzaj badania: Jednoośrodkowe (ośrodek w Finlandii) badanie randomizowane z grupą kontrolną i podwójnym zamaskowaniem, typ IIA.	Jakość wyników: średnia
Jakość badania (ocena metodologii): średnia	Ocena poziomu dowodów: B
Ograniczenia metodyki: badanie jednoośrodkowe; mała liczba pacjentów włączonych do poszczególnych grup.	
Badanie kliniczne [33]	
Rodzaj badania: Wieloośrodkowe (ośrodki w Belgii, Brazylii, Francji, Niemczech, Holandii, Południowej Afryce, Hiszpanii i Wielkiej Brytanii), randomizowane, podwójnie zamaskowane badanie z grupami równoległymi, typ IIA.	Jakość wyników: wysoka
Jakość badania (ocena metodologii): wysoka	Ocena poziomu dowodów: A
Ograniczenia metodyki: brak.	
Badanie kliniczne [34]	
Rodzaj badania: Wieloośrodkowe (ośrodki w USA), randomizowane, podwójnie zamaskowane badanie z grupami równoległymi, typ IIA.	Jakość wyników: wysoka
Jakość badania (ocena metodologii): wysoka	Ocena poziomu dowodów: A
Ograniczenia metodyki: brak poszukiwanego komparatora; w obu porównywanych grupach stosowano okskarbazepinę.	
Badanie kliniczne [35]	
Rodzaj badania: Wieloośrodkowe (41 ośrodków we Włoszech), randomizowane, podwójnie zamaskowane badanie z grupami równoległymi, typ IIA.	Jakość wyników: wysoka
Jakość badania (ocena metodologii): wysoka	Ocena poziomu dowodów: A
Ograniczenia metodyki: brak poszukiwanego komparatora; w obu porównywanych grupach stosowano okskarbazepinę.	
Badanie kliniczne [36]	
Rodzaj badania: Wieloośrodkowe, randomizowane badanie z grupą kontrolną, z podwójnym zamaskowaniem, grupy równoległe, typ IIA.	Jakość wyników: nie określono
Jakość badania (ocena metodologii): nie określono	Ocena poziomu dowodów: nie określono
Ograniczenia metodyki: badanie nie zostało opublikowane; wyniki z zakresu oceny profilu bezpieczeństwa (porównanie względem placebo) opisano w oparciu o dane przedstawione w dostępnym abstrakcie.	

Okskarbazepina (Oxepilax®) w leczeniu napadów padaczkowych częściowych z towarzyszącymi lub nie – wtórnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi u dorosłych i dzieci w wieku 6 lat i starszych. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Tabela 96. Ocena jakości dowodów naukowych z badań klinicznych o niższej wiarygodności.

Badanie kliniczne [10]	
Rodzaj badania: Jednoośrodkowe, prospektywne, otwarte badanie kliniczne bez grupy kontrolnej i zamaskowania, typ IVC.	Jakość wyników: niska
Jakość badania (ocena metodologii): niska	Ocena poziomu dowodów: B
Ograniczenia metodyki: brak grupy kontrolnej.	
Badanie kliniczne [11]	
Rodzaj badania: Wieloośrodkowe, prospektywne, otwarte badanie kliniczne bez grupy kontrolnej i zamaskowania, typ IVC.	Jakość wyników: niska
Jakość badania (ocena metodologii): niska	Ocena poziomu dowodów: B
Ograniczenia metodyki: brak grupy kontrolnej.	
Badanie kliniczne [12]	
Rodzaj badania: Wieloośrodkowe (18 ośrodków we Włoszech), prospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej i zamaskowania, typ IVC.	Jakość wyników: niska
Jakość badania (ocena metodologii): niska	Ocena poziomu dowodów: B
Ograniczenia metodyki: brak grupy kontrolnej.	
Badanie kliniczne [13]	
Rodzaj badania: Wieloośrodkowe, prospektywne badanie otwarte, bez randomizacji, bez grupy kontrolnej i bez zamaskowania, typ IVC.	Jakość wyników: niska
Jakość badania (ocena metodologii): niska	Ocena poziomu dowodów: B
Ograniczenia metodyki: brak grupy kontrolnej.	
Badanie kliniczne [14]	
Rodzaj badania: Wieloośrodkowe, prospektywne badanie otwarte, bez randomizacji, bez grupy kontrolnej i bez zamaskowania, typ IVC.	Jakość wyników: niska
Jakość badania (ocena metodologii): niska	Ocena poziomu dowodów: B
Ograniczenia metodyki: brak grupy kontrolnej.	
Badanie kliniczne [18]- [19]	
Rodzaj badania: Wieloośrodkowe (70 ośrodków w USA), prospektywne badanie otwarte, bez grupy kontrolnej i zamaskowania, typ IVC.	Jakość wyników: niska
Jakość badania (ocena metodologii): niska	Ocena poziomu dowodów: B
Ograniczenia metodyki: brak grupy kontrolnej.	
Badanie kliniczne [20]	
Rodzaj badania: Jednoośrodkowe, retrospektywne badanie bez grupy kontrolnej i zamaskowania, typ IVC.	Jakość wyników: niska
Jakość badania (ocena metodologii): niska	Ocena poziomu dowodów: B
Ograniczenia metodyki: brak grupy kontrolnej.	
Badanie kliniczne [21]	
Rodzaj badania: Jednoośrodkowe, retrospektywne badanie bez grupy kontrolnej i zamaskowania, typ IVC.	Jakość wyników: niska
Jakość badania (ocena metodologii): niska	Ocena poziomu dowodów: B
Ograniczenia metodyki: brak grupy kontrolnej.	
Badanie kliniczne [22]	
Rodzaj badania: Jednoośrodkowe (ośrodek w Holandii), retrospektywne badanie bez grupy kontrolnej i zamaskowania, typ IVC.	Jakość wyników: niska
Jakość badania (ocena metodologii): niska	Ocena poziomu dowodów: B
Ograniczenia metodyki: brak grupy kontrolnej.	
Badanie kliniczne [23]	
Rodzaj badania: Wieloośrodkowe (8 ośrodków w Danii), retrospektywne badanie bez grupy kontrolnej i zamaskowania, typ IVC.	Jakość wyników: niska
Jakość badania (ocena metodologii): niska	Ocena poziomu dowodów: B
Ograniczenia metodyki: brak grupy kontrolnej.	
Badanie kliniczne [25]	
Rodzaj badania: Jednoośrodkowe, prospektywne badanie z równoczesną kohortą kontrolną, bez zamaskowania, typ IIIA^	Jakość wyników: niska
Jakość badania (ocena metodologii): niska	Ocena poziomu dowodów: B
Ograniczenia metodyki: brak randomizacji.	
Badanie kliniczne [26]	
Rodzaj badania: Jednoośrodkowe (ośrodek w Niemczech), retrospektywne badanie z równoczesną kohortą kontrolną, bez zamaskowania, typ IIIC^	Jakość wyników: niska
Jakość badania (ocena metodologii): niska	Ocena poziomu dowodów: B
Ograniczenia metodyki: brak randomizacji, analiza retrospektywna.	
Badanie kliniczne [37]	

Rodzaj badania: Badanie obserwacyjne, postmarketingowe na podstawie danych statystycznych pochodzących z procedury preskrypcyjnej PEM w Wielkiej Brytanii.	Jakość wyników: niska
Jakość badania (ocena metodologii): niska	Ocena poziomu dowodów: B
Ograniczenia metodyki: badanie postmarketingowe.	
Badanie kliniczne [38]	
Rodzaj badania: Badanie obserwacyjne/ opisowe na podstawie danych z programu badań klinicznych (randomizowanych oraz bez grupy kontrolnej) oraz programu rozszerzonego dostępu.	Jakość wyników: niska
Jakość badania (ocena metodologii): niska	Ocena poziomu dowodów: B
Ograniczenia metodyki: badanie obserwacyjne/ przeglądowe oparte na wynikach badań klinicznych i danych postmarketingowych.	
Badanie kliniczne [39]	
Rodzaj badania: Badanie obserwacyjne/ opisowe na podstawie danych z 21 randomizowanych badań klinicznych umieszczonych w bazie danych „ <i>Novartis Safety Database</i> ”.	Jakość wyników: niska
Jakość badania (ocena metodologii): niska	Ocena poziomu dowodów: B
Ograniczenia metodyki: badanie obserwacyjne/ przeglądowe oparte na wynikach przeprowadzonych badań klinicznych.	
Badanie kliniczne [40]	
Rodzaj badania: Jednoośrodkowe, retrospektywne badanie kliniczno-kontrolne, typ IIID.	Jakość wyników: niska
Jakość badania (ocena metodologii): niska	Ocena poziomu dowodów: B
Ograniczenia metodyki: w analizowanej grupie chorych poddanej takiej samej interwencji wyodrębniono 2 kohorty, w których występowały lub nie występowały działania niepożądane w trakcie leczenia.	
Badanie kliniczne [42]	
Rodzaj badania: Jednoośrodkowe, prospektywne badanie z równoczesną kohortą kontrolną, bez zamaskowania, typ IIIA.	Jakość wyników: niska
Jakość badania (ocena metodologii): niska	Ocena poziomu dowodów: B
Ograniczenia metodyki: nie przeprowadzono analizy porównawczej względem grupy kontrolnej, a wyniki raportowane w każdej z grup pacjentów zestawiano oddzielnie względem stanu/wartości początkowych.	
Badanie kliniczne [43]	
Rodzaj badania: Jednoośrodkowe, prospektywne badanie z równoczesną kohortą kontrolną, bez zamaskowania, typ IIIA.	Jakość wyników: niska
Jakość badania (ocena metodologii): niska	Ocena poziomu dowodów: B
Ograniczenia metodyki: nie przeprowadzono analizy porównawczej względem grupy kontrolnej, a wyniki raportowane w każdej z grup pacjentów zestawiano oddzielnie względem stanu/wartości początkowych.	
Badanie kliniczne [44]	
Rodzaj badania: Jednoośrodkowe, prospektywne badanie z równoczesną kohortą kontrolną, bez zamaskowania, typ IIIA.	Jakość wyników: niska
Jakość badania (ocena metodologii): niska	Ocena poziomu dowodów: B
Ograniczenia metodyki: nie przeprowadzono analizy porównawczej względem grupy kontrolnej, a wyniki raportowane w każdej z grup pacjentów zestawiano oddzielnie względem stanu/wartości początkowych.	
Badanie kliniczne [46]	
Rodzaj badania: Wieloośrodkowe (3 ośrodki w Korei Południowej), prospektywne badanie bez grupy kontrolnej i zamaskowania, typ IVC.	Jakość wyników: niska
Jakość badania (ocena metodologii): niska	Ocena poziomu dowodów: B
Ograniczenia metodyki: brak grupy kontrolnej.	
Badanie kliniczne [47]	
Rodzaj badania: Jednoośrodkowe, prospektywne badanie bez grupy kontrolnej i zamaskowania, typ IVC.	Jakość wyników: niska
Jakość badania (ocena metodologii): niska	Ocena poziomu dowodów: B
Ograniczenia metodyki: brak grupy kontrolnej.	
Badanie kliniczne [48]	
Rodzaj badania: Badanie opisowe na podstawie danych z badań klinicznych bez grupy kontrolnej oraz obserwacji postmarketingowych.	Jakość wyników: niska
Jakość badania (ocena metodologii): niska	Ocena poziomu dowodów: B
Ograniczenia metodyki: badanie obserwacyjne/ przeglądowe oparte na wynikach prospektywnych badań klinicznych, które uwzględniono w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa stosowania okskarbazepiny.	

Okskarbazepina (Oxepilax®) w leczeniu napadów padaczkowych częściowych z towarzyszącymi lub nie – wtórnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi u dorosłych i dzieci w wieku 6 lat i starszych. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



14.11. OPIS SKAL I KWESTIONARIUSZY WYKORZYSTANYCH W BADANIACH KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY

Tabela 97. Charakterystyka innych skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach klinicznych włączonych do niniejszego opracowania.

Nazwa skali/ kwestionariusza	Krótką charakterystyka skali/ kwestionariusza
Ocena jakości życia	<u>Kwestionariusz QOLIE-31</u> (ang. <i>Quality Of Life In Epilepsy Inventory-31</i>) pozwala na ocenę jakości życia pacjentów chorujących na padaczkę. Składa się z 7 wielopunktowych skal, które dotyczą następujących obszarów zdrowia: samopoczucie (5 pozycji), funkcjonowanie społeczne (5 pozycji), aktywność/ zmęczenie (4 pozycje), zdolności poznawcze (6 pozycji), lęk przed napadami padaczkowymi (7 pozycji), efekt leczenia (3 pozycje) i ogólna jakość życia (2 pozycje) oraz 1 pytanie dotyczące samooceny ogólnego stanu zdrowia. Całkowita punktacja QOLIE-31 to średnia ważona poszczególnych skal. Wynik QOLIE-31 mieści się w zakresie od 0 do 100 (im wyższy wynik, tym lepsza jakość życia pacjenta).
	<u>Kwestionariusz NEWQOL</u> (ang. <i>Newly Diagnosed Epilepsy Quality of Life</i>) służący do oceny jakości życia chorych z nowo rozpoznaną padaczką składa się łącznie z 93 części oraz ośmiu wieloskładnikowych skal (13 podskal) mierzących parametry zdrowotne takie jak: niepokój, depresja, aktywność społeczna, nasilenie objawów, poczucie opanowania, problemy neuropsychologiczne, napiętnowanie społeczne oraz stan psychiczny.
Ocena zdolności poznawczych	<u>Ocena sprawności psychomotorycznej i czułości:</u> - test szybkiego, powtarzanego łączenia kciuka i palca wskazującego (ang. <i>finger-tapping task</i>)
	<u>Ocena stopnia aktywacji poznawczej:</u> - test czasu reakcji wizualnej (ang. <i>visual reaction time [ms]</i>)
	<u>Informacja percepcyjno-psychiczna, ocena szybkości przetwarzania informacji oraz uwagi:</u> - średni czas reakcji w trakcie binarnego wyboru (ang. <i>mean binary choice reaction time [ms]</i>) - komputerowa wizualizacja wyszukiwania zadań (ang. <i>computerised visual searching task; CVST [s]</i>)
	<u>Ocena pamięci i uczenia się:</u> - słuchowo-werbalny test uczenia się – przywoływanie natychmiastowe (ang. <i>Rey AVLT immediate recall</i>) - słuchowo-werbalny test uczenia się – przywoływanie odroczone (ang. <i>Rey AVLT delayed recall</i>)
Ocena stanu emocjonalnego	<u>Skala nasilenia depresji Beck'a</u> (ang. <i>Beck's Depression Inventory; BDI</i>) jest częścią Szpitalnej Skali Depresji i Lęku (ang. <i>Hospital Anxiety and Depression Scale; HADS</i>), jej celem jest samoocena nasilenia depresji przez pacjenta. Skala składa się z 21 pytań, za każdą z odpowiedzi można uzyskać maksymalną liczbę punktów wynoszącą 3, w sumie pacjent może uzyskać do 63 punktów. Nasilenie depresji obliczane jest w oparciu o różne normy. W przybliżeniu 0-13 punktów – brak lub łagodna depresja, 14-19 punktów – łagodna depresja, 20-28 punktów - umiarkowana depresja, 29-63 punktów - ciężka depresja.
	<u>Szpitalna skala nasilenia lęku</u> (ang. <i>Hospital Anxiety Scale; HAS</i>) jest częścią Szpitalnej Skali Depresji i Lęku (ang. <i>Hospital Anxiety and Depression Scale; HADS</i>), jej celem jest samoocena nasilenia lęku przez pacjenta. Skala HAS składa się z 7 pytań dotyczących lęku, za każdą z odpowiedzi można uzyskać maksymalną liczbę punktów wynoszącą 3 (0 oznacza nie/ nigdy, 3 oznacza tak/ zdecydowanie), w sumie pacjent może uzyskać do 21 punktów (0-7 punktów – brak lęku, 8-10 punktów – łagodny lęk, 11-15 punktów – umiarkowany lęk, 16-21 punktów – ciężki lęk).
	<u>Skali depresji Hamiltona</u> (ang. <i>Hamilton Depression Rating Scale; HDRS</i>) składa się z 21 pytań oceniających obniżony nastrój, pobudzenie psychoruchowe, zahamowanie, poczucie winy, zaburzenia snu, apetytu, objawy lękowe, myśli samobójcze oraz krytycyzm.
	<u>Skala dystymii Cornella</u> (ang. <i>Cornell Dysthymia Rating Scale; CDRS</i>) składa się z 20 punktowanych pytań z pięcioma stopniami zaawansowania w każdym pytaniu. Wynik >40 punktów koreluje z jawną klinicznie dystymią, natomiast wyniki w przedziale od 20 do 40 punktów - z łagodnymi i umiarkowanymi objawami dystymicznymi.

14.12. TABELLE POMOCNICZE

Tabela 98. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii*.

Typ badania	Podtyp badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny	I A	Meta-analiza na podstawie wyników przeglądu systematycznego.
	I B	Systematyczny przegląd literatury bez meta-analizy.
Badanie eksperymentalne	II A	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją.
	II B	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
	II C	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji.
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	III A	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	III B	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.
	III C	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.

	III D	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno kontrolne (retrospektywne).
Badanie opisowe	IV A	Seria przypadków – badanie pretest/posttest.
	IV B	Seria przypadków – badanie posttest.
	IV C	Inne badanie grupy pacjentów.
	IV D	Opis przypadku.
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów.

* Na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness*. ang. *CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews*. Centre for Reviews and Dissemination (CRD) report #4, University of York, York 1996.

Tabela 99. Opis arkusza skali Jadad.

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (zawiera słowa takie jak <i>randomly, random, randomisation</i>)?	+1 punkt
Czy podano opis randomizacji i metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	+1 punkt
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	-1 punkt
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	+1 punkt
Czy podano opis sposobu zaślepienie próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	+1 punkt
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	-1 punkt
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	+1 punkt
Ocena maksymalna	5 punktów

Tabela 100. Opis skali GRADE.

Typ badania	Jakość dowodów naukowych			
Randomizowane lub quasi-randomizowane badanie kliniczne	wysoka			
Badania obserwacyjne	średnia			
Inne typy badań	niska			
Zmniejsz punktację w przypadku, gdy:		Zwiększ punktację w przypadku, gdy:		
Ograniczenia w metodycie badań (randomizacja, zaślepienie, kod alokacji)	poważne	-1	Silne związki/korelacja - istotny statystycznie wyniki RR >2 (< 0,5) w oparciu o wyniki ≥ 2 badań obserwacyjnych, bez znaczących czynników zakłócających	+1
	bardzo poważne	-2		
	istotna heterogenność	-1	Silny związek/korelacja - istotny statystycznie wyniki RR >2 (< 0,5) w oparciu bezpośrednie dowody bez poważnych zastrzeżeń do wiarygodności	+2
Niepewność co do kierunku wyników	niewielka	-1		
	duża	-2		
Rozrzuczone wyniki	-1	Dowody na związek odpowiedzi z dawką.		+1
Wysokie ryzyko błędów reporting	-1	Wszystkie wiarygodne znaczące czynniki zakłócające redukują dany efekt		+1

Tabela 101. Ocena poziomu dowodów naukowych w ocenie trójklasowej (A-B-C)*.

Poziom dowodów	Opis poziomu dowodów
A	Dane z randomizowanych, wieloośrodkowych badań klinicznych lub meta-analiz
B	Dane z randomizowanych badań jednoośrodkowych lub badań nierandomizowanych
C	Tylko zgodne opinie ekspertów, przypadki lub standardy opieki

* na podstawie: Grabowski M, Filipiak KJ: Evidence Based Medicine na przykładzie badań z lekami hipolipemizującymi. 44 pytania i odpowiedzi. Wyd. Medical Education, 2008. ISBN 978-83-926656-2-5.

Tabela 102. Ocena jakości wyników naukowych zawartych w artykułach*.

Jakość metod przeprowadzenia badań lub wyników	Opis jakości	
	Metod przeprowadzenia badań	Wyników
Wysoka	Badanie randomizowane podwójnie zamaskowane.	Dalsze badania prawdopodobnie nie zmienią naszego przekonania o trafności oszacowania efektu interwencji.
Średnia	Badanie randomizowane pojedynczo zamaskowane.	Dalsze badania prawdopodobnie będą miały istotny wpływ na przekonanie o trafności oszacowania efektu i mogą również zmienić to oszacowanie.

Okskarbazepina (Oxepilax®) w leczeniu napadów padaczkowych częściowych z towarzyszącymi lub nie – wtórnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi u dorosłych i dzieci w wieku 6 lat i starszych. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Niska	Badania o niższej wiarygodności (nierandomizowane).	Dalsze badania najpewniej będą miały istotny wpływ na nasze przekonanie o trafności oszacowania efektu i najpewniej zmienią to oszacowanie
Bardzo niska	-	Jakiegokolwiek oszacowanie efektu jest bardzo niepewne

* na podstawie Guyatt GH i wsp. What is quality of evidence and why is it important to clinicians? BMJ, 2008; 336 (7651): 995-998.

Tabela 103. Formularz ekstrakcji danych z badań.
Badacz: Alicja Mikrut, Anna Bagińska.

Szczegóły badania		
Kod badania: Autorzy: Tytuł: Szczegóły dotyczące publikacji:		
Ocena badania według <i>Jadad</i> :		
Czy praca opisywana jest jako randomizowana? Czy praca opisywana jest jako badanie z podwójnie ślełą próbą? Czy w pracy znajduje się opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania? Czy opisano metodę randomizacji i była ona właściwa? Czy opisano metodę zamaskowania badania i była ona właściwa? Czy opisano metodę randomizacji, lecz nie była ona właściwa? Czy badanie było określone jako badanie z podwójnie ślełą próbą, lecz metoda zaślepienia badania była niewłaściwa?		
Uczestnicy		
Liczba pacjentów włączonych do badania: Liczba i lokalizacja ośrodków:		
<u>Kryteria włączenia pacjentów do badania:</u> <u>Kryteria wykluczenia pacjentów z badania:</u>		
Interwencja		
	Rodzaj:	Liczba pacjentów:
Grupa badana:		
Grupa kontrolna:		
Charakterystyka pacjentów		
Poszczególne cechy	Grupa badana	Grupa kontrolna
Wyniki		
Oceniany parametr	Grupa badana	Grupa kontrolna

Informacja o Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa

www.centrumhta.com

Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa jest profesjonalnym ośrodkiem analitycznym, zajmującym się oceną efektywności klinicznej oraz ocenami ekonomicznymi procedur medycznych. Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa skupia się na ocenie wartości klinicznej i ekonomicznej leków, z wykorzystaniem nowoczesnych narzędzi analitycznych: **Medycyny Opartej na Dowodach Naukowych (EBM)** oraz **Oceny Technologii Medycznych (HTA)**.

Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa współpracuje z grupą kilkunastu konsultantów zajmujących się Oceną Technologii Medycznych (HTA); głównym konsultantem jest dr n. med. Paweł Kawalec, który usługami doradczymi w powyższym zakresie zajmuje się od ponad 9 lat, współpracując w międzyczasie z kilkunastoma firmami farmaceutycznymi i realizując dla nich ponad 350 projektów.

Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa zapewnia szybką realizację zleceń, wysoką jakość usług oraz konkurencyjne ceny. Gwarantujemy wykonanie zleceń zgodnie z wymogami wiarygodności: w przypadku analiz efektywności klinicznej, analiz farmakoekonomicznych oraz analiz wpływu na system ochrony zdrowia zgodnie z aktualnymi **Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM; www.aotm.gov.pl)**.

Produkty oferowane przez Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa:

- **Charakterystyka segmentu rynku farmaceutycznego w Polsce,**
- **Pełny raport HTA** obejmujący:
 - analizę problemu decyzyjnego,
 - analizę efektywności klinicznej określonego preparatu w porównaniu z wybranymi komparatorami,
 - analizę użyteczności kosztów (opłacalności) określonego preparatu w porównaniu z wybranymi komparatorami,
 - analizę finansowego wpływu decyzji o refundacji określonego leku na budżet płatnika publicznego w Polsce (analiza wpływu na system ochrony zdrowia).
- **Przegląd systematyczny** dotyczący efektywności klinicznej wybranych substancji aktywnych w porównaniu z innymi alternatywnie stosowanymi lekami,
- **Analizę finansowego wpływu decyzji o refundacji** określonego leku na budżet płatnika publicznego w Polsce, niezależnie od raportu HTA.