

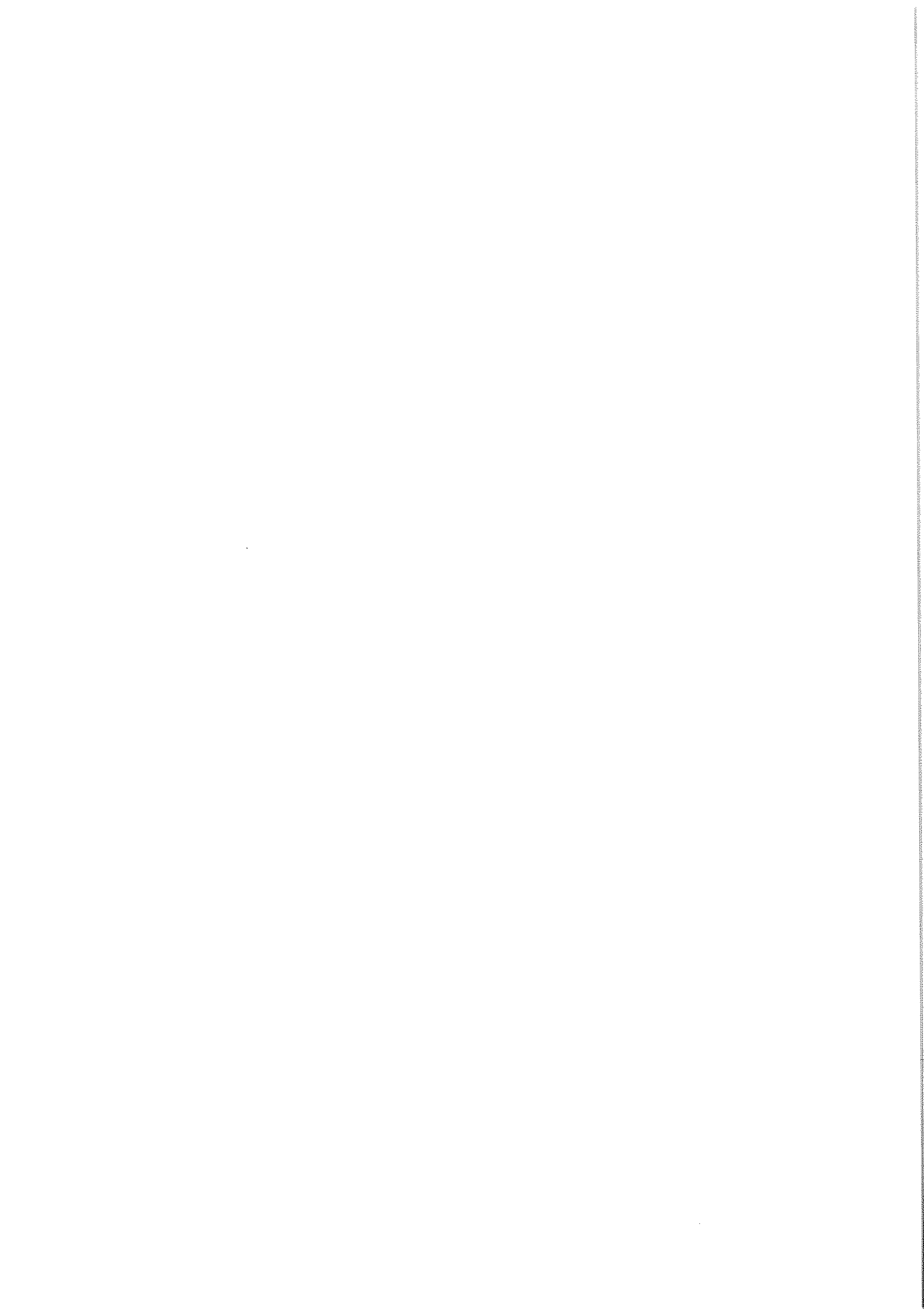
**Brywaracetam (Briviact®) w terapii wspomagającej
w leczeniu napadów częściowych i częściowych wtórnie
uogólnionych u dorosłych i młodzieży w wieku od 16 lat
z padaczką, z brakiem kontroli napadów lub
nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej
dwóch prób terapii dodanej**

Analiza kliniczna



Warszawa

2017



Autorzy raportu:

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

Wkład pracy:

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

Adres do korespondencji:

[REDACTED]
[REDACTED]

HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k.
ul. Mickiewicza 63, 01-625 Warszawa
tel./fax +48 22 468 05 34, kontakt@healthquest.pl

Konflikt interesów:

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez UCB Pharma Sp. z o.o.

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

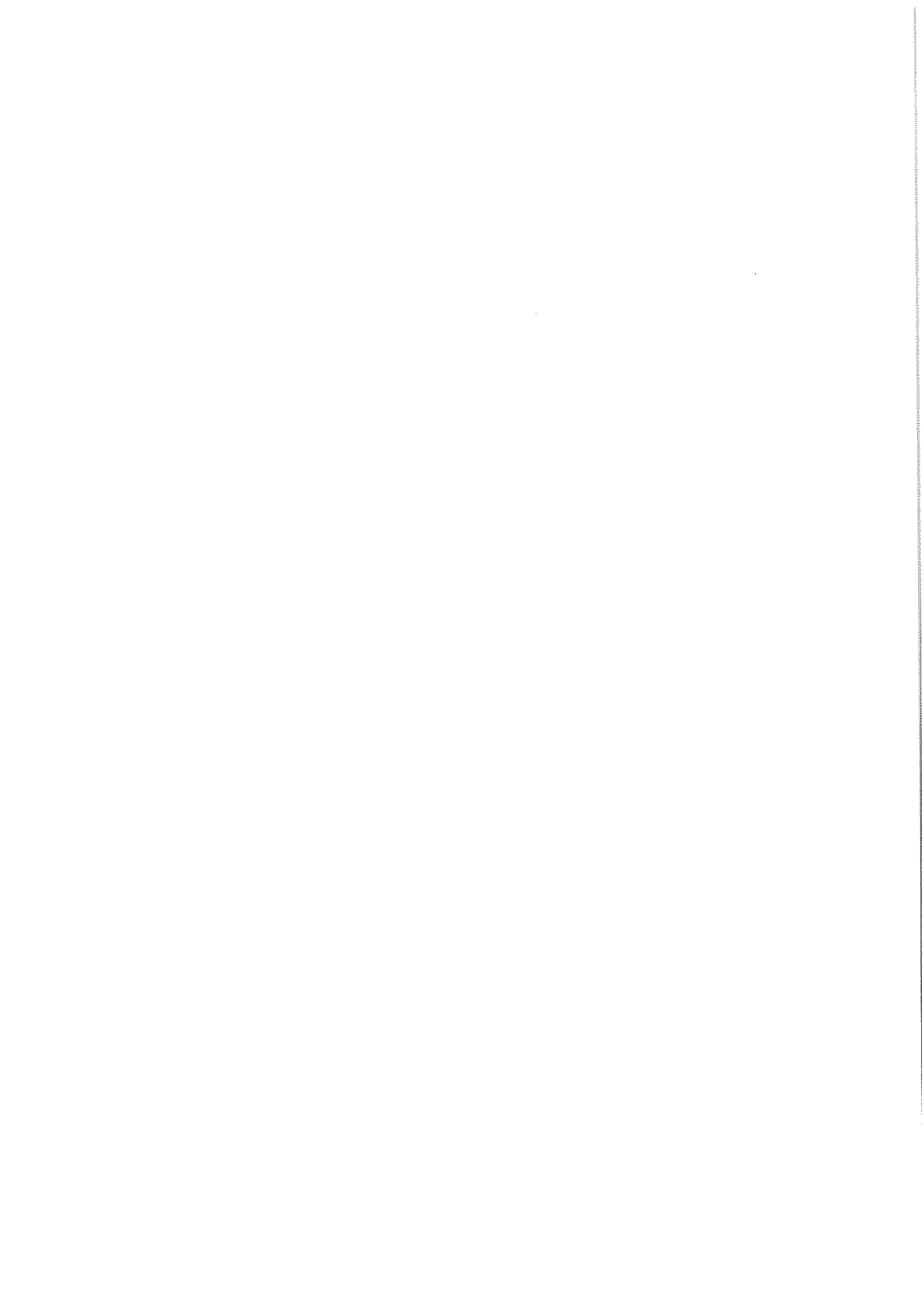
UCB Pharma Sp. z o.o.
ul. Kruczkowskiego 8
00-380 Warszawa
tel.: (+48 22) 696 99 20
fax: (+48 22) 745 23 00

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

Piotr Szumieluk
Market Access and Governmental Affairs Manager - Poland
piotr.szumieluk@ucb.com
UCB Pharma Poland/VEDIM
ul. Kruczkowskiego 8, 00-380 Warszawa
tel.: (+48 22) 596 97 62

Cytowanie:

[REDACTED]. Brywaracetam (Briviact®) w terapii wspomagającej w leczeniu napadów częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży w wieku od 16 lat z padaczką, z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej. Analiza kliniczna. Warszawa, 2017.



Streszczenie

Cel analizy

Celem analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania brywaracetamu (Briviact®) w leczeniu napadów częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży w wieku od 16 lat z padaczką, z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej, w porównaniu z lakoamidem (Vimpat®, UCB Pharma Sp. z o.o.).

Ze względu na uwarunkowania refundacyjne wyodrębniono w ramach leków stosowanych w leczeniu padaczki lekoopornej osobną linię leczenia, tj. stosowanie leków w ramach terapii dodanej u chorych powyżej 16. roku życia z padaczką ogniskową z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej. W tak zdefiniowanej grupie aktualnie dedykowaną refundację ma tylko jeden lek – lakoamid. Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatora przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego: [REDACTED]. Brywaracetam (Briviact®) w terapii wspomagającej w leczeniu napadów częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży w wieku od 16 lat z padaczką, z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, styczeń 2017.

Metody

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

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w systemach baz danych: MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination* oraz na stronach agencji odpowiedzialnych za rejestrację leków zrzeszonych w INAHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*). Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień naukowych. Poszukiwano badań spełniających zdefiniowane kryteria włączenia do przeglądu systematycznego. Jakość badań pierwotnych oceniano za pomocą skali Jadad oraz skali Cochrane, natomiast jakość badań wtórnych oceniono za pomocą skali AMSTER. Przegląd systematyczny piśmiennictwa wykonano z datą odcięcia 26 maja 2017 r. (MEDLINE, EMBASE, *The Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination*). Dedykowany przegląd systematyczny obejmujący skuteczność praktyczną brywaracetamu przeprowadzono również z datą odcięcia 26 maja 2017 r. przy zachowaniu powyższej metodyki.

W niniejszej analizie skuteczność i bezpieczeństwo brywaracetamu oceniano na podstawie badań z najwyższego poziomu wiarygodności, tj. na podstawie randomizowanych badań klinicznych oraz uzupełniono zidentyfikowanymi badaniami obserwacyjnymi w ramach oceny skuteczności praktycznej

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania brywaracetamu w leczeniu dorosłych i młodzieży w wieku od 16 lat z padaczką, z napadami częściowymi i częściowymi wtórnie uogólnionymi. Populację wnioskowaną ograniczono do chorych z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej.

Wyniki przeglądu badań pierwotnych

Analizę przeprowadzono na podstawie badań dotyczących wszystkich chorych w wieku od 16 lat z padaczką, z napadami częściowymi i częściowymi wtórnie uogólnionymi, w tym także takich, którzy spełniają kryteria wnioskowanej populacji.

Do dnia 26 maja 2017 r. do przeglądu systematycznego badań pierwotnych zakwalifikowano 4 randomizowane badania kliniczne bezpośrednio porównujące stosowanie brywaracetamu ze stosowaniem placebo (stałe dawki brywaracetamu: Biton 2014 [BRV 50 mg/d], Klein 2015 [BRV 100 i 200 mg/d], Ryvlin 2014 [BRV 50 i 100 mg/d]; elastyczne dawkowanie brywaracetamu: Kwan 2014 [BRV 20-150 mg/d]).

Nie odnaleziono opublikowanych badań bezpośrednio porównujących brywaracetam z lakozamidem. Na podstawie odnalezionych badań bezpośrednich zidentyfikowano placebo jako komparator pośredni.

Do przeglądu systematycznego (efektywności eksperymentalnej) w celu przeprowadzenia porównania pośredniego, zakwalifikowano łącznie 7 badań:

- 3 badania porównujące stosowanie stałych dawek brywaracetamu z placebo (Biton 2014, Klein 2015, Ryvlin 2014);
- 1 badanie porównujące stosowanie elastycznego dawkowania brywaracetamu z placebo (Kwan 2014);
- 3 badania porównujące stosowanie lakozamidu z placebo (stałe dawki lakozamidu 200 i 400 mg/d: Chung 2010, Halasz 2009, Ben-Manachem 2007).

W porównaniu pośrednim analizowano najmniejsze oraz największe zgodne z Charakterystykami Produktów Lecniczych dawki leków (BRV 50 mg vs LAK 200 mg oraz BRV 200 mg vs LAK 400 mg), zgodnie z metodyką zastosowaną w badaniu Brigo 2016, a także elastyczne dawkowanie brywaracetamu z najmniejszą i największą dawką lakozamidu (BRV 20-150 mg vs LAK 200 mg oraz BRV 20-150 mg vs LAK 400 mg).

Dodatkowo zidentyfikowano 2 badania (Steinhoff 2017, Steinig 2017) w których oceniano efektywność praktyczną brywaracetamu.

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

OCENA SKUTECZNOŚCI – BRV 50 vs LAK 200 i BRV 200 vs LAK 400 (stałe dawki)

- **odsetek chorych z $\geq 50\%$ redukcją częstości napadów padaczkowych**
 - brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy: BRV 50 mg i LAK 200 mg (OR=1,17 [0,64; 2,15], p=ns; RD=0,02 [-0,1; 0,14], p=ns) oraz BRV 200 mg i LAK 400 mg (OR=0,94 [0,57; 1,56], p=ns; RD=-0,02 [-0,12; 0,08], p=ns).
- **odsetek chorych, u których nie wystąpiły napady padaczkowe**
 - brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy: BRV 50 mg i LAK 200 mg (OR=4,87 [0,19; 121,90], p=ns; RD=0,01 [-0,04; 0,06], p=ns) oraz BRV 200 mg i LAK 400 mg (OR=1,96 [0,29; 13,23], p=ns; RD= 0,01 [-0,02; 0,04], p=ns).

OCENA SKUTECZNOŚCI – BRV 20-150 vs LAK 200 i LAK 400 (elastyczne dawkowanie)

- **odsetek chorych z $\geq 50\%$ redukcją częstości napadów padaczkowych**
 - brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy: BRV 20-150 mg i LAK 200 mg (OR=1,35 [0,68; 2,65], p=ns; RD=0,04 [-0,08; 0,16], p=ns) oraz BRV 20-150 mg i LAK 400 mg (OR=0,94 [0,49; 1,77], p=ns; RD=-0,04 [-0,15; 0,07], p=ns).
- **odsetek chorych, u których nie wystąpiły napady padaczkowe**
 - brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy: BRV 20-150 mg i LAK 200 mg (OR=2,05 [0,09; 49,19], p=ns; RD=0,01 [-0,02; 0,04], p=ns) oraz BRV 20-150 mg i LAK 400 mg (OR=1,36 [0,06; 30,65], p=ns; RD= 0,00 [-0,03; 0,03], p=ns).

OCENA BEZPIECZEŃSTWA – BRV 50 i BRV 200 vs LAK 200 i LAK 400 (stałe dawki)

- **zdarzenia niepożądane ogółem**
 - brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy: BRV 50 mg i LAK 200 mg (OR=0,95 [95%CI: 0,48; 1,87], p=ns; RD= 0,00 [95%CI: -0,16; 0,16], p=ns),
 - brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy: BRV 200 mg i LAK 400 mg dla parametru bezwzględnego (RD=-0,08 [95%CI: -0,18; 0,02], p=ns) oraz istotnie statystycznie mniejsza częstość **w grupie BRV** pomiędzy: BRV 200 mg i LAK 400 mg dla parametru względnego (OR=0,61 [95%CI: 0,38; 0,99], p<0,05).
- **zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia**
 - brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy: BRV 50 mg i LAK 200 mg (OR=1,12 [95%CI: 0,33; 3,86], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,06; 0,04], p=ns),
 - brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy: BRV 200 mg i LAK 400 mg dla parametru względnego (OR=0,46 [95%CI: 0,18; 1,22], p=ns) oraz istotnie statystycznie mniejsza częstość **w grupie BRV** pomiędzy: BRV 200 mg i LAK 400 mg dla parametru bezwzględnego (RD=-0,09 [95%CI: -0,15; -0,03], p<0,05).
- **ciężkie zdarzenia niepożądane**

- brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy: BRV 50 mg i LAK 200 mg (OR=0,55 [95%CI: 0,15; 2,03], p=ns; RD=-0,03 [95%CI: -0,08; 0,02], p=ns) oraz BRV 200 mg i LAK 400 mg (OR=0,93 [95%CI: 0,14; 1,45], p=ns), p=ns; RD=-0,04 [95%CI: -0,08; 0,002], p=ns).

pozostałe zdarzenia niepożądane:

- **zawroty głowy z zaburzeniami równowagi**
 - brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy: BRV 50 mg i LAK 200 mg,
 - brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy: BRV 200 mg i LAK 400 mg dla parametru względnego oraz istotnie statystycznie mniejsza częstość **w grupie BRV** pomiędzy: BRV 200 mg i LAK 400 mg dla parametru bezwzględnego.
- **zawroty głowy z uczuciem wirowania**
 - brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy: BRV 50 mg i LAK 200 mg dla parametru względnego oraz istotnie statystycznie mniejsza częstość **w grupie BRV** pomiędzy: BRV 50 mg i LAK 200 mg dla parametru bezwzględnego.
- **zmęczenie, ból głowy, senność**
 - brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy: BRV 50 mg i LAK 200 mg oraz BRV 200 mg i LAK 400 mg.
- **zapalenie nosogardła, nudności, zakażenie górnych dróg oddechowych, wymioty**
 - brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy: BRV 50 mg i LAK 200 mg.

OCENA BEZPIECZEŃSTWA – BRV 20-150 vs LAK 200 i LAK 400 (elastyczne dawkowanie)

- **zdarzenia niepożądane ogółem**
 - brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy: BRV 20-150 mg i LAK 200 mg (OR=0,66 [95%CI: 0,37; 1,16], p=ns; RD=-0,09 [95%CI: -0,22; 0,04], p=ns),
 - istotnie statystycznie mniejsza częstość **w grupie BRV** pomiędzy: BRV 20-150 mg i LAK 400 mg (OR=0,46 [95%CI: 0,27; 0,79], p<0,05; RD=-0,14 [95%CI: -0,26; -0,02], p<0,05).
- **zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia**
 - brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy: BRV 20-150 mg i LAK 200 mg (OR=0,75 [95%CI: 0,23; 2,40], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,08; 0,04], p=ns),
 - istotnie statystycznie mniejsza częstość **w grupie BRV** pomiędzy: BRV 20-150 mg i LAK 400 mg (OR=0,32 [95%CI: 0,11; 0,92], p<0,05; RD=-0,11 [95%CI: -0,17; -0,05], p<0,05).
- **ciężkie zdarzenia niepożądane**

- brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy: BRV 20-150 mg i LAK 200 mg (OR=0,33 [95%CI: 0,11; 1,00], p=ns; RD=-0,06 [95%CI: -0,12; 0,004], p=ns),
- istotnie statystycznie mniejsza częstość **w grupie BRV** pomiędzy: BRV 20-150 mg i LAK 400 mg (OR=0,93 [95%CI: 0,12; 0,96], p<0,05; RD=-0,06 [95%CI: -0,12; -0,002], p<0,05).

pozostałe zdarzenia niepożądane:

- **zawroty głowy z zaburzeniami równowagi, ból głowy**
 - brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy: BRV 20-150 mg i LAK 200,
 - istotnie statystycznie mniejsza częstość **w grupie BRV** pomiędzy: BRV 20-150 mg i LAK 400 mg.
- **zmęczenie, senność**
 - brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy: BRV 20-150 mg i LAK 200 oraz BRV 20-150 mg i LAK 400 mg.
- **zapalenie nosogardła, nudności**
 - brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy: BRV 20-150 mg i LAK 200 mg.

Wnioski

Na podstawie porównania pośredniego wykazano **zbliżoną skuteczność brywaracetamu i lakoza midu w zakresie odsetka chorych z $\geq 50\%$ redukcją częstości napadów padaczkowych oraz odsetka chorych, u których nie wystąpiły napady padaczkowe (chorych wolnych od napadów padaczkowych)**. Porównywalną skuteczność wykazano zarówno dla porównania brywaracetamu z lakoza midem w stałych dawkach (BRV 50 vs LAK 200; BRV 200 vs LAK 400) jak i dla porównania uwzględniającego badanie z elastycznym sposobem dawkowania (BRV 20-150 vs LAK 200; BRV 20-150 vs LAK 400).

Wyniki porównania z placebo jednoznacznie wskazują na przewagę brywaracetamu, niezależnie od stosowanej dawki (50 mg, 100 mg, 200 mg). Ponadto nie obserwowano zależności wyników od stosowanej dawki leku (zbliżona skuteczność i bezpieczeństwo dla wszystkich analizowanych dawek).

Profil bezpieczeństwa brywaracetamu był zbliżony do obserwowanego dla lakoza midu. Jednak w przypadku porównania elastycznego dawkowania brywaracetamu z maksymalną dawką lakoza midu u chorych leczonych lakoza midem istotnie statystycznie częściej obserwowano w szczególności zdarzenia niepożądane ogółem, zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia, ciężkie zdarzenia niepożądane, zawroty głowy z zaburzeniem równowagi i bóle głowy.

Na podstawie zidentyfikowanych dowodów naukowych nie ma podstaw do wskazania terapii bardziej efektywnej i lepiej tolerowanej. Brywaracetam może być

uznany za terapię o porównywalnej skuteczności oraz zbliżonym profilu bezpieczeństwa w porównaniu z lakozamidem, przy korzyściach klinicznych obu preparatów znacznie przewyższających ryzyko ich stosowania.

W badaniach oceniających efektywność praktyczną brywaracetam był lekiem dobrze tolerowanym przy skuteczności odpowiadającej skuteczności obserwowanej w badaniach randomizowanych w porównywalnych populacjach.

Specyfika leczenia padaczki wymaga indywidualizacji leczenia i poszukiwania nowych leków (schematów) leczenia, które będą skutecznie kontrolować napady padaczkowe u konkretnego chorego. Brywaracetam stanowi nową opcję terapeutyczną, oferując korzyści dla tej grupy chorych, którzy nie uzyskali kontroli napadów przy pomocy obecnie dostępnych leków.

Słowa kluczowe

padaczka lekooporna, brywaracetam, analiza kliniczna

Spis treści

Streszczenie	5
Słowa kluczowe	11
Spis treści.....	12
Skróty i akronimy	15
1 Cel analizy klinicznej	17
2 Analiza problemu decyzyjnego	18
2.1 Uzasadnienie zakresu analizy	18
2.2 Kontekst kliniczny wg schematu PICO.....	18
2.3 Opis problemu zdrowotnego – dane epidemiologiczne.....	19
2.4 Brywaracetam i technologie opcjonalne – aktualny status finansowania.....	21
3 Metody wykonania analizy klinicznej	23
3.1 Kryteria włączenia	23
3.2 Kryteria wykluczenia	24
3.3 Źródła danych	25
3.4 Strategia wyszukiwania badań pierwotnych.....	25
3.5 Strategia wyszukiwania badań – skuteczność praktyczna.....	30
3.6 Selekcja informacji	32
3.7 Ocena wiarygodności badań klinicznych	33
3.8 Strategia ekstrakcji danych.....	33
3.9 Analiza statystyczna	34
4 Wyniki przeglądu systematycznego.....	35
4.1 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych.....	35
4.2 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych	42
4.3 Metodyka badań randomizowanych.....	46
4.4 Ocena jakości badań pierwotnych.....	52
4.5 Ocena jakości badań wtórnych.....	54
4.6 Ocena jakości badań jednoramiennych.....	56
4.7 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia w badaniach pierwotnych.....	56
4.8 Zestawienie punktów końcowych.....	61

4.9	Charakterystyka populacji	64
4.10	Pacjenci, którzy ukończyli i nie ukończyli badania	72
5	OCENA SKUTECZNOŚCI.....	80
5.1	BRV vs PBO – porównanie bezpośrednie	83
5.1.1	Odsetek pacjentów z $\geq 50\%$ redukcją częstości napadów padaczkowych.....	83
5.1.2	Odsetek pacjentów, u których nie wystąpiły napady padaczkowe	85
5.2	BRV vs LAK – porównanie pośrednie	88
5.2.1	Odsetek pacjentów z $\geq 50\%$ redukcją częstości napadów padaczkowych.....	88
5.2.2	Odsetek pacjentów, u których nie wystąpiły napady padaczkowe	89
6	OCENA BEZPIECZEŃSTWA.....	92
6.1	BRV vs PBO – porównanie bezpośrednie	98
6.2	Zdarzenia niepożądane ogółem	98
6.3	Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia.....	100
6.4	Ciężkie zdarzenia niepożądane	103
6.5	Pozostałe zdarzenia niepożądane	106
6.5.1	Zawroty głowy z zaburzeniami równowagi	106
6.5.2	Zawroty głowy z uczuciem wirowania.....	108
6.5.3	Zmęczenie.....	109
6.5.4	Ból głowy	111
6.5.5	Senność.....	113
6.5.6	Zapalenie nosogardła	116
6.5.7	Nudności.....	117
6.5.8	Zakażenia górnych dróg oddechowych.....	119
6.5.9	Wymioty	120
6.6	BRV vs LAK – porównanie pośrednie	121
6.7	Zdarzenia niepożądane ogółem	121
6.8	Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia.....	123
6.9	Ciężkie zdarzenia niepożądane	125
6.10	Pozostałe zdarzenia niepożądane	127
6.10.1	Zawroty głowy z zaburzeniami równowagi	127

6.10.2	Zawroty głowy z uczuciem wirowania.....	129
6.10.3	Zmęczenie.....	129
6.10.4	Ból głowy.....	131
6.10.5	Senność.....	133
6.10.6	Zapalenie nosogardła.....	135
6.10.7	Nudności.....	136
6.10.8	Zakażenia górnych dróg oddechowych.....	137
6.10.9	Wymioty.....	137
7	Wyniki badań skuteczności praktycznej.....	138
8	Wyniki badań dodatkowych.....	146
9	Wyniki przeglądu rejestrów badań klinicznych.....	151
10	Ograniczenia.....	156
11	Dyskusja.....	159
12	Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych.....	168
13	Tabelaryczne zestawienie wyników skuteczności i bezpieczeństwa.....	173
14	Wnioski.....	176
15	Aneks.....	178
16	Spis tabel.....	224
17	Spis ilustracji.....	229
18	Piśmiennictwo.....	232

Skróty i akronimy

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

NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NNH	liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to harm</i>)
NNT	liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat</i>)
ns	brak istotności statystycznej (ang. <i>non-significant</i>)
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
p	poziom istotności statystycznej
PER	perampanel
PICO	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome</i>)
PBO	placebo
POS	padaczka lekooporna (ang. <i>partial-onset epilepsy</i>)
QOLIE	<i>Quality of Life in Epilepsy</i>
RCT	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>)
RET	retygabina
RR	ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i>)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
SUDEP	nagły nieoczekiwany zgon chorego na padaczkę (ang. <i>sudden unexpected death in epilepsy</i>)
TEAE	zdarzenia niepożądane wynikające z leczenia (ang. <i>treatment emergent adverse events</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
ZN	zdarzenia niepożądane

2 Analiza problemu decyzyjnego

2.1 Uzasadnienie zakresu analizy

Szczegółową analizę problemu decyzyjnego, w tym opis obszarów zdefiniowanych w ramach schematu PICO, przedstawiono w osobnym dokumencie [REDACTED] [REDACTED] Brywaracetam (Briviact®) w terapii wspomagającej w leczeniu napadów częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży w wieku od 16 lat z padaczką, z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, styczeń 2017.

Wybór komparatorów powinien być zgodny z wytycznymi AOTMiT oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań.^{1,2} Szczegółowy wybór komparatora, zgodnie z istniejącą praktyką kliniczną w Polsce i skutecznością leków przedstawiono w rozdz. 4 *Analizy problemu decyzyjnego*.

2.2 Kontekst kliniczny wg schematu PICO

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

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	chorzy w wieku od 16 lat z padaczką, z napadami częściowymi i częściowymi wtórnie uogólnionymi, z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej
Interwencja (I)	brywaracetam (Briviact®, UCB Pharma)
Komparator (C)	lakoamid (Vimpat®, UCB Pharma)
Efekty zdrowotne (O)	<p>ocena skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> • odsetek chorych z $\geq 50\%$ redukcją częstości napadów padaczkowych częściowych; • odsetek chorych u których nie wystąpiły napady padaczkowe. <p>ocena bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane ogółem, • zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia, • ciężkie zdarzenia niepożądane, • pozostałe zdarzenia niepożądane: <ul style="list-style-type: none"> ○ zawroty głowy z zaburzeniami równowagi, ○ zawroty głowy z uczuciem wirowania, ○ zmęczenie,

Kryterium	Charakterystyka
	<ul style="list-style-type: none">○ ból głowy,○ senność,○ zapalenie nosogardła,○ nudności,○ zakażenia górnych dróg oddechowych,○ wymioty.

2.3 Opis problemu zdrowotnego – dane epidemiologiczne

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

Zgodnie z danymi przedstawionymi w opracowaniu Szczeklik 2016 w krajach rozwiniętych roczną zapadalność na padaczkę szacuje się na 50-70 przypadków na 100 tys. osób. Padaczka jest jedną z najczęstszych chorób ośrodkowego układu nerwowego z częstością występowania ok. 1%. 50-60% napadów padaczkowych ujawnia się przed 16. rokiem życia. Drugi szczyt zachorowań występuje w starszym wieku i zależy głównie od chorób naczyniowych mózgu (ok. 50% przypadków padaczki u chorych w wieku powyżej 65. r.ż.) oraz innych strukturalnych uszkodzeń mózgu, takich jak guz, uraz, udar, proces zwyrodnieniowy itp.^{4 5}

Padaczka nie jest jednostką chorobową, lecz zespołem objawów somatycznych, wegetatywnych i psychicznych, który może występować na podłożu różnych zmian morfologicznych i metabolicznych mózgu. Jest jedną z najczęstszych chorób ośrodkowego układu nerwowego.⁶ Padaczka występuje 10-krotnie częściej niż stwardnienie rozsiane i 100-krotnie częściej niż choroby neuronu ruchowego. Wskaźnik występowania padaczki jest podobny do wskaźnika występowania chorób naczyniowych mózgu.⁷ Ryzyko wystąpienia co najmniej jednego napadu padaczkowego w życiu, łącznie z napadami gorączkowymi, ocenia się na 8% dla ogólnej populacji każdego społeczeństwa.⁶

Ocenia się, że w Polsce na padaczkę choruje około 300-400 tys. osób, a wskaźnik rozpoznań padaczki wynosi około 1% populacji.⁴ Zachorowalność na poziomie 1% odpowiada zachorowalności na schizofrenię⁸ czy migotania przedsionków.⁹ i kształtuje się podobnie jak w innych krajach europejskich i Ameryce Północnej. Roczny współczynnik nowych zachorowań ocenia się na 40–70 na 100 000 osób. Zachorowalność na padaczkę jest nieznacznie wyższa u mężczyzn i wyraźnie wyższa u dzieci oraz osób powyżej 65. roku życia. Współczynniki zapadalności są wysokie w pierwszym roku życia – od 72 do 250 na 100 000, następnie częstość występowania napadów w tej grupie maleje. U dorosłych wynosi od 30 do 40 na 100 000 i ponownie zaczyna wzrastać do 150 na 100 000 w grupie osób powyżej 60. roku życia i do 250 na 100 000 na rok w grupie powyżej 85.

roku życia. Może to mieć związek z chorobami naczyniowymi mózgu, chorobą Alzheimera, nowotworami mózgu.⁶

Spośród wszystkich napadów padaczkowych, napady toniczno-kloniczne pierwotnie lub wtórnie uogólnione stanowią ok. 60%, napady częściowe złożone – ok. 20%, napady mieszane częściowe i wtórne uogólnione – 12%, napady częściowe proste – 3%, a napady nieświadomości, miokloniczne i inne – 5%.⁷

U 70-80% chorych skuteczny jest jeden z ponad 20 obecnie dostępnych leków przeciwpadaczkowych. U pozostałych 20-30% chorych napady nie poddają się jednak leczeniu (padaczka lekooporna) lub są trudne do opanowania, albo terapia powoduje poważne działania niepożądane.^{9, 4}

Według Konsultanta Krajowego w dziedzinie Neurologii zawartym w stanowisku AOTMiT nr 46/14/2009 z dnia 6 lipca 2009 r., w Polsce padaczka występuje u 260 000 – 300 000 osób. Napady częściowe stwierdza się u 70% chorych, z których u ok. 30 %, czyli ogółem u 55 000 – 60 000 osób, w tym u ok. 30 000 – 40 000 osób powyżej 16. r.ż., choroba jest oporna na leczenie.⁴

Zgodnie z danymi przedstawionymi w rekomendacjach Prezesa AOTMiT z lipca 2012 roku, przyjmując 1% jako wskaźnik rozpowszechnienia padaczki i 30% wskaźnik lekooporności, liczba chorych, którzy mogą być traktowani jako oporni na leczenie, wynosi w Polsce 100–120 tysięcy osób. Dodatkowo napady częściowe występują u 62,33% pacjentów, a osób z padaczką w wieku powyżej 18 lat w 81,31% przypadków.¹⁰

Na podobne wartości tj. 120-130 tys. chorych z padaczką lekooporną wskazał Prezes AOTMiT w rekomendacji nr 167/2013 z dnia 25 listopada 2013 r.¹¹

Zgodnie z danymi przedstawionymi w projekcie współfinansowanym z Europejskiego Funduszu Społecznego pt. „**Mapa potrzeb zdrowotnych dla Polski**”¹², w Polsce było 37,65 tys. hospitalizacji z powodu padaczki (co stanowiło 11,7% hospitalizacji z analizowanej grupy). Zróżnicowany jest wskaźnik udziału tej podgrupy chorób między województwami (od 6,3% w województwie podlaskim do 14,7% w województwie małopolskim), przy czym występują istotne migracje pomiędzy województwami (nawet do 22,1% hospitalizacji pacjentów poniżej 18. r.ż. spoza województwa w woj. mazowieckim), co przejawia się wysokimi wskaźnikami hospitalizacji w tych województwach na 100 tys. populacji. W Polsce 1012 (6,1%) dzieci jest ponownie przyjmowana do dowolnego szpitala z rozpoznaniem z analizowanej grupy chorób w ciągu 30 dni, co jest jednym z najwyższych obserwowanych wskaźników rehospitalizacji w analizowanej grupie.

Zwraca uwagę odsetek raportowanych w Polsce badań USG przezczaszkowych z dopplerem (9,6%). Co więcej, w przypadku 15,3% hospitalizacji z JGP A67 nie wykonano badania wideo - EEG, a wykonano USG.

Analiza dostępnych danych z NFZ nie pozwala na całościową ocenę opieki nad chorymi z padaczką w Polsce, w tym dostępności do leczenia operacyjnego z uwzględnieniem implantacji stymulatorów nerwu błędnego. Zwraca uwagę brak raportowania konsultacji

psychologicznych niezbędnych do diagnostyki różnicowej padaczki, co jest prawdopodobnie wynikiem braku wymogu raportowania w celu rozliczenia danych grup JGP. Dodatkowo, brak jest dostępnych danych do analizy przeprowadzonej diagnostyki różnicowej u pacjentów z niepadaczkowymi zaburzeniami napadowymi (np. psychogennymi napadami rzekomopadaczkowymi). Aktualny system raportowania nie uwzględnia kosztownych procedur, takich jak kwalifikacja pacjentów do leczenia dietą ketogeniczną, ani samego leczenia dietą ketogeniczną, stąd też nie można dokonać analizy ich stosowania.

Zwracają uwagę również zróżnicowane odsetki śmiertelności wewnątrzszpitalnej w stanie padaczkowym. W przypadku dorosłych było to od 2,3% w województwie dolnośląskim do 21,1% w województwie lubelskim. Jedynie 2 województwa raportowały zgony wewnątrzszpitalne dzieci z rozpoznaniem stanu padaczkowego.

Ponadto zgodnie z projektem „Mapa potrzeb zdrowotnych dla Polski”, **zapadalność rejestrowana*** na 100 tys. ludności w Polsce wynosiła w przypadku padaczki w 2014 roku **127,2** natomiast wskaźnik **chorobowości rejestrowanej†** był na poziomie **1 336,6**.

Dodatkowo do oszacowania liczby chorych na padaczkę w Polsce przyjęto za GUS, że szacunkowa liczba ludności Polski w końcu 2014 roku wynosiła 38 461,8 tys.

Mają na uwadze powyższe dane szacuje się, że **na padaczkę chorowało w 2014 roku w Polsce około 514,1 tys. osób.**

2.4 Brywaracetam i technologie opcjonalne – aktualny status finansowania

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 1 maja 2017 w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obecnie w Polsce finansowanych przez Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ) jest 213 leków przeciwpadaczkowych (LPP), w tym przeznaczonych 156 preparatów wskazanych do leczenia padaczki lekoopornej - 9 substancji czynnych:

- o okskarbazepina,

* wskaźnik zapadalności rejestrowanej - liczba nowych pacjentów z danym rozpoznaniem pojawiających się w systemie publicznej służby zdrowia. W przypadku chorób przewlekłych zapadalność rejestrowana będzie obliczana dla roku 2014, na podstawie danych NFZ z lat 2009–2015 (możliwość analizy historii pacjenta co najmniej pięć lat wstecz i rok w przód - w przypadku, gdy reguły zdefiniowane przez ekspertów dotyczą większej liczby wystąpień pacjenta w systemie niż jedna). Pacjent pojawiający się w systemie sprawozdawczości NFZ w tym okresie będzie uznany za nowego pacjenta (pacjenta pierwszorazowego), jeżeli wystąpił z danym rozpoznaniem po raz pierwszy w roku 2014.

† wskaźnik chorobowości rejestrowanej oszacowano na dzień 31.12.2014 r. Za chorych w tym dniu uznano wszystkich pacjentów, zaklasyfikowanych jako nowe przypadki zachorowania w publicznym systemie opieki zdrowotnej od 2009 roku i którzy nie zmarli do 31.12.2014 r.

- o gabapentyna,
- o tiagabina,
- o topiramát,
- o wigabartyna,
- o lewetyracetam,
- o styrypentol (populacja pediatryczna),
- o lakoamid

W ramach powyższych substancji czynnych, ze względu na uwarunkowania refundacyjne, wyodrębniono lakoamid w terapii dodanej u chorych w wieku powyżej 16 lat z padaczką ogniskową z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej.

Mając na uwadze pozycjonowanie brywaracetamu podobne jak lakoamidu, produktem leczniczym refundowanym we wnioskowanym wskazaniu, wśród leków stosowanych w leczeniu padaczki lekoopornej, jest tylko lakoamid. –Tab. 2.

Tab. 2. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu.

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ, PLN	CHB, PLN	WLF, PLN	PO	WDŚ, PLN
Lakoamid							
Vimpat, tabl. powł., 50 mg	14 szt.	5909990662555	39,18	41,14	43,75	ryczałt	9,21
Vimpat, tabl. powł., 100 mg	56 szt.	5909990662593	313,63	329,31	350,04	ryczałt	3,2
Vimpat, tabl. powł., 150 mg	56 szt.	5909990662623	470,48	494	518,85	ryczałt	3,2
Vimpat, tabl. powł., 200 mg	56 szt.	5909990662661	628,29	659,7	688,67	ryczałt	3,98
Vimpat, syrop, 10 mg/ml	200 ml (but.)	5909990935505	120,5	126,53	125,01	ryczałt	19,1

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

3 Metody wykonania analizy klinicznej

Poniżej przedstawiono metodykę przeglądu systematycznego dotyczącego badań włączonych do analizy.

3.1 Kryteria włączenia

Kryteria włączenia do analizy efektywności eksperymentalnej:

Populacja (P):

- dorośli i młodzież w wieku od 16 lat z padaczką, z napadami częściowymi i częściowymi wtórnie uogólnionymi[‡]

Interwencja (I):

- brywaracetam (Briviact®, UCB Pharma) w podtrzymującej dawce 50-200 mg/d zgodnej z Charakterystyką Produktu Leczniczego[§]

Komparatory (C):

- lakozamid (Vimpat®, UCB Pharma) w podtrzymującej dawce 200-400 mg/d zgodnej z Charakterystyką Produktu Leczniczego;[§]
- placebo.**

Punkty końcowe (O):

- patrz rozdz. 2, tabela 1

Rodzaj badań:

do analizy efektywności klinicznej włączono badania pierwotne, które zostały określone jako:

- prospektywne,
- z randomizacją,
- z grupą kontrolną.

[‡] populację wnioskowaną ograniczono do chorych z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej – ze względu na zawężoną definicję populacji wnioskowanej do analizy włączono badania przeprowadzone w populacji szerszej, zgodnej z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla brywaracetamu;

[§] w analizie porównywano najmniejsze oraz największe zgodne z Charakterystykami Produktów Leczniczych dawki leków (BRV 50 mg vs LCM 200 mg oraz BRV 200 mg vs LCM 400 mg), a także elastyczne dawkowanie brywaracetamu z najmniejszą i największą dawką lakozamidu (BRV 20-150 mg vs LCM 200 mg oraz BRV 20-150 mg vs LCM 400 mg); wyniki dla pozostałych zgodnych z Charakterystyką Produktu Leczniczego dawek brywaracetamu przedstawiono jedynie w porównaniu bezpośrednim z placebo;

** na potrzeby przeprowadzenia porównania pośredniego.

Włączono publikacje w językach: angielskim, polskim, niemieckim i francuskim (na etapie strategii wyszukiwania publikacji w bazach danych nie wprowadzono filtrów ograniczających język publikacji).

W przypadku braku opublikowanych badań bezpośrednio porównujących brywaracetam z lakozamidem poszukiwano badań umożliwiających porównanie pośrednie.

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

Do przeglądu badań efektywność praktycznej włączono opracowania prowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w tym prospektywnych i retrospektywnych badań klinicznych (w szczególności IV fazy), badań obserwacyjnych. Kryteria włączenia obejmowały także bazy danych i rejestrów pacjentów (kryteria włączenia i wykluczenia w zakresie populacji, interwencji i wyników zdrowotnych są takie same jak przypadku opracowań pierwotnych dotyczących RCT).

3.2 Kryteria wykluczenia

Z przeglądu efektywności eksperymentalnej wykluczono doniesienia ze względu na następujące kryteria:

- badania kliniczne z grupami naprzemiennymi (ang. *cross-over*),
- badania kliniczne przeprowadzone bez randomizacji,
- badania kliniczne przeprowadzone bez grupy kontrolnej,
- poglądowy i przeglądowy charakter publikacji,
- badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia,
- opisy i serie przypadków oraz opinie ekspertów,
- brak publikacji pełnotekstowej,
- badania kliniczne na zwierzętach,
- badania kliniczne przeprowadzone w populacji chińskiej i japońskiej,
- badania kliniczne z inną drogą podania leku niż doustna,
- badania kliniczne z okresem leczenia krótszym niż 12 tyg. (bez uwzględnienia fazy zmniejszenia dawki/stopniowego odstawiania leku).

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

Z przeglądu efektywności praktycznej wykluczono badania, które nie zostały opublikowane pełnotekstowo.

3.3 Źródła danych

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

- MEDLINE (PubMed) z datą odcięcia 26 maja 2017 r.,
- EMBASE (EMBASE.com; Elsevier) z datą odcięcia 26 maja 2017 r.,
- *The Cochrane Library* z data odcięcia 26 maja 2017 r.,
- *Centre for Reviews and Dissemination* z datą odcięcia 26 maja 2017 r.

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

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

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień pierwotnych,
- wyszukiwarek internetowych,
- strony internetowej producenta leku: <http://www.ucb.com/>,
- rejestrów badań klinicznych w systemach baz danych:
 - ClinicalTrials.gov
 - Clinicaltrialsregister.eu

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

Wyniki z odszukanych opracowań wtórnych przedstawiono w rozdziale 4.1.

3.4 Strategia wyszukiwania badań pierwotnych

Elektroniczne systemy baz danych przeszukiwano z datą odcięcia 26 maja 2017 r. (MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library, *Centre for Reviews and Dissemination*). Wyszukiwanie prowadzone było niezależnie przez dwie osoby ██████████. W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie: tabele 3-6, odpowiednio dla systemu baz danych MEDLINE (PubMed), EMBASE (EMBASE.com; Elsevier), *the Cochrane Library* oraz *Centre for Reviews and Dissemination*. Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii.

Z uwagi na ryzyko pominięcia publikacji, zaprojektowano filtr nakierowany na maksymalną czułość, nie ograniczając się do jednostki chorobowej ani poszukiwanych punktów końcowych. Zaproponowane podejście minimalizuje błąd selekcji.

W przypadku baz MEDLINE (PubMed) i EMBASE (EMBASE.com; Elsevier) wykorzystano filtr nakierowany na wyszukiwanie badań RCT pochodzący z *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (wersja 5.1.0; aktualizacja marzec 2011).¹³ W przypadku bazy MEDLINE (PubMed) dodatkowo zastosowano filtr nakierowany na wyszukiwanie opracowań wtórnych, głównie przeglądów systematycznych i metaanaliz, dostępny na stronie internetowej *U.S. National Library of Medicine, National Institutes of Health*¹⁴, natomiast w przypadku bazy EMBASE zastosowano filtr pochodzący ze strony internetowej *Clinical Evidence* (BMJ)¹⁵. Wyszukiwanie w bazach *the Cochrane Library* oraz *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) przeprowadzono bez specyficznych filtrów dotyczących rodzaju badań.

W strategii wyszukiwania nie wprowadzono ograniczeń dotyczących języka publikacji.

Tab. 3. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa brywaracetamu i lacosamidu w systemie bazy MEDLINE (PubMed); data odcięcia 26.05.2017 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	brivaracetam [Supplementary Concept]	68
#2	"2-(2-oxo-4-propylpyrrolidin-1-yl)butanamide" [TW]	0
#3	brivaracetam[TW]	150
#4	"UCB 34714"[TW] OR "UCB34714"[TW] OR "UCB-34714"[TW]	13
#5	Briviact[TW]	7
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	151
#7	lacosamide[Supplementary Concept]	320
#8	lacosamide[TW]	597
#9	erlosamide[TW]	5
#10	harkoseride[TW]	8
#11	"ADD-234037"[TW] OR "ADD 234037"[TW] OR "ADD234037"[TW]	3
#12	"SPM-927"[TW] OR "SPM 927"[TW] OR "SPM927"[TW]	10
#13	"N-benzyl-AcMeOPrNH2"[TW]	0
#14	"N-benzyl-2-acetamido-3-methoxypropionamide"[TW]	8
#15	Vimpat[TW]	26
#16	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	612

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#17*	randomized controlled trial[PT] OR controlled clinical trial[PT] OR randomized[TIAB] OR placebo[TIAB] OR clinical trials as topic[mesh: noexp] OR randomly[TIAB] OR trial[TI]	1093595
#18**	(systematic review [ti] OR meta-analysis [pt] OR meta-analysis [ti] OR systematic literature review [ti] OR this systematic review [tw] OR pooling project [tw] OR (systematic review [tiab] AND review [pt]) OR meta synthesis [ti] OR meta synthesis [ti] OR integrative review [tw] OR integrative research review [tw] OR rapid review [tw] OR consensus development conference [pt] OR practice guideline [pt] OR drug class reviews [ti] OR cochrane database syst rev [ta] OR acp journal club [ta] OR health technol assess [ta] OR evid rep technol assess summ [ta] OR jbi database system rev implement rep [ta] OR (clinical guideline [tw] AND management [tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine [mh] OR best practice* [ti] OR evidence synthesis [tiab]) AND (review [pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms [mh] OR therapeutics [mh] OR evaluation studies[pt] OR validation studies[pt] OR guideline [pt] OR pmcbook)) OR ((systematic [tw] OR systematically [tw] OR critical [tiab] OR (study se- lection [tw]) OR (predetermined [tw] OR inclusion [tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri* [tw] OR main outcome measures [tw] OR standard of care [tw] OR standards of care [tw]) AND (survey [tiab] OR surveys [tiab] OR overview* [tw] OR review [tiab] OR reviews [tiab] OR search* [tw] OR handsearch [tw] OR analysis [ti] OR critique [tiab] OR appraisal [tw] OR (reduction [tw]AND (risk [mh] OR risk [tw]) AND (death OR recur- rence))) AND (literature [tiab] OR articles [tiab] OR publications [tiab] OR publication [tiab] OR bibliography [tiab] OR bibliographies [tiab] OR published [tiab] OR pooled data [tw] OR	322713

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
	unpublished [tw] OR citation [tw] OR citations [tw] OR database [tiab] OR internet [tiab] OR textbooks [tiab] OR references [tw] OR scales [tw] OR papers [tw] OR datasets [tw] OR trials [tiab] OR meta-analy* [tw] OR (clinical [tiab] AND studies [tiab]) OR treatment outcome [mh] OR treatment outcome [tw] OR pmcbook)) NOT (letter [pt] OR newspaper article [pt])	
#19	#17 OR #18	1348752
#20	#6 AND #19	74
#21	#16 AND #17	164
#22	#20 OR #21	222
#23	animals [MH] NOT humans [MH]	4330424
#24	#22 NOT #23	221

* filtr nakierowany na wyszukiwanie randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych zgodnie z *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (wersja 5.1.0; aktualizacja marzec 2011);¹⁶

** filtr nakierowany na wyszukiwanie opracowań wtórnych zgodnie z *U.S. National Library of Medicine, National Institutes of Health*.¹⁴

Tab. 4. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa brywaracetamu i lacosamidu w systemie bazy EMBASE (EMBASE.com; Elsevier); data odcięcia 26.05.2017 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	'brivaracetam'/exp	395
#2	'brivaracetam'	395
#3	'2-(2-oxo-4-propylpyrrolidin-1-yl)butanamide'	4
#4	'UCB 34714' OR 'UCB34714' OR 'UCB-34714'	46
#5	'Briviact'	20
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	398
#7	'lacosamide'/exp	2 421
#8	'lacosamide'	2 475
#9	'erlosamide'	7
#10	'harkoseride'	1 493
#11	'ADD-234037' OR 'ADD 234037' OR 'ADD234037'	14

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#12	'SPM-927' OR 'SPM 927' OR 'SPM927'	50
#13	'N-benzyl-AcMeOPrNH2'	0
#14	'N-benzyl-2-acetamido-3-methoxypropionamide'	10
#15	'Vimpat'	205
#16	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	2 485
#17*	'randomized controlled trial' OR 'controlled clinical trial' OR randomized:ab,ti OR placebo:ab,ti OR 'clinical trial (topic)/exp OR randomly:ab,ti OR trial:ti	1 449 635
#18**	'review'/exp OR (literature NEAR/3 review*):ab,ti OR 'meta analysis'/exp OR 'systematic review'/exp	2 500 392
#19**	medline:ab,ti OR medlars:ab,ti OR embase:ab,ti OR pubmed:ab,ti OR cinahl:ab,ti OR amed:ab,ti OR psychlit:ab,ti OR psyclit:ab,ti OR psychinfo:ab,ti OR psycinfo:ab,ti OR scisearch:ab,ti OR cochrane:ab,ti OR 'retracted article'	185 495
#20**	#18 AND #19	138 263
#21**	(systematic* NEAR/2 (review* OR overview)):ab,ti OR 'meta analysis':ab,ti OR metaanal*:ab,ti OR metanal*:ab,ti	210 921
#22	#20 OR #21 OR #17	1 626 096
#23	#6 AND #22	151
#24	#16 AND #17	534
#25	#23 OR #24	647
#26	#25 AND [animals]/lim	20
#27	#25 NOT #26	627
#28	#27 AND [embase]/lim	612

* filtr nakierowany na wyszukiwanie randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych zgodnie z *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (wersja 5.1.0; aktualizacja marzec 2011);¹⁶

** filtr nakierowany na wyszukiwanie opracowań wtórnych zgodnie z *Clinical Evidence* (BMJ).¹⁵

Tab. 5. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa brywaracetamu i lakozamidu w systemie bazy *the Cochrane Library*; data odcięcia 26.05.2017 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	brivaracetam	82
#2	2-(2-oxo-4-propylpyrrolidin-1-yl)butanamide	0
#3	UCB 34714 OR UCB34714 OR UCB-34714	4

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#4	Briviact	1
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	83
#6	lacosamide	175
#7	erlosamide	6
#8	harkoseride	74
#9	ADD-234037 OR ADD 234037OR ADD234037	0
#10	SPM-927 OR SPM 927 OR SPM927	6
#11	N-benzyl-AcMeOPrNH ₂	0
#12	N-benzyl-2-acetamido-3-methoxypropionamide	0
#13	Vimpat	17
#14	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	193
#15	#5 OR #14	265
#16	#15 in Cochrane Reviews	34
	#15 in Other Reviews	7
	#15 in Technology Assessments	2
	#15 in Economic Evaluations	2
	#15 in Methods Studies	1
	#14 in Cochrane Groups	1
	#14 in Trials	218

Tab. 6. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa brywaracetamu w systemie bazy *the Centre for Reviews and Dissemination (CRD)* do dnia 26.05.2017 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	(brivaracetam)	3
#2	(Briviact)	0
#3	#1 OR #2	3

3.5 Strategia wyszukiwania badań – skuteczność praktyczna

W celu oceny efektywności praktycznej poszukiwano badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w których oceniano stosowanie brywaracetamu w analizowanej populacji chorych. Elektroniczne systemy baz danych przeszukiwano z datą odcięcia 26 maja 2017 r. Wyszukiwanie prowadzone było niezależnie przez dwie osoby ([REDACTED]). W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano uprzednio

zaprojektowane strategie: poniższe tabele, odpowiednio dla systemu baz danych MEDLINE (PubMed), EMBASE (*Biomedical Answers*) i *The Cochrane Library*. Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii.

Pomimo poszukiwania badań dotyczących stosowania leków w leczeniu napadów częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży w wieku od 16 lat z padaczką, z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej, strategię opracowano bez uwzględnienia filtrów ograniczających wyszukiwanie do konkretnej jednostki chorobowej, co minimalizuje błąd selekcji.

Z uwagi na ryzyko pominięcia publikacji, nie zastosowano ograniczeń dotyczących języka publikacji.

Tab. 7. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących efektywności praktycznej brywaracetamu w systemie bazy MEDLINE (PubMed); data odcięcia 26.05.2017 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	brivaracetam [Supplementary Concept]	68
#2	"2-(2-oxo-4-propylpyrrolidin-1-yl)butanamide" [TW]	0
#3	brivaracetam[TW]	150
#4	"UCB 34714"[TW] OR "UCB34714"[TW] OR "UCB-34714"[TW]	13
#5	Briviact[TW]	7
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	151
#7	real world [tw]	22 417
#8	practic* [tw]	1141719
#9	effectiveness [tw]	355195
#10	retrospective [tw]	749189
#11	#7 OR #8 OR #9 OR #10	2143153
#12	#6 AND #11	8

Tab. 8. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących efektywności praktycznej brywaracetamu w systemie bazy EMBASE (EMBASE.com; Elsevier); data odcięcia 26.05.2017 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	'brivaracetam'/exp	395
#2	'brivaracetam'	395
#3	'2-(2-oxo-4-propylpyrrolidin-1-yl)butanamide'	4
#4	'UCB 34714' OR 'UCB34714' OR 'UCB-34714'	46
#5	'Briviact'	20

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	398
#7	'retrospective study'/de	526568
#8	real AND world	52540
#9	practical	233 913
#10	effectiveness	613 190
#11	#7 OR #8 OR #9 OR #10	1 378 079
#11	#6 AND #11	30

Tab. 9. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących efektywności praktycznej brywaracetamu w systemie bazy *the Cochrane Library*; data odcięcia 26.05.2017 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	brivaracetam	82
#2	2-(2-oxo-4-propylpyrrolidin-1-yl)butanamide	0
#3	UCB 34714 OR UCB34714 OR UCB-34714	4
#4	Briviact	1
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	83
#6	#5 in Cochrane Reviews	
	#5 in Other Reviews	
	#5 in Technology Assessments	
	#5 in Economic Evaluations	
	#5 in Methods Studies	
	#5 in Cochrane Groups	
	#5 in Trials	

3.6 Selekcja informacji

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

Selekcji badań dokonywano w oparciu o kontekst kliniczny wg schematu PICO z uwzględnieniem powyższych kryteriów włączenia i wykluczenia. Selekcję badań prowadzono etapowo, w pierwszej kolejności na podstawie abstraktów, a następnie w oparciu o pełne

teksty publikacji (patrz rozdział 4.2). Wykluczono badania w języku innym niż angielski, polski, niemiecki lub francuski.

3.7 Ocena wiarygodności badań klinicznych

Ocena wiarygodności badań klinicznych była prowadzona niezależnie przez dwóch analityków ██████████

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania badań pierwotnych oceniono przy użyciu skali Jadad¹⁷ i COCHRANE, a opracowania wtórne oceniono przy użyciu skali AMSTAR – patrz aneksie 15.7. Badania skuteczności praktycznej oceniono przy użyciu skali NICE.

Dodatkowo prace oceniano pod kątem:

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

Podsumowanie jakości badań pierwotnych, wtórnych i jednoramiennych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego przedstawiono w rozdziale 4.44.2-4.6.

W aneksie 15.11 przedstawiono krytyczną ocenę włączonych badań.

3.8 Strategia ekstrakcji danych

Dane były ekstrahowane z doniesień klinicznych ██████████ przy użyciu przygotowanego uprzednio przez jednego z autorów opracowania elektronicznego formularza, a następnie sprawdzane niezależnie przez innego badacza ██████████ pod kątem dokładności.

Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

- metodologia badania,
- charakterystyka badanej populacji,

- wyniki zdrowotne (skuteczność),
- zdarzenia niepożądane.

3.9 Analiza statystyczna

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

Domyślnie stosowano stały model danych opierający się na jednorodności analizowanych wyników (ang. *fixed effect*). W przypadku, gdy porównywane badania charakteryzowały się dużą heterogenicznością potwierdzoną statystyką (I^2 powyżej 70%), stosowano losowy model danych opierający się na niejednorodności i losowym charakterze analizowanych wyników (ang. *random effect model*).

Dodatkowe obliczenia statystyczne wykonywano za pomocą Microsoft Excel 2016 Wykresy *forest plot* wygenerowano w programie RevMan wersja 5.3.¹⁸

W celu pośredniego porównania brywaracetamu z lakozamidem wykorzystano metodę Buchera¹⁹ (patrz aneks 15.8).

Porównanie pośrednie metodą Buchera jest zgodne z wytycznymi AOTMiT, jest dopuszczone przez ustawę refundacyjną, która nie ogranicza porównań do badań *head-to-head* oraz jest zgodne z praktyką prowadzenia analiz w przypadku braku innych możliwości porównania technologii.

4 Wyniki przeglądu systematycznego

4.1 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych

W celu odnalezienia opracowań wtórnych przeszukiwano bazy MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Librar* oraz *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) z datą odcięcia 26 maja 2017 r.

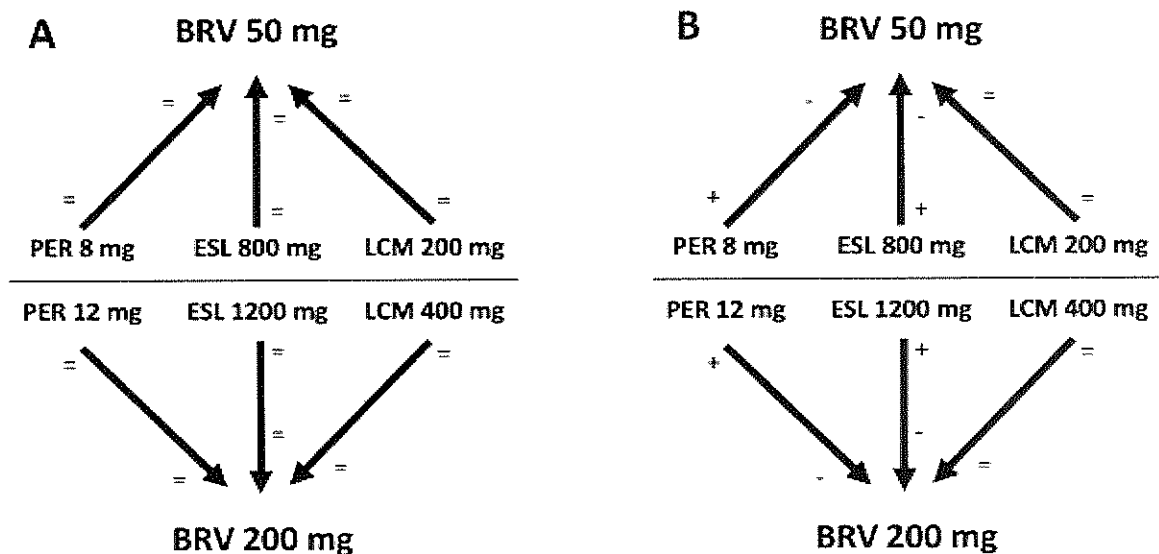
Do dnia 26 maja 2017 r. zidentyfikowano 10 opracowań wtórnych ze sprecyzowanym pytaniem klinicznym, wyszukiwaniem przeprowadzonym niezależnie przez co najmniej dwóch analityków w co najmniej dwóch bazach informacji medycznej dotyczących analizowanego problemu decyzyjnego, tj. oceny skuteczności klinicznej i/lub bezpieczeństwa stosowania brywaracetamu w leczeniu lekoopornej padaczki ogniskowej.

Celem przeglądu systematycznego **Brigo 2016** było porównanie brywaracetamu z innymi LPP nowej generacji: eslikarbazepiną, lakozamidem i perampanelem, jako terapia wspomagająca w leczeniu dorosłych z napadami częściowymi. Kontrolowane, randomizowane badania kliniczne wyszukiwano między innymi w bazach: Medline, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Embase, z datą odcięcia do 13 marca 2016 r., za pomocą słów kluczowych: „brywaracetam” OR „lacosamide” OR „eslicarbazepine” OR „perampanel” AND „epilepsy” AND „randomi”. Zidentyfikowano 17 badań randomizowanych, do których w sumie włączono 4971 pacjentów. W 4 badaniach porównano BRV 50 mg vs placebo, w 1 badaniu natomiast dokonano porównania BRV 200 mg vs placebo. Badanie, w którym podawano elastyczne dawki BRV od 20 mg do 150 mg/d zostało wykluczone z analizy. 3 kolejne badania porównywały wyniki PER 8 mg vs placebo oraz 3 badania PER 12 mg vs placebo. W 5 badaniach RCT dokonano porównania ESL 800 mg i 1200 mg vs placebo. W 3 innych badaniach porównano LAK 200 mg i 400 mg vs placebo. Schemat porównania pośredniego przedstawiono graficznie (Rys 1.)

Porównanie pośrednie nie wykazało różnic między BRV, LAK, ESL, PER dla odsetka chorych z $\geq 50\%$ redukcją napadów oraz odsetka chorych wolnych od napadów. Mniej zdarzeń niepożądanych zaobserwowano w przypadku wyższej dawki BRV w porównaniu z wysoką dawką leków: ESL i PER. Szczegółowe wyniki zaprezentowano w Tab. 10.

Rys 1. Schemat porównania pośredniego z badania Brigo 2016.

F. Brigo et al./Seizure 42 (2016) 29–37



Graficzne przedstawienie porównań pośrednich. A. Wyniki: Odsetek pacjentów z 50% redukcją napadów padaczkowych; Odsetek pacjentów, u których nie wystąpiły napady padaczkowe; Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia. B. Wyniki: Zdarzenia niepożądane występujące podczas stosowania leczenia. Porównania pośrednie są prezentowane za pomocą strzałki wskazującej BRV. Symbole: "+" wskazują lek, dla którego wyniki są istotne statystycznie. Symbole: '-', '=' wskazują porównania dla których wyniki są nieistotne statystycznie. Niektóre różnice istotne statystycznie dotyczą jedynie zdarzeń niepożądanych występujących podczas stosowania leczenia.

Tab. 10. Wyniki porównania pośredniego z badania Brigo 2016

A. 50% responder rate	
Brivaracetam 50 mg	Lacosamide 200 mg 1,58 (0,92–2,70)
Brivaracetam 200 mg	Lacosamide 400 mg 0,97 (0,59–1,60)
B. Seizure freedom	
Brivaracetam 50 mg	Lacosamide 200 mg 3,76 (0,49–29,01)
Brivaracetam 200 mg	Lacosamide 400 mg 1,71 (0,23–12,53)
C. Treatment-emergent adverse event	
Brivaracetam 50 mg	Lacosamide 200 mg 0,7 (0,33–1,48)
Brivaracetam 200 mg	Lacosamide 400 mg 1,92 (0,93–3,96)
D. Treatment-emergent adverse events leading to drug discontinuation	
Brivaracetam 50 mg	Lacosamide 200 mg 0,87 (0,28–2,65)
Brivaracetam 200 mg	Lacosamide 400 mg 0,49 (0,17–1,37)

^a Statistically significant difference.

a. wynik statystycznie istotny

Celem przeglądu systematycznego **Gao 2013** była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania LPP nowej generacji: eslikarbazepiny, retygabiny, karisbamaty, lakozamid, brywaracetamu i perampanelu w leczeniu wspomagającym u dorosłych z napadami częściowymi. Podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo badania kliniczne z randomizacją wyszukiwano w bazach EMBASE, MEDLINE, *Cochrane* z datą odcięcia do 30 stycznia 2012 r., za pomocą słów kluczowych: *seizure(s), epilepsy, partial-onset epilepsy/seizures, refractory, adults, adjunctive/add-on therapy/treatment, double-blind, placebo-controlled, randomized trials, RCT (controlled) clinical trial, eslicarbazepine, retigabine/ ezogabine, carisbamate, lacosamide, brywaracetam* lub *perampanel*. Dodatkowo przeszukiwano referencje odnalezionych doniesień. Włączono wyłącznie publikacje pełnotekstowe opublikowane w języku angielskim. Ekstrakcji danych dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy. Ostatecznie do przeglądu włączono 15 badań, w tym 1 badanie RCT dla brywaracetamu 3 badania RCT dla lakozamidu. 50% redukcja częstości napadów padaczkowych częściowych była istotnie statystycznie większa w przypadku stosowania wszystkich analizowanych LPP w porównaniu do placebo BRV: RR=2,58 [95%CI: 1,39; 4,81], RD=0,26 [95%CI: 0,14; 0,39]; LAK: RR=1,68 [95%CI: 1,35; 2,08], RD=0,16 [95%CI: 0,11; 0,21]. Ponadto wyniki porównania pośredniego wskazują, że brywaracetam zaraz po badaniu rentgenowskim może być bardziej skuteczny od pozostałych leków przeciwpadaczkowych.

Celem przeglądu systematycznego **Lattanzi 2016** była ocena skuteczności i bezpieczeństwa nowego leku przeciwpadaczkowego BRV, jako leczenia wspomagające terapię padaczki lekoopornej. Pojedynczo lub podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo badania kliniczne z randomizacją wyszukiwano w bazach PubMed, the *Cochrane Central Register of Controlled Trials* z datą odcięcia 4 października 2015 oraz US NIH Clinical Trials Registry (<http://www.clinicaltrials.gov>). Zidentyfikowano 6 badań, które objęły łącznie 2 399 uczestników (1 715 dla BRV oraz 684 dla placebo). Łączne wyniki dla odsetka chorych z $\geq 50\%$ redukcją napadów i odsetka chorych wolnych od napadów dla porównania brywaracetamu z placebo były na poziomie odpowiednio RR=1,79 [95%CI: 1,51; 2,12] oraz RR=4,74 [95%CI: 2,00; 11,25]. Stosowanie BRV było związane z istotnie statystycznie częstszym występowaniem: drażliwości RR=2,99 [95%CI: 1,28; 6,97], zmęczenia RR=2,19 [95%CI: 1,44; 3,33], senności RR=1,97 [95%CI: 1,45; 2,68] i zawrotów głowy RR=1,66 [95%CI: 1,19; 2,31]. Badanie wskazuje na skuteczność brywaracetamu w leczeniu padaczki lekoopornej u osób dorosłych.

Celem przeglądu systematycznego **Ma 2015** była ocena skuteczności i bezpieczeństwa nowych LPP, w tym brywaracetamu jako terapii wspomagającej leczenie dorosłych z padaczką lekooporną. Prospektywne, kontrolowane, badania kliniczne z randomizacją wyszukiwano w bazach MEDLINE, EMBASE, *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL) i PubMed z datą odcięcia do 16 listopada 2014 roku. Odsetek chorych z $\geq 50\%$ redukcją napadów i odsetek chorych wolnych od napadów oraz zdarzenia niepożądane w

czasie leczenia były poddane analizie w celu zbadania skuteczności i bezpieczeństwa. Wyniki zostały uzyskane na podstawie metaanalizy zrealizowanej w programie RevMan 5.2. Zidentyfikowano 5 badań randomizowanych, do których włączono łącznie 1639 pacjentów. Wyniki dla BRV vs placebo w leczeniu dorosłych jako terapia wspomagająca padaczkę lekooporną były na poziomie RR=1,80 [95%CI: 1,43; 2,26,] $p < 0,00001$, odsetek chorych z $\geq 50\%$ redukcją napadów: RR=4,11 [95%CI: 1,39; 12,21], $p = 0,01$ oraz odsetek chorych wolnych od napadów: RR=1,08 [95%CI: 0,73; 1,59], $p = 0,70$. Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy BRV i placebo w zakresie występowania większości zdarzeń niepożądanych, z wyjątkiem senności RR=1,63 [95%CI: 1,08; 2,45], $p = 0,02$ i zmęczenia RR=2,05 [95%CI: 1,19; 3,53], $p = 0,009$. Badanie potwierdza skuteczność oraz właściwy profil bezpieczeństwa brywaracetamu.

Celem przeglądu systematycznego **Rheims 2011** było wskazanie czynników determinujących odpowiedź na leczenie lekami przeciwpadaczkowymi. Podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo badania kliniczne z randomizacją wyszukiwano w dwóch elektronicznych bazach danych w okresie od 1960 roku do 20 lipca 2009 roku. Dodatkowo przeszukiwano: strony rejestrów, abstrakty konferencyjne ILAE oraz Annual Meetings of the American Epilepsy Society, the American Academy of Neurology i referencje wszystkich zidentyfikowanych publikacji. Ekstrakcji danych z badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy. Spośród 63 badań włączonych do analizy, w 2 oceniano stosowanie brywaracetamu. Kluczowe wyniki przeglądu są następujące: wskaźnik odpowiedzi dotyczący redukcji częstości napadów pozytywnie koreluje z czasem trwania całkowitego okresu leczenia ($p = 0,038$); wskaźnik odpowiedzi wzrósł w ostatnich latach zarówno dla leków przeciwpadaczkowych ($p < 0,001$) jak i placebo ($p = 0,001$); analiza LOCF (ang. *last observation carried forward*) przeszacowała wskaźnik odpowiedzi dla LPP ($p < 0,001$) oraz dla placebo ($p = 0,001$). Ponadto metaanaliza dostępnych danych wykazała duże różnice w zakwalifikowaniu skuteczności w stosunku do wyboru dawki i rodzaju analizy.

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

Celem przeglądu **Tian 2015** była ocena skuteczności i bezpieczeństwa zróżnicowanych dawek BRV, stanowiącego terapię wspomagającą w leczeniu dorosłych z napadami częściowymi w porównaniu z placebo. Podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo badania kliniczne z randomizacją wyszukiwano w bazach The Cochrane Library, EBSCO, EMBASE, Web of Science, PubMed z datą odcięcia do maja 2015 r., za pomocą słów kluczowych: „brywaracetam” or „ucb34714” or „rikelta™”. W celu zidentyfikowania dodatkowych odpowiednich badań przeszukano następujące rejestry: the WHO International Clinical Trials Registry Platform, the US National Institutes of Health Clinical Trials Registry oraz the metaRegister of Controlled Trials. Badania, które spełniły następujące kryteria zostały włączone do metaanalizy: kontrolowane, równoległe badania randomizowane z podwójnie ślepią próbą; badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo BRV u pacjentów w wieku 16 lat ze zdiagnozowanymi napadami częściowymi z lub bez wtórnego uogólnienia; badania, w których definicja napadów częściowych została wskazana według klasyfikacji napadów padaczkowych ILAE 1981; badania, w których pacjenci otrzymywali jednocześnie ≥ 1 LPP. Pięć badań spełniło zdefiniowane kryteria włączenia. 50% wskaźnik redukcji napadów oceniony u pacjentów, którzy otrzymywali 5, 20, 50 lub 150 mg BRV został porównany z obserwowanym w grupie placebo. Szacowane RR=1,53 [95%CI: 0,97; 2,40], $p=0,07$, RR=1,63 [95%CI: 1,17; 2,26], $p=0,004$, RR=1,99 [95%CI: 1,49; 2,64], $p<0,00001$ i RR=1,81 [95%CI: 1,23; 2,66] $p=0,003$ odpowiednio dla dawek BRV 5, 20, 50 i 150 mg. Ponadto wyniki pokazały większy odsetek chorych z $\geq 50\%$ redukcją napadów padaczkowych w grupach leczonych dawkami BRV 20, 50 i 150 mg w porównaniu z grupą placebo. Dla dawki 100 mg BRV 50% wskaźnik odpowiedzi był raportowany tylko w jednym badaniu a RR=1,80 [95%CI: 1,12; 2,88]. Odsetek chorych wolnych od napadów padaczkowych został oceniony w grupach 5, 20 and 50 mg BRV vs PBO i wynosił odpowiednio: RR=3,87 [95%CI: 0,65; 22,96]; $p=0,14$, RR=4,06 [95% CI: 0,88; 18,82] $p=0,07$ i RR=5,36 [95%CI: 1,41; 20,39], $p=0,01$. W porównaniu z placebo istotne statystycznie różnice zostały zaobserwowane w grupie 50 mg BRV, podczas gdy w grupach otrzymujących BRV w dawkach 5 mg i 20 mg wyniki były nieistotne statystycznie. Odsetek chorych wolnych od napadów padaczkowych w porównaniu z placebo w przypadku dawek 100 mg i 150 mg był raportowany tylko w jednym badaniu, w którym otrzymano następujące wyniki: RR=9 [95%CI: 0,49; 165,00] dla dawki 100 mg i RR=3,00 [95%CI: 0,32-27,91] dla dawki 150 mg. Nie wykazano istotnie statystycznych różnic w przypadku porównania dawek BRV 100 mg i 150 mg z placebo. Zarówno zmęczenie jak i zapalenie nosogardła występowały istotnie statystycznie częściej w grupie chorych stosujących BRV 20 mg niż w grupie placebo, a zmęczenie i rozdrażnienie – istotnie statystycznie częściej w grupie chorych stosujących BRV 50 mg niż w grupie placebo. Senność była związana z 150 mg BRV. Stosowanie BRV 150 mg było związane z istotnie statystycznie częstszym wystąpieniem senności.

Celem przeglądu systematycznego **Zhang 2016** było porównanie brywaracetamu i lewetyracetamem w leczeniu dorosłych z opornymi napadami częściowymi. Podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo badania kliniczne z randomizacją wyszukiwano w bazach MEDLINE (PubMed), EMBASE i Cochrane Library z datą odcięcia do 6 listopada 2015 roku

oraz ClinicalTrials.gov. Dokonano porównania pośredniego dla następujących punktów końcowych: 50% współczynnik odpowiedzi, odsetek chorych wolnych od napadów, zdarzenia niepożądane. Zidentyfikowano 13 badań RCT (8 badań – LEV vs placebo; 5 badań – BRV vs placebo). Z 13 badań klinicznych do grupy LEV włączono 1765 pacjentów, a do grupy BRV – 1919 pacjentów. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w skuteczności pomiędzy LEV i BRV na różnych poziomach dawek. Wskaźnik RR dotyczący skuteczności leczenia BRV vs placebo wykazał istotne statystycznie różnice dla punktów końcowych tj. 50 % redukcja częstotliwości napadów oraz odsetek chorych wolnych od napadów padaczkowych, na poziomie wszystkich dawek (20 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg i 200 mg) za wyjątkiem 5 mg.

Celem przeglądu systematycznego **Zhu 2016** była ocena profilu bezpieczeństwa brywaracetamu. Podwójnie zaślepione, kontrolowane, randomizowane badania kliniczne wyszukiwano w bazach: Pubmed, Embase, Cochrane Library i Clinicaltrial.gov z datą odcięcia do marca 2016 r. Zidentyfikowano 8 badań randomizowanych, do których w sumie włączono 2 505 pacjentów w wieku 16-80 lat ze zdiagnozowanymi zaburzeniami neurologicznymi. 1 787 osób zostało zaklasyfikowanych do grupy z brywaracetam a 718 osób do grupy kontrolnej z placebo. W 5 badaniach randomizowanych brywaracetam stosowano w leczeniu padaczki lekoopornej, w 1 badaniu w terapii ogniskowych i uogólnionych napadów padaczkowych a w 2 badaniach brywaracetam był podawany w chorobie Unverricht-Lundborg. Ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane związane z wycofaniem z badania oraz psychiatryczne zdarzenia niepożądane były nieistotnie związane z leczeniem brywaracetamem, natomiast zmęczenie, zawroty głowy związane z zaburzeniami równowagi oraz ból pleców były istotnie związane z leczeniem BRV. Przegląd systematyczny wskazuje, że leczenie brywaracetamem było dobrze tolerowane przez pacjentów.

Celem przeglądu systematycznego **Dasari 2017** była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania brywaracetamu jako terapii wspomagającej u osób z padaczką lekooporną. Podwójnie zaślepione, kontrolowane, randomizowane badania kliniczne wyszukiwano w bazach PubMed, Cochrane Library i innych bazach dotyczących badań klinicznych z datą odcięcia do stycznia 2016 r. Do analizy włączono 5 badań randomizowanych obejmujących łącznie 2 187 pacjentów. W odniesieniu do pierwszorzędowego punktu końcowego (50% redukcja napadów), w analizie zbiorczej zastosowano model efektu losowego ze względu na znaczną niejednorodność między badaniami ($I^2 = 40,1\%$). Na podstawie analizy 5 badań z 12 grupami dawek dla 50% redukcji częstości napadów padaczkowych uzyskano ważone łączne $RD=0,13$ [95%CI: 0,10; 0,17], $p<0,001$. Większy odsetek chorych z 50% redukcją napadów uzyskano w grupie osób przyjmujących brywaracetam w porównaniu z grupą z placebo. W przypadku drugorzędowego punktu końcowego (brak napadów padaczkowych) w analizie zbiorczej zastosowano model efektu stałego, ponieważ nie zaobserwowano istotnej niejednorodności między badaniami ($I^2 = 59,1\%$). Istotnie większy odsetek chorych wolny od napadów zaobserwowano w grupie z BRV w porównaniu z placebo ($RD=0,03$ [95%CI: 0,02;0,05], $p=0,006$). Lepsze wyniki dotyczące liczby

chorych, którzy wycofali się z badania z powodu zdarzeń niepożądanych zaobserwowano w grupie z placebo. Analiza metaregresji nie wykazała istotnego liniowego związku z dawką, ale istotny związek liniowy z czasem trwania leczenia. Metaanaliza wskazuje na skuteczność brywaracetamu jako terapii wspomagającej w leczeniu padaczki lekoopornej. Wyniki nie mogą jednak dostarczyć dowodów potwierdzających długotrwałą skuteczność BRV, ze względu na krótki czas trwania badań, ich niejednorodność oraz małe próby.

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

Listę opracowań wtórnych włączonych do analizy przedstawiono w rozdz. 15.9.

Listę opracowań wtórnych wykluczonych z analizy przedstawiono w rozdz. 15.10.

4.2 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

Badania zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Do 26 maja 2017 r. zidentyfikowano 15 prac dotyczących badań pierwotnych i 23 prace dotyczących opracowań wtórnych, których pełne teksty oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji do przeglądu i wykluczenia z niego.

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania brywaracetamu w leczeniu dorosłych i młodzieży w wieku od 16 lat z padaczką, z napadami częściowymi i częściowymi wtórnie uogólnionymi. Populację wnioskowaną ograniczono do chorych z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej. Nie odnaleziono badań przeprowadzonych w tak specyficznej zawężonej populacji chorych, a zatem analizę przeprowadzono na podstawie badań dotyczących wszystkich chorych w wieku od 16 lat z padaczką, z napadami częściowymi i częściowymi wtórnie uogólnionymi.

Ostatecznie do przeglądu systematycznego badań pierwotnych zakwalifikowano 4 randomizowane badania kliniczne bezpośrednio porównujące stosowanie brywaracetamu ze stosowaniem placebo (stałe dawki brywaracetamu: Biton 2014 [BRV 50 mg/d], Klein 2015 [BRV 100 i 200 mg/d], Ryvlin 2014 [BRV 50 i 100 mg/d]; elastyczne dawkowanie brywaracetamu: Kwan 2014 [BRV 20-150 mg/d]).

Nie odnaleziono opublikowanych badań bezpośrednio porównujących brywaracetam z lakozamidem. Na podstawie odnalezionych badań bezpośrednich zidentyfikowano placebo jako komparator pośredni.

Do przeglądu systematycznego, w celu przeprowadzenia porównania pośredniego, zakwalifikowano łącznie 7 badań:

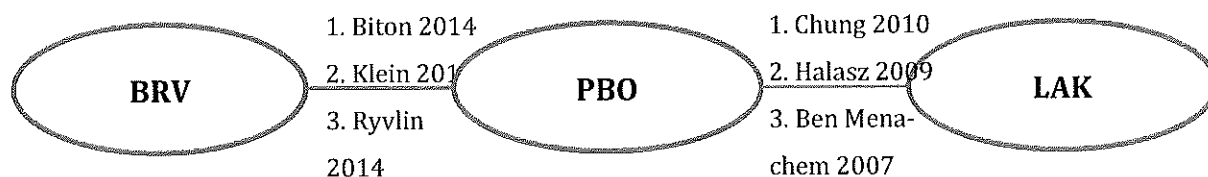
- 3 badania porównujące stosowanie stałych dawek brywaracetamu z placebo (Biton 2014, Klein 2015, Ryvlin 2014);

- 1 badanie porównujące stosowanie elastycznego dawkowania brywaracetamu z placebo (Kwan 2014);
- 3 badania porównujące stosowanie lakozamidu z placebo (stałe dawki lakozamidu 200 i 400 mg/d: Chung 2010, Halasz 2009, Ben-Manachem 2007).

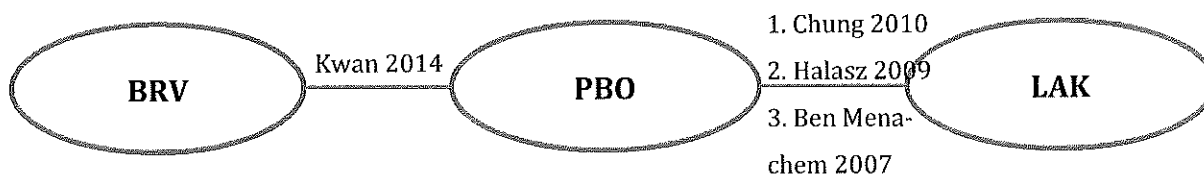
W porównaniu pośrednim analizowano najmniejsze oraz największe zgodne z Charakterystykami Produktów Leczniczych dawki leków (BRV 50 mg vs LAK 200 mg oraz BRV 200 mg vs LAK 400 mg), zgodnie z metodyką zastosowaną w badaniu Brigo 2016 (rozdział 4.1), a także elastyczne dawkowanie brywaracetamu z najmniejszą i największą dawką lakozamidu (BRV 20-150 mg vs LAK 200 mg oraz BRV 20-150 mg vs LAK 400 mg). Wyniki porównania pośredniego przedstawiono zgodnie z poniższymi schematami.

Wyniki dla pozostałych uwzględnionych w badaniach, zgodnych z Charakterystyką Produktu Leczniczego, dawek brywaracetamu (100 mg) przedstawiono osobno w aneksie (porównanie bezpośrednio z placebo; rozdział 15.3).

Rys 2. Schemat porównania pośredniego BRV 50 mg i 200 mg vs LAK 200 mg i 400 mg.



Rys 3. Schemat porównania pośredniego BRV 20-150 mg vs LAK 200 mg i 400 mg



W celu porównania pośredniego brywaracetamu z lakozamidem wykorzystano metodę Buchera (patrz aneks 15.8).

Porównanie brywaracetamu z placebo na podstawie badań bezpośrednich przedstawiono na potrzeby przeprowadzenia porównania pośredniego.

Do analizy włączono dodatkowo 8 publikacji dotyczących oceny skuteczności klinicznej i/lub bezpieczeństwa stosowania brywaracetamu na podstawie łącznych wyników kilku badań pierwotnych oraz jakości życia. Wyniki przedstawione w tych publikacjach opisano w rozdz. 8.

Diagram wg QUOROM²⁰/PRISMA²¹, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i wtórnych, przedstawiono na rysunku poniżej.

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

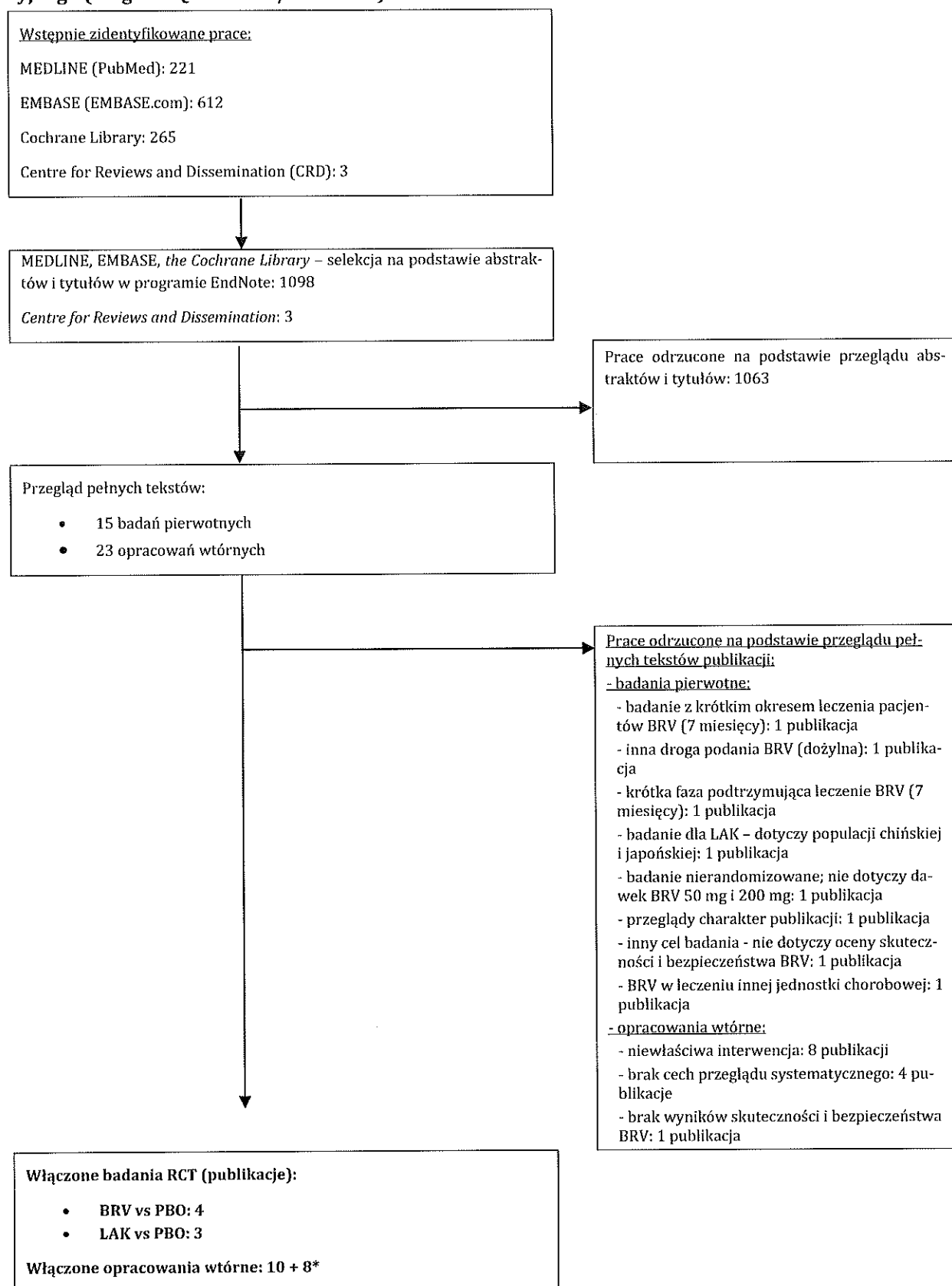
Dodatkowo zidentyfikowano 2 badania obserwacyjne w ramach oceny skuteczności praktycznej, które szczegółowo przedstawiono w rozdziale 7.

Osiągnięto pełną zgodność między analitykami.

Listę publikacji włączonych do analizy przedstawiono w rozdz. 15.9.

Listę publikacji wykluczonych z analizy wraz z przyczynami wykluczenia przedstawiono w rozdz. 15.10.

Rys 4. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dla analizowanego problemu decyzyjnego (diagram QUOROM²⁰/PRISMA²¹).



* publikacje przedstawione w ramach dodatkowych dowodów naukowych w rozdz. 8

4.3 Metodyka badań randomizowanych

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

Wszystkie badania miały charakter wielośrodkowy i międzynarodowy.

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

Maksymalny czas stosowania brywaracetamu wynosił 12 tyg. w badaniach Biton 2014, Klein 2015 i Ryvlin 2014 oraz 16 tyg. w badaniu Kwan 2014. Maksymalny czas stosowania lakozamidu wynosił 21 tyg. w badaniach Ben-Manachem 2007 i Chung 2010 oraz 18 tyg. w badaniu Halasz 2009.

Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa brywaracetamu w porównaniu z placebo włączono 2034 chorych (dane z 4 włączonych badań RCT), z czego 200 chorych przyjmowało BRV 50, 249 chorych – BRV 200 i 457 chorych – placebo (dane bez uwzględniania badania Kwan 2014 z elastycznym dawkowaniem brywaracetamu).

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

W sumie do analizy włączono 3139 chorych, z czego 741 chorych przyjmowało lakozamid, 808 chorych – brywaracetam i 821 chorych - placebo.

Populację we wszystkich badaniach stanowili chorzy z napadami padaczkowymi częściowymi prostymi lub złożonymi, z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia, stosujący od 1 do 3 LPP oprócz analizowanych interwencji. Szczegółową charakterystykę populacji przedstawiono w rozdz. 4.9.

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

Populacja ITT (ang. *intention-to-treat*) w badaniach z brywaracetamem została zdefiniowana jako chorzy, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku (Biton 2014, Klein 2015, Kwan 2014, Ryvlin 2014), i u których oszacowano co najmniej raz parametr skuteczności poza oszacowaniem wyjściowym (Klein 2015).

Populacja mITT (ang. *modified intention-to-treat*) została zdefiniowana jako wszyscy chorzy ITT z wykluczeniem czterech pacjentów, którzy zostali wyłączeni z badania z powodu nieprzestrzegania wytycznych FDA (Biton 2014).

Populacja ITT (ang. *intention-to-treat*) w badaniach lakozamidem (Ben-Manachem 2007 i Chung 2010, Halasz 2009) została zdefiniowana jako chorzy, którzy otrzymali co najmniej

jedną dawkę leku, i u których oszacowano co najmniej raz parametr skuteczności poza oszacowaniem wyjściowym.

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

W ramach przeprowadzonej strategii wyszukiwania nie zidentyfikowano badań pragmatycznych, tj. badań randomizowanych bez określonych protokołem kryteriów włączenia. Charakterystykę badań włączonych do opracowania oraz zestawienie danych dotyczących udziału sponsora oraz rodzaju analizy przedstawiono w poniższych tabelach.

Tab. 11. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do opracowania - cz. 1.

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas i schemat obserwacji	Populacja	Porównywane interwencje
BRYWARACETAM							
Biton 2014	międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	85 ośrodków w 5 krajach	396	faza leczenia 12 tyg.	dorośli (16-70 lat) z niekontrolowanymi napadami padaczkowymi	<ul style="list-style-type: none"> • BRV 5 mg/dzień (n=97) • BRV 20 mg/dzień (n=100) • BRV 50 mg/dzień (n=101) • PBO (n=98)
Klein 2015	wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	147 ośrodków w 27 krajach	760	faza leczenia 12 tyg.	dorośli z niekontrolowanymi częściowymi napadami padaczkowymi	<ul style="list-style-type: none"> • BRV 100 mg/dzień (n=252) • BRV 200 mg/dzień (n=249) • PBO (n=259)
Kwan 2014	wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	74 ośrodków w 15 krajach	480	faza podtrzymująca 8 tyg.; faza leczenia 8 tyg.	dorośli (16-70 lat) z niekontrolowaną padaczką	<ul style="list-style-type: none"> • BRV (n=359) • PBO (n=121)
Ryvlin 2014	kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	88 ośrodków w 12 krajach	398	faza leczenia 12 tyg.	dorośli (16-70 lat) z niekontrolowanymi napadami ogniskowymi	<ul style="list-style-type: none"> • BRV 20 mg/dzień (n=99) • BRV 50 mg/dzień (n=99) • BRV 100 mg/dzień (n=100) • PBO (n=100)
LAKOZAMID							

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

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

Tab. 12. Czas i schemat obserwacji w badanych pierwotnych włączonych do opracowania – dane szczegółowe.

Badanie	Faza wstępna (ang. <i>baseline</i>)	Randomizacja	Faza zwiększania dawki (ang. <i>titration</i>)	Faza podtrzymująca (ang. <i>maintenance</i>)	Faza zmniejszania dawki/prze- ścia do fazy przedłużonej (ang. <i>transition or taper</i>)
			Faza zaślepienia		
BRYWARACETAM					
Biton 2014	8 tyg. monitorowanie	po zakończeniu fazy wstępnej		12 tyg.	1 tyg. stopniowe zmniejszanie dawki BRV
Klein 2015	8 tyg. monitorowanie	po zakończeniu fazy wstępnej		12 tyg.	4 tyg. stopniowe zmniejszanie dawki BRV
Kwan 2014	4 tyg. monitorowanie	po zakończeniu fazy wstępnej	8 tyg.	8 tyg.	nd.
Ryvlin 2014	8 tyg. monitorowanie	po zakończeniu fazy wstępnej		12 tyg.	nd.
LAKOZAMID					
Chung 2010	8 tyg. monitorowanie	po zakończeniu fazy wstępnej	6 tyg. rozpoczęcie stosowania LAK, stopniowe zwiększanie dawki	12 tyg. stosowania LAK w usta- lonych dawkach	3 tyg. stopniowe zmniejszanie dawki LAK
Halasz 2009	8 tyg. monitorowanie	po zakończeniu fazy wstępnej	4 tyg. rozpoczęcie stosowania LAK, stopniowe zwiększanie dawki	12 tyg. stosowania LAK w usta- lonych dawkach	2 tyg. stopniowe zmniejszanie dawki LAK
Ben-Manachem 2007	8 tyg. monitorowanie	po zakończeniu fazy wstępnej	6 tyg. rozpoczęcie stosowania LAK, stopniowe zwiększanie dawki	12 tyg. stosowania LAK w usta- lonych dawkach	3 tyg. stopniowe zmniejszanie dawki LAK

Tab. 13. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do opracowania – cz. 2.

Badanie	Szczegółowy protokół	Metody statystyczne	Sponsor badania	Analiza ITT	Hipoteza kliniczna***	Uzasadnienie liczebności próby
BRYWARACETAM						
Biton 2014	tak	opisane	badanie sponsorowane przez UCB Pharma	tak	H: <i>superiority</i> <i>badanie z placebo</i>	tak
Klein 2015	tak	opisane	badanie sponsorowane przez UCB Pharma	tak	H: <i>superiority</i> <i>badanie z placebo</i>	tak
Kwan 2014	tak	opisane	badanie sponsorowane przez UCB Pharma	tak	H: <i>superiority</i> <i>badanie z placebo</i>	tak
Ryvlin 2014	tak	opisane	badanie sponsorowane przez UCB Pharma	tak	H: <i>superiority</i> <i>badanie z placebo</i>	tak
LAKOZAMID						
Chung 2010	tak	opisane	badanie sponsorowane przez SCHWARZ BIOSCIENCES Inc.	tak*	H: <i>superiority</i> <i>badanie z placebo</i>	tak
Halasz 2009	tak	opisane	badanie sponsorowane przez SCHWARZ BIOSCIENCES GmbH	tak*	H: <i>superiority</i> <i>badanie z placebo</i>	tak
Ben-Manachem 2007	tak	opisane	badanie sponsorowane przez SCHWARZ BIOSCIENCES Inc.	tak*	H: <i>superiority</i> <i>badanie z placebo</i>	tak

* pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku i mieli wykonany co najmniej jeden pomiar w fazie wstępnej i fazie podtrzymującej (ITT-EMA); *** w każdym badaniu domyślnie przyjęto hipotezę *superiority*, ponieważ we wszystkich badaniach grupę kontrolną stanowi placebo.

4.4 Ocena jakości badań pierwotnych

Jakość badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego została oceniona przy pomocy metody zaproponowanej przez Jadad i wsp.¹⁷ oraz zgodnie ze skalą Cochrane.

Zgodnie ze skalą Jadad oceniano opis procesu randomizacji, opis metod zaślepienia badania oraz opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania. Maksymalna możliwa do uzyskania liczba punktów wynosiła 5.

Badania zakwalifikowane do przeglądu systematycznego skuteczności klinicznej brywaracetamu w leczeniu napadów padaczkowych charakteryzowały się wysoką jakością. Braki szczegółowych opisów metod w pełnotekstowych doniesieniach dotyczących lakozamidu zostały uzupełnione na podstawie dostępnych danych nieopublikowanych. Przyjęto, że pozwala to na wnioskowanie o ogólnej, wysokiej jakości dowodów (wszystkie badania otrzymały maksymalną liczbę punktów).

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

Tab. 14. Ocena jakości badań pierwotnych włączonych do opracowania, wg skali Jadad oraz wytycznych AOTMiT.

Badanie	Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Podtyp badania wg wytycznych AOTMiT
BRYWARACETAM					
Biton 2014	2	2	1	5	IIA
Klein 2015	2	2	1	5	IIA
Kwan 2014	2	2	1	5	IIA
Ryvlin 2014	2	1	1	5	IIA
LAKOZAMID					
Chung 2010	2	2	1	5	IIA
Halasz 2009	2	2	1	5	IIA
Ben-Manachem 2007	2*	2*	1	5	IIA

* w oparciu o pełny raport z badania klinicznego dostarczony przez Wnioskodawcę.

Tab. 15. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane.

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Ogólna jakość
BRYWARACETAM							
Biton 2014	niskie	niskie*	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
Klein 2015	niskie	niskie*	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
Kwan 2014	niskie	nieznane	niskie	niskie	niskie	niskie	nieznane
Ryvlin 2014	niskie	niskie*	nieznane	nieznane	niskie	niskie	nieznane
LAKOZAMID							
Chung 2010	niskie	niskie*	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
Halasz 2009	niskie	niskie*	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
Ben Me-nachem 2007	niskie†	niskie*, †	niskie†	niskie†	niskie	niskie	niskie

*randomizacja za pomocą metody permutowanych bloków z wykorzystaniem scentralizowanego Interaktywnego Systemu Głosowego; † w oparciu o pełny raport z badania klinicznego dostarczony przez Wnioskodawcę.

Legenda††:

- Randomizacja:
 - właściwa – niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - niewłaściwa – wysokie ryzyko błędu systematycznego;
 - brak danych – nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Ukrycie kodu randomizacji:
 - poprawne – niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - niepoprawne – wysokie ryzyko błędu systematycznego;
 - brak danych – nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Zaślepienie badaczy i pacjentów:
 - badanie opisane jako zaślepienie lub badanie niez zaślepienie, jednak brak zaślepienia nie ma wpływu na wyniki – niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - badanie opisane jako niez zaślepienie; brak zaślepienia może mieć wpływ na wyniki – wysokie ryzyko błędu systematycznego;
 - brak danych na temat zaślepienia – nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Zaślepienie oceny efektów:
 - opisane i właściwe – niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - brak lub niewłaściwe – wysokie ryzyko błędu systematycznego;

†† na podstawie Cochrane Handbook, rozdział 8.

- brak danych – nieznanne ryzyko błędu systematycznego.
- Niekompletne dane zaadresowane:
 - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $\leq 10\%$, przyczyny wykluczenia pacjentów zbilansowane pomiędzy grupami – niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $> 10\%$, przyczyny wykluczenia pacjentów niezbilansowane pomiędzy grupami – wysokie ryzyko błędu systematycznego;
 - brak danych na temat pacjentów, którzy nie ukończyli badania – nieznanne ryzyko błędu systematycznego.
- Selektywne raportowanie:
 - opis wyników dla wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu – niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - brak opisu wyników dla części lub wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu, niekompletny opis – wysokie ryzyko błędu systematycznego;
 - niewystarczające dane dla określenia czy ryzyko błędu jest wysokie czy niskie – nieznanne ryzyko błędu systematycznego.
- Ogólna jakość:
 - niskie ryzyko błędu systematycznego dla wszystkich kluczowych domen – potencjalny błąd z małym prawdopodobieństwem w poważny sposób wpłynie na wyniki – niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - niejasne ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen – potencjalny błąd, który poddaje w wątpliwość wyniki – nieznanne ryzyko błędu;
 - wysokie ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen – potencjalny błąd, który w poważny sposób osłabia pewność wyników – wysokie ryzyko błędu.

4.5 Ocena jakości badań wtórnych

Do oceny przeglądów systematycznych zastosowano skalę AMSTAR [*skala AMSTAR*]. Prace oceniano między innymi pod względem:

- kryteriów włączenia badań do przeglądu,
- selekcji badań,
- jakości badań,
- wskazania konfliktu interesu.

Badania zakwalifikowane do przeglądu systematycznego skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa brywaracetamu charakteryzowały się w większości umiarkowaną i wysoką jakością. Szczegółową ocenę badań wtórnych przedstawia poniższa tabela.

Tab. 16. Ocena jakości badań wtórnych wg skali AMSTAR.

Ocena jakości badań wtórnych	Brigo 2016	Gao 2013	Lattanzi 2016	Ma 2015	Rheims 2011	Ryvlin 2011	Tian 2015	Zhang 2016	Zhu 2016	Dasari 2017
1. Czy badanie zaprojektowano <i>a priori</i> ?	Nie można powiedzieć	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie można powiedzieć	Nie	Nie można powiedzieć
2. Czy selekcja badań oraz ekstrakcja danych zostały powielone?	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Nie można powiedzieć
3. Czy wykonano kompleksowy przegląd dostępnej literatury?	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
4. Czy status publikacji (tzw. szara literatura) był stosowany jako kryterium włączenia?	Nie można powiedzieć	Nie	Tak	Nie	Tak	Tak	Tak	Nie	Tak	Nie
5. Czy przedstawiono wykaz badań włączonych oraz wykluczonych?	Nie	Tak	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie
6. Czy przedstawiono charakterystykę badań włączonych do przeglądu?	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
7. Czy dokonano oceny jakości badań włączonych do przeglądu?	Tak	Nie	Nie	Tak	Nie	Nie	Tak	Tak	Tak	Tak
8. Czy jakość badań włączonych do przeglądu została odpowiednio wykorzystana przy formułowaniu wniosków?	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie
9. Czy użyto właściwych metod w celu wykonania metaanalizy wyników?	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
10. Czy oceniono prawdopodobieństwo tendencyjności publikacyjnej (ang. <i>publication bias</i>)?	Nie	Nie	Tak	Tak	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Tak
11. Czy uwzględniono konflikt interesów?	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
Podsumowanie wyników	6/11	6/11	7/11	7/11	6/11	6/11	7/11	6/11	7/11	6/11

4.6 Ocena jakości badań jednoramiennych

Do oceny badań jednoramiennych włączonych do niniejszej analizy zastosowano skalę NICE.

Badanie Steinhoff 2017 zakwalifikowane do niniejszej analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa brywaracetamu charakteryzowało się niską jakością (2/8 pkt w skali NICE), natomiast badanie Steinig 2017 charakteryzowało się umiarkowaną jakością (6/8 pkt w skali NICE). Szczegółową ocenę badań przedstawiono w poniżej tabeli.

Tab. 17 Ocena jakości badań jednoramiennych wg skali NICE²²

Pytanie	Steinhoff 2017	Steinig 2017
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?	Nie	Tak
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?	Tak	Tak
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?	Nie	Tak
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?	Nie	Tak
5. Czy dane były gromadzone w sposób prospektywny?	Nie	Nie
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?	Nie	Nie
7. Czy opisano jasno wyniki badania?	Tak	Tak
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?	Nie	Tak
Podsumowanie wyników (za każdą odpowiedź twierdzącą przyznaje się 1 punkt, maksymalna liczba punktów wynosi 8)	2/8	6/8

4.7 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia w badaniach pierwotnych

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

Tab. 18. Porównanie kryteriów kwalifikacji i wykluczenia pacjentów.

Badanie	Kryteria włączenia/randomizacji	Kryteria wykluczenia
BRYWARACETAM		

Badanie	Kryteria włączenia/randomizacji	Kryteria wykluczenia
Biton 2014	<ul style="list-style-type: none"> • wiek 16-70 lat • osoby z dobrze zdiagnozowaną padaczką częściową (wg klasyfikacji napadów padaczkowych ILAE 1989) • występowanie dwóch lub więcej napadów częściowych w ciągu miesiąca w okresie 3 miesięcy przed badaniem przesiewowym i 8 lub więcej częściowych napadów padaczkowych w 8-tygodniowym prospektywnym okresie wyjściowym • pacjenci z niekontrolowanym napadami przyjmujący jednocześnie 1 do 2 leków przeciwpadaczkowych w optymalnych, stabilnych dawkach przez okres ≥ 1 przed badaniem przesiewowym i przez cały okres leczenia • dopuszczono stymulację nerwu błędnego, ale nie uznano jej za jednocześnie przyjmowany lek przeciwpadaczkowy • benzodiazepiny przyjmowane częściej niż raz na tydzień z powodu jakichkolwiek wskazań uznano za jednocześnie stosowany lek przeciwpadaczkowy • jednoczesne stosowanie LEV było ograniczone do 20% wszystkich randomizowanych pacjentów 	<ul style="list-style-type: none"> • niemotoryczne proste napady częściowe będące jedynym rodzajem napadów padaczkowych • historia lub obecność wyłącznie napadów seryjnych (cluster) przed randomizacją • historia lub obecność stanu padaczkowego (w ciągu roku poprzedzającego badanie przesiewowe lub w okresie wyjściowym) lub napadów rzekomo-padaczkowych • pacjenci z szybko postępującą chorobą mózgu lub guzem mózgu zostały wyłączone, podobnie jak pacjenci z innymi poważnymi chorobami niekontrolowanymi
Klein 2015	<ul style="list-style-type: none"> • wiek 16-70 lat • osoby z dobrze zdiagnozowaną ogniskową padaczką lub zespołem padaczkowym niekontrolowanym, przyjmujące jednocześnie jeden lub dwa leki przeciwpadaczkowe w stabilnych dawkach przez co najmniej 1 miesiąc przed wizytą (3 miesiące dla fenobarbitalu, fenytoiny i primidonu) • diagnoza padaczki ogniskowej powinna być potwierdzona przez badanie EEG i poprzez rezonans magnetyczny/tomografię komputerową w okresie 2 lat 	<ul style="list-style-type: none"> • pacjenci przyjmujący jednocześnie LEV, którzy przyjęli LEV w ciągu 90 dni poprzedzających 1 wizytę (w ciągu 90 dni przed wizytą) • niemotoryczne proste napady częściowe będące jedynym rodzajem napadów padaczkowych • historia lub obecność wyłącznie napadów seryjnych (cluster) przed randomizacją • historia lub obecność stanu padaczkowego (w ciągu roku poprzedzającego badanie przesiewowe lub w okresie wyjściowym) lub napadów rzekomo-padaczkowych

Badanie	Kryteria włączenia/randomizacji	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> występowanie ≥ 8 częściowych napadów ogniskowych podczas 8-tygodniowej fazy wstępnej z ≥ 2 napadami podczas 4-tygodniowej przerwy oraz występowanie ≥ 2 częściowych napadów ogniskowych z lub bez wtórnego uogólnienia na miesiąc w okresie 3 miesięcy przed wizyta 1 	<ul style="list-style-type: none"> pacjenci z szybko postępującą chorobą mózgu lub guzem mózgu zostały wyłączone, podobnie jak pacjenci z innymi poważnymi chorobami niekontrolowanymi
Kwan 2014	<ul style="list-style-type: none"> wiek 16-70 lat pacjenci z niekontrolowanymi ogniskowymi lub uogólnionymi napadami padaczkowymi, przyjmujący 1 – 3 leki przeciwpadaczkowe osoby, które doświadczyły ≥ 2 napadów ogniskowych/miesiąc (z lub bez uogólnienia wtórnego) lub ≥ 2 dni z pierwotnymi napadami uogólnionymi / miesiąc w przeciągu 3 miesięcy przed badaniem przesiewowym, oraz ≥ 4 dni z napadami ogniskowymi lub uogólnionymi (dowolnego rodzaju) w 4-tygodniowym okresie wyjściowym pacjenci leczeni stabilną stymulacją nerwu błędnego kwalifikowani do udziału 	<ul style="list-style-type: none"> pacjenci z napadami niemotorycznymi jako jedynym rodzajem napadów padaczkowych lub psychogennymi napadami padaczkowymi historia lub obecność wyłącznie napadów seryjnych (cluster) przed randomizacją niemotoryczne proste napady częściowe będące jedynym rodzajem napadów padaczkowych osoby z napadami, które nie zostały zaklasyfikowane jako ogniskowe lub wtórnie uogólnione udar mózgu w ciągu ostatnich 6 miesięcy obecność ciężkich chorób mózgowych lub chorób naczyń obwodowych leczenie wspomagające wigabatryną pacjenci, którzy przyjmowali leki mające istotny wpływ na centralny układ nerwowy oraz wpływające na metabolizm BRV pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby klinicznie istotne wyniki: klirens kreatyniny, płytki krwi, EKG
Ryvlin 2014	<ul style="list-style-type: none"> wiek 16-70 lat osoby z ogniskową epilepsją lub zespołem padaczkowym (wg klasyfikacji napadów padaczkowych ILAE 1989) kryteria włączenia obejmują dobrze scharakteryzowaną padaczkę ogniskową z historią ogniskowych napadów padaczkowych z lub bez uogólnienia wtórnego (International League Against Epilepsy, 1981), oraz dwoma lub większą liczbą ogni- 	<ul style="list-style-type: none"> niemotoryczne proste napady padaczkowe jako jedyny rodzaj napadów, historia lub obecność wyłącznie seryjnych napadów padaczkowych (cluster) przed randomizacją oraz historia lub obecność stanu padaczkowego w ciągu 12 miesięcy przed badaniem przesiewowym lub w okresie wyjściowym pacjenci z historią lub obecnością napadów rzekomopadaczkowych, szybko postępujących zaburzeń mózgu, nowotworami, ciężkimi chorobami zakaźnymi lub chorobami śmiertelnymi

Badanie	Kryteria włączenia/randomizacji	Kryteria wykluczenia
	<p>skowych napadów padaczkowych / miesiąc w okresie 3 miesięcy przed badaniem przesiewowym i 8 lub większą liczbą ogniskowych napadów padaczkowych w 8-tygodniowym prospektywnym okresie wyjściowym</p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci otrzymywali jednocześnie 1 lub 2 leki przeciwpadaczkowe w stabilnej i optymalnej dawce przez ≥ 1 miesiąc przed badaniem przesiewowym i przez cały okres badania • dopuszczono stymulację nerwu błędnego, ale nie uznano jej za jednocześnie przyjmowany lek przeciwpadaczkowy • benzodiazepina przyjmowana częściej niż raz na tydzień z powodu jakichkolwiek wskazań uznano za jednocześnie stosowany lek przeciwpadaczkowy 	
LAKOZAMID		
<p>Chung 2010 Halasz 2009</p>	<ul style="list-style-type: none"> • wiek 16-70 lat • osoby ze zdiagnozowanymi napadami padaczkowymi częściowymi, wtórnie uogólnionymi lub nie (wg klasyfikacji napadów padaczkowych ILAE 1981); diagnoza powinna być potwierdzona przez wynik badania EKG i rezonansu magnetycznego lub tomografii komputerowej • występowanie napadów częściowych od co najmniej 2 lat pomimo przyjmowania co najmniej 2 LPP • wystąpienie w ciągu 8 tyg. przed rozpoczęciem badania oraz w ciągu 8 tyg. fazy wstępnej co najmniej 4 napadów częściowych w ciągu 28 dni, z okresem wolnym od napadów nie dłuższym niż 21 dni • pacjenci utrzymujący stałe dawkowanie 1-3 LPP, ze stymulacją nerwu błędnego lub bez przez 4 tyg. przed rozpoczęciem badania i podczas fazy wstępnej 	<ul style="list-style-type: none"> • kobiety w ciąży, karmiące piersią lub w wieku rozrodczym niestosujące standardowych metod antykoncepcji • pacjenci, którzy przyjmowali lakozamid lub brali udział w innych badaniach klinicznych w ciągu ostatnich 2 miesięcy • pacjenci chronicznie nadużywający alkoholu lub leków • jakiegokolwiek schorzenie natury fizycznej lub psychicznej, które mogłoby zagrozić zdrowiu pacjenta lub wpłynąć na możliwość udziału w badaniu • wyniki badania funkcji wątroby lub poziomu stężenia kreatyniny w osoczu co najmniej 2 razy ponad normę; • klirens kreatyniny poniżej 50 ml/min • spoczynkowe ciśnienie rozkurczowe mniejsze od 50 mm Hg lub większe niż 105 mm Hg bądź puls spoczynkowy słabszy niż 50 uderzeń na minutę lub wyższy niż 110 uderzeń na minutę (po 3 min w pozycji siedzącej) • częstość akcji serca rejestrowana za pomocą EKG poniżej 50 lub powyżej 110 uderzeń na minutę • potwierdzone klinicznie zaburzenia w zapisie EKG

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

Badanie	Kryteria włączenia/randomizacji	Kryteria wykluczenia
	bez	<ul style="list-style-type: none"> wystąpienie kiedykolwiek silnej reakcji anafilaktycznej lub poważnej nieprawidłowości w składzie krwi napady natury nieepileptycznej lub psychogennej koncentracja napadów padaczkowych w ciągu 8 tygodni przed rozpoczęciem badania lub podczas okresu wstępnego odnotowane napady pierwotnie uogólnione odnotowany stan padaczkowy w ciągu ostatnich 12 miesięcy wcześniejsze stosowanie lub przyjmowanie jako leku wspomagającego felbamatu w ciągu ostatnich 6 miesięcy leczenie wspomagające wiganatryną występowanie innych klinicznie istotnych chorób lub stanów zdrowotnych chroniczne przyjmowanie leków niebędących LPP, które mogłyby wpływać na wchłanianie leku, jego rozprowadzanie w organizmie, metabolizm lub wydalanie przyjmowanie w ciągu 4 tyg. przed rozpoczęciem badania leków wpływających na centralny układ nerwowy, innych niż LPP

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

4.8 Zestawienie punktów końcowych

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

Tab. 19. Zestawienie punktów końcowych ocenianych w badaniach klinicznych.

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
BRYWARACETAM		

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
Biton 2014	<ul style="list-style-type: none"> • mediana częstotliwości napadów ogniskowych w ciągu 1-tyg • procentowa redukcja częstotliwości napadów ogniskowych w stosunku do placebo w ciągu 1-tyg • procentowa redukcja częstotliwości napadów ogniskowych w stosunku do placebo w ciągu 28-dni 	<ul style="list-style-type: none"> • mediana procentowej redukcji częstotliwości napadów częściowych w stosunku do wartości początkowej w ciągu 1-tyg • $\geq 50\%$ redukcja częstotliwości napadów • współczynnik wolny od napadów • wpływ różnych typów napadów ogniskowych na medianę procentowej redukcji częstotliwości napadów częściowych w stosunku do wartości początkowej w ciągu 1-tyg oraz na $\geq 50\%$ redukcję częstotliwości napadów • wpływ stosowania lewetyracetamu na medianę procentowej redukcji częstotliwości napadów częściowych w stosunku do wartości początkowej w ciągu 1-tyg oraz na $\geq 50\%$ redukcję częstotliwości napadów • zdarzenia niepożądane • poważne zdarzenia niepożądane • przerwanie badania • rutynowe badania laboratoryjne: badanie krwi i moczu, badania fizyczne i neurologiczne, podstawowe parametry fizjologiczne, masa ciała, elektrokardiografia
Klein 2015	<ul style="list-style-type: none"> • procentowa redukcja skorygowanej po 28 dniach częstotliwości napadów częściowych w porównaniu z placebo • $\geq 50\%$ redukcja częstotliwości napadów ogniskowych od początku do końca okresu leczenia 	<ul style="list-style-type: none"> • mediana procentowej redukcji częstotliwości napadów częściowych w stosunku do wartości początkowej • współczynnik wolny od napadów • zdarzenia niepożądane • rutynowe badania laboratoryjne, podstawowe parametry fizjologiczne, elektrokardiografia

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
Kwan 2014	<ul style="list-style-type: none"> • procentowa redukcja skorygowanej wartości początkowej częstotliwości napadów ogniskowych w porównaniu z placebo w ciągu 1-tyg • zdarzenia niepożądane • poważne zdarzenia niepożądane • podstawowe parametry fizjologiczne, badania fizyczne i neurologiczne, hematologia, badanie krwi i moczu, elektrokardiografia 	<ul style="list-style-type: none"> • mediana procentowej redukcji częstotliwości napadów ogniskowych w stosunku do wartości początkowej w ciągu tygodnia w ciągu 1-tyg • mediana procentowej redukcji częstotliwości napadów uogólnionych w stosunku do wartości początkowej w ciągu tygodnia w ciągu 1-tyg • $\geq 50\%$ redukcja częstotliwości napadów ogniskowych w ciągu 1-tyg • $\geq 50\%$ redukcja częstotliwości napadów uogólnionych w ciągu 1-tyg • współczynnik wolny od napadów
Ryvlin 2014	<ul style="list-style-type: none"> • mediana częstotliwości napadów ogniskowych w ciągu 1-tyg • procentowa redukcja skorygowanej wartości początkowej częstotliwości napadów ogniskowych w porównaniu z placebo w ciągu 1-tyg • procentowa redukcja skorygowanej wartości początkowej częstotliwości napadów ogniskowych w porównaniu z placebo w ciągu 28 dni 	<ul style="list-style-type: none"> • mediana procentowej redukcji częstotliwości napadów częściowych w stosunku do wartości początkowej w ciągu 1-tyg • $\geq 50\%$ redukcja częstotliwości napadów • współczynnik wolny od napadów • wpływ stosowania lewetyracetamu na medianę procentowej redukcji częstotliwości napadów częściowych w stosunku do wartości początkowej w ciągu 1-tyg oraz na $\geq 50\%$ redukcję częstotliwości napadów • wpływ różnych typów napadów ogniskowych na medianę procentowej redukcji częstotliwości napadów częściowych w stosunku do wartości początkowej w ciągu 1-tyg oraz na $\geq 50\%$ redukcję częstotliwości napadów • przerwanie badania • zdarzenia niepożądane • poważne zdarzenia niepożądane • rutynowe badania laboratoryjne: badanie krwi i moczu, badania fizyczne i neurologiczne, podstawowe parametry fizjologiczne, masa ciała, elektrokardiogramy

LAKOZAMID

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

* nie raportowano w badaniu Ben-Manachem 2007.

4.9 Charakterystyka populacji

We włączonych do analizy badaniach populację stanowili chorzy z napadami padaczkowymi częściowymi prostymi lub złożonymi, z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia. W przypadku badań dla brywaracetamu włączonych do porównania pośredniego uwzględniono jedynie grupy pacjentów przyjmujących lek w dawce 50 mg/d i 200mg/d, a więc najmniejszej i największej dawce zgodnej z Charakterystyką Produktu Leczniczego²³.

Badania BRV vs PBO:

W badaniach z udziałem brywaracetamu populację stanowili chorzy w wieku od 28,6 lat do 38,9 lat. W większości byli to przedstawiciele rasy kaukaskiej. Mediana częstości napadów padaczkowych w fazie wstępnej wynosiła od 1,8 w ciągu tygodnia do 10 w ciągu 28 dni. Chorzy w większości stosowali od 2 do 4 LPP w ciągu 5 lat przed włączeniem do badania, natomiast w czasie trwania badania stosowali zazwyczaj 2 dodatkowe LPP oprócz brywaracetamu lub placebo. Dane dotyczące leków przeciwpadaczkowych oraz liczby osób przyjmujących te leki w trakcie badania zostały zaprezentowane w Tab. 21.

Status zażywania lewetyracetamu przez pacjentów biorących udział w badaniach został przedstawiony w Tab. 20.

Badania LAK vs PBO:

We wszystkich badaniach z udziałem lakozamidu średni wiek pacjentów (38,8 lat) był podobny do średniego wieku pacjentów biorących udział w badaniach dla brywaracetamu. We wszystkich badaniach zdecydowaną większość stanowili przedstawiciele rasy kaukaskiej ze zdiagnozowaną padaczką od średnio 23,9 lat, którzy dotychczas przyjmowali ≥ 7 LPP w życiu. Mediana częstości napadów w fazie wstępnej wynosiła 9,9-15,0/28 dni. W każdym badaniu największy odsetek pacjentów przyjmował dodatkowo do otrzymywanego leczenia 2 leki przeciwpadaczkowe, a **najczęściej stosowanymi dodatkowymi lekami przeciwpadaczkowymi były: karbamazepina w badaniu Ben-Manachem 2007 i Halasz 2009 oraz lewetyracetam w badaniu Chung 2010.**

Zestawienie wyjściowych danych demograficznych i klinicznych przedstawiono w poniższych tabelach.

Tab. 20. Status zażywania lewetyracetamu przez pacjentów przyjmujących brywaracetam dawce 50 mg i 200 mg oraz w elastycznej dawce 20-150 mg.

Badanie	Liczebność populacji, n	Wcześniejsze zażywanie LEV	Nigdy niezażywany LEV	LEV+BRV
Biton 2014				
BRV 50 mg	101	20 (19,8)	bd	19 (18,8)
PBO	98	22 (22,4)	bd	19 (19,4)
Klein 2015				
BRV 200 mg	249	134 (53,8)	115 (46,2)	bd
PBO	259	143 (55,2)	116 (44,8)	bd
Kwan 2014				
BRV 20-150 mg**	359	bd	bd	68 (18,9)
PBO**	121	bd	bd	23 (19,0)
BRV 20-150 mg†	323	bd	bd	61 (18,9)
PBO†	108	bd	bd	22 (20,4)
BRV 20-150 mg††	36	bd	bd	7 (19,4)
PBO††	13	bd	bd	1 (7,7)
Ryvlin 2014				
BRV 50 mg	99	bd	bd	20 (20,2)
PBO	100	bd	bd	18 (18,0)

Tab. 21. Status zażywania współistniejących leków przeciwpadaczkowych przez pacjentów przyjmujących brywaracetam w dawce 50 mg i 200 mg oraz w elastycznej dawce 20-150 mg.

Badanie	Liczebność populacji, n	Karbamazepina, n (%)	Lamotrygina, n (%)	LEWETYRA-CETAM, n (%)	Fenytoina, n (%)	Kwas walproinowy, n (%)	Okskarbazepina, n (%)	Walproian, n (%)	Topiramat, n (%)	Lakozamid, n (%)
Biton 2014										
BRV 50 mg	101	38 (37,6)	25 (24,8)	19 (18,8)	19 (18,8)	19 (18,8)	10 (9,9)	nd	nd	nd
PBO	98	44 (44,9)	29 (29,6)	19 (19,4)	14 (14,3)	15 (15,3)	10 (10,2)	nd	nd	nd
Klein 2015										
BRV 200 mg	249	93 (37,3)	61 (24,5)	nd	nd	nd	50 (20,1)	48 (19,3)	28 (11,2)	38 (15,3)
PBO	259	96 (37,1)	67 (25,9)	nd	nd	nd	32 (12,4)	60 (23,2)	48 (18,5)	36 (13,9)
Kwan 2014										
BRV 20-150 mg**	359	165 (46,0)	93 (25,9)	68 (18,9)	nd	111 (30,9)	nd	nd	89 (24,8)	nd
PBO**	121	57 (47,1)	34 (28,1)	23 (19,0)	nd	37 (30,6)	nd	nd	29 (24,0)	nd
BRV 20-150 mg†	323	156 (48,3)	80 (24,8)	61 (18,9)	nd	103 (31,9)	nd	nd	86 (26,6)	nd
PBO†	108	52 (48,1)	31 (28,7)	22 (20,4)	nd	33 (30,6)	nd	nd	24 (22,2)	nd
BRV 20-150 mg††	36	9 (25,0)	13 (36,1)	7 (19,4)	nd	8 (22,2)	nd	nd	3 (8,3)	nd
PBO††	13	5 (38,5)	3 (23,1)	1 (7,7)	nd	4 (30,8)	nd	nd	5 (38,5)	nd
Ryvlin 2014										
BRV 50 mg	99	48 (48,5)	25 (25,3)	20 (20,2)	nd	28 (28,3)	15 (15,2)	nd	nd	nd
PBO	100	42 (42,0)	22 (22,0)	18 (18,0)	nd	17 (17,0)	22 (22,0)	nd	nd	nd

** ITT population – populacja zdefiniowana jako chorzy, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku i u których raportowano wszystkie punkty końcowe związane z bezpieczeństwem.

† ITT focal population – populacja z napadami częściowymi, u których raportowano punkty końcowe związane z oceną skuteczności.

†† ITT generalized population – populacja z napadami uogólnionymi, u których raportowano punkty końcowe związane z oceną skuteczności.

Tab. 22. Charakterystyka populacji pacjentów zażywających brywaracetam w dawce 50 mg i 200 mg oraz w elastycznej dawce 20-150 mg – cz. 1.

Badanie	Liczebność populacji, n	Mediana częstości napadów OGNI-SKOWYCH w fazie wstępnej	Mediana częstości napadów UOGÓLNIONYCH w fazie wstępnej	Wiek, średnia±SD (lata)	Mężczyźni, n (%)	Rasa kaukaska, n (%)	Rasa czarna, n (%)	Rasa azjatycka, n (%)	Rasa inna, n (%)	Masa ciała, średnia, SD (kg)	BMI, średnia, SD (kg/m ²)
BRYWARACETAM											
Biton 2014		<u>1 tyg.</u>									
BRV 50 mg	101	2,9	bd	38,9 (12,3)	51 (50,5)	77 (76,2)	bd	bd	bd	75,0 (20,1)	bd
PBO	98	2,6	bd	37,5 (12,6)	43 (43,9)	66 (67,3)	bd	bd	bd	77,0 (21,4)	bd
Klein 2015		<u>28 dni</u>									
BRV 200 mg	249	9,3	bd	39,8 (12,8) *	bd	bd	bd	bd	bd	75,4 (19,0) *	26,4 (6,0) *
PBO	259	10,0	bd	39,8 (12,8) *	bd	bd	bd	bd	bd	76,1 (20,0) *	26,7 (5,7) *
Kwan 2014		<u>1 tyg.</u>									
BRV 20-150 mg**	359	bd	bd	35,6 (11,5)	181 (50,4)	209 (58,2)	bd	150 (41,8)	bd	69,4 (15,4)	bd
PBO**	121	bd	bd	36,5 (11,5)	69 (57,0)	69 (57,0)	bd	51 (42,1)	bd	69,1 (14,9)	bd
BRV 20-150 mg†	323	2,21	bd	36,4 (11,5)	164 (50,8)	186 (57,6)	bd	137 (42,4)	bd	69,9 (15,7)	bd
PBO†	108	2,29	bd	36,6 (11,9)	60 (55,6)	62 (57,4)	bd	45 (41,7)	bd	68,9 (14,8)	bd
BRV 20-150 mg††	36	bd	1,42	28,6 (8,9)	17 (47,2)	23 (63,9)	bd	13 (36,1)	bd	64,4 (11,5)	bd
PBO††	13	bd	1,47	35,6 (7,6)	9 (69,2)	7 (53,8)	bd	6 (46,2)	bd	70,8 (16,2)	bd
Ryvlin 2014		<u>1 tyg.</u>									
BRV 50 mg	99	1,80	bd	38,9 (13,6)	54 (54,5)	76 (76,8)	bd	bd	bd	71,1 (14,4)	bd
PBO	100	2,07	bd	36,4 (13,0)	54 (54,0)	77 (77,0)	bd	bd	bd	70,1 (17,3)	bd

Badanie	Liczebność populacji, n	Mediana częstości napadów OGNI-SKOWYCH w fazie wstępnej	Mediana częstości napadów UOGÓLNIONYCH w fazie wstępnej	Wiek, średnia±SD (lata)	Mężczyźni, n (%)	Rasa kaukaska, n (%)	Rasa czarna, n (%)	Rasa azjatycka, n (%)	Rasa inna, n (%)	Masa ciała, średnia, SD (kg)	BMI, średnia, SD (kg/m ²)
LAKOZAMID											
Ben-Manachem 2007		<u>28 dni</u>									
LAK 200 mg	107	13	bd	39,9±11,71	46 (43)	98 (92)	4 (4)	2 (2)	3 (3)	74,5±17,16	bd
LAK 400 mg	108	13	bd	41,2±11,61	53 (49)	100 (93)	5 (5)	0 (0)	3 (3)	77,5±18,63	bd
PBO	97	11	bd	38,9±11,11	47 (48)	88 (91)	6 (6)	0 (0)	3 (3)	79,5±20,90	bd
Halasz 2009		<u>28 dni</u>									
LAK 200 mg	163	11,5	bd	36,9±11,70	90 (55,2)	162 (99,4)	1 (0,6)	0 (0)	0 (0)	74,9±16,93	25,2±4,79
LAK 400 mg	159	10,3	bd	37,9±12,96	69 (43,4)	157 (98,7)	0 (0)	2 (1,3)	0 (0)	72,2±16,90	25,3±5,09
PBO	163	9,9	bd	38,5±10,73	91 (55,8)	162 (99,4)	0 (0)	1 (0,6)	0 (0)	74,7±17,06	25,9±5,01
Chung 2010		<u>28 dni</u>									
LAK 400 mg	204	11,5	bd	39,1±12,37	104 (51,0)	166 (81,4)	18 (8,8)	3 (1,5)	17 (8,3)	83,9±21,65	bd
PBO	104	15,0	bd	38,1±11,96	49 (47,1)	84 (80,8)	12 (11,5)	1 (1,0)	7 (6,7)	75,4±18,48	bd

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

* dotyczy populacji oceny bezpieczeństwa;

** ITT population – populacja zdefiniowana jako chorzy, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku i u których raportowano wszystkie punkty końcowe związane z bezpieczeństwem;

† ITT focal population – populacja z napadami częściowymi, u których raportowano punkty końcowe związane z oceną skuteczności;

†† ITT generalized population – populacja z napadami uogólnionymi, u których raportowano punkty końcowe związane z oceną skuteczności.

Tab. 23. Charakterystyka populacji pacjentów zażywających brywaracetam w dawce 50 mg i 200 mg oraz w elastycznej dawce 20-150 mg – cz. 2.

Badanie	Liczebność populacji, n	Wiek zachorowania, lata, średnia (SD)	Czas od zdiagnozowania padaczki, średnia±SD (lata)	Czas trwania padaczki, rok, średnia (SD)	Napady częściowe proste, n (%)	Napady częściowe złożone, n (%)	Napady częściowe wtórnie uogólnione, n (%)	Pacjenci stosujący dodatkowo 1 LPP, n (%)	Pacjenci stosujący dodatkowo 2 LPP, n (%)	Pacjenci stosujący dodatkowo ≥3 LPP, n (%)
BRYWARACETAM										
Biton 2014										
BRV 50 mg	101	12,7 (11,5)	bd	26,2 (12,0)	bd	bd	bd	13 (12,9)	82 (81,2)	6 (5,9)
PBO	98	13,3 (12,1)	bd	24,3 (12,2)	bd	bd	bd	13 (13,3)	80 (81,6)	4 (4,1)
Klein 2015										
BRV 200 mg	249	16,8 (13,5)	bd	23,4 (14,6)	bd	bd	bd	69 (27,7)	179 (71,9)	1 (0,4)
PBO	259	17,5 (13,4)	bd	22,7 (13,3)	bd	bd	bd	75 (29,0)	181 (69,9)	3 (1,2)
Kwan 2014										
BRV 20-150 mg**	359	14,5 (10,2)	bd	bd	118 (32,9)	266 (74,1)	215 (59,9)	58 (16,2)	174 (48,5)	126 (35,1)
PBO**	121	14,6 (11,3)	bd	bd	38 (31,4)	88 (72,7)	79 (65,3)	24 (19,8)	44 (36,4)	53 (43,8)
BRV 20-150 mg†	323	14,7 (10,3)	bd	bd	118 (36,5)	266 (82,4)	215 (66,6)	47 (14,6)	159 (49,2)	117 (36,2)
PBO†	108	14,6 (11,3)	bd	bd	38 (35,2)	88 (81,5)	79 (73,1)	21 (19,4)	39 (36,1)	48 (44,4)
BRV 20-150 mg††	36	12,5 (9,0)	bd	bd	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	11 (30,6)	15 (41,7)	9 (25,0)
PBO††	13	14,4 (11,3)	bd	bd	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (23,1)	5 (38,5)	5 (38,5)
Ryvlin 2014										
BRV 50 mg	99	16,5 (13,5)	bd	22,3 (13,0)	bd	bd	bd	20 (20,2)	77 (77,8)	2 (2,0)
PBO	100	16,0 (12,9)	bd	20,4 (12,3)	bd	bd	bd	14 (14,0)	83 (83,0)	3 (3,0)
LAKOZAMID										

Badanie	Liczba- ność po- pulacji, n	Wiek zachoro- wania, lata, średnia (SD)	Czas od zdia- gnozowania pa- daczki, śred- nia±SD (lata)	Czas trwa- nia pa- daczki, rok, średnia (SD)	Napady czę- ściowe pro- ste, n (%)	Napady czę- ściowe zło- żone, n (%)	Napady czę- ściowe wtórnie uo- gólnione, n (%)	Pacjenci stosujący dodatkowo 1 LPP, n (%)	Pacjenci stosujący dodatkowo 2 LPP, n (%)	Pacjenci stosujący dodatkowo ≥3 LPP, n (%)
Ben-Manachem 2007										
LAK 200 mg	107	bd	25,1±12,89	bd	48 (45,0)	101 (94,0)	79 (74,0)	16 (15,0)	91 (85,0)	na
LAK 400 mg	108	bd	24,7±13,08	bd	41 (38,0)	94 (87,0)	77 (71,0)	17 (15,7)	90 (83,3)	na
PBO	97	bd	24,6±11,77	bd	33 (34,0)	83 (86,0)	73 (75,0)	21 (21,6)	75 (77,3)	na
Halasz 2009										
LAK 200 mg	163	bd	22,9±12,30	bd	67 (41,1)	142 (87,1)	125 (76,7)	17 (10,6)	77 (48,1)	66 (41,3)
LAK 400 mg	159	bd	22,8±13,15	bd	58 (36,5)	146 (91,8)	127 (79,9)	25 (15,8)	79 (50,0)	54 (34,2)
PBO	163	bd	21,1±12,23	bd	61 (37,4)	138 (84,7)	130 (79,8)	21 (13,2)	82 (51,6)	56 (35,2)
Chung 2010										
LAK 400 mg	201	bd	24,5±13,16	bd	73 (36,3)	170 (84,6)	84 (41,8)	36 (17,9)	110 (54,7)	55 (27,4)
PBO	104	bd	25,4±13,34	bd	41 (39,4)	86 (82,7)	45 (43,3)	18 (17,3)	54 (51,9)	32 (30,8)

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

** ITT population – populacja zdefiniowana jako chorzy, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku i u których raportowano wszystkie punkty końcowe związane z bezpieczeństwem;

† ITT focal population – populacja z napadami częściowymi, u których raportowano punkty końcowe związane z oceną skuteczności;

†† ITT generalized population – populacja z napadami uogólnionymi, u których raportowano punkty końcowe związane z oceną skuteczności.

Brywaracetam (Briviact®) w terapii wspomagającej w leczeniu napadów częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży w wieku od 16 lat z padaczką, z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej – analiza kliniczna

Tab. 24. Charakterystyka populacji pacjentów zażywających brywaracetam w dawce 50 mg i 200 mg oraz w elastycznej dawce 20-150 mg – cz. 3.

Badanie	Liczebność populacji, n	Stymulacja nerwu błędnego	Pacjenci stosujący 0-1 LPP w ciągu 5 lat n (%)	Pacjenci stosujący 2-4 LPP w ciągu 5 lat, n (%)	Pacjenci stosujący ≥5 LPP w ciągu 5 lat, n (%)
BRYWARACETAM					
Biton 2014					
BRV 50 mg	101	bd	37 (36,6)	45 (44,6)	19 (18,8)
PBO	98	bd	35 (35,7)	50 (51,0)	13 (13,3)
Klein 2015					
BRV 200 mg	249	bd	45 (18,1)	85 (34,1)	119 (47,8)
PBO	259	bd	46 (17,8)	92 (35,5)	121 (46,7)
Kwan 2014					
BRV 20-150 mg**	359	bd	127 (35,4)	194 (54,0)	38 (10,6)
PBO**	121	bd	43 (35,5)	62 (51,2)	16 (13,2)
BRV 20-150 mg†	323	bd	114 (35,3)	175 (54,2)	34 (10,5)
PBO†	108	bd	37 (34,3)	57 (52,8)	14 (13,0)
BRV 20-150 mg††	36	bd	13 (36,1)	19 (52,8)	4 (11,1)
PBO††	13	bd	6 (46,2)	5 (38,5)	2 (15,4)
Ryvlin 2014					
BRV 50 mg	99	bd	30 (30,3)	54 (54,5)	15 (15,2)
PBO	100	bd	33 (33,0)	48 (48,0)	19 (19,0)
Badanie	Liczebność populacji, n	Stymulacja nerwu błędnego	Pacjenci stosujący 1-3 LPP w życiu, n (%)	Pacjenci stosujący 4-6 LPP w życiu, n (%)	Pacjenci stosujący ≥7 LPP w życiu, n (%)
LAKOZAMID					
Ben-Manachem 2007					
LAK 200 mg	107	łącznie	15 (14,0)	28 (26,2)	64 (59,8)
LAK 400 mg	108	60 (14%)	24 (22,2)	32 (29,6)	51 (47,2)
PBO	97		14 (14,4)	33 (34,0)	49 (50,5)
Halasz 2009					
LAK 200 mg	163	11 (7,0)	46 (28,8)	54 (33,8)	56 (35,0)
LAK 400 mg	159	12 (7,5)	47 (29,7)	49 (31,0)	62 (39,2)
PBO	163	14 (8,8)	49 (30,8)	53 (33,3)	56 (35,2)
Chung 2010					
LAK 400 mg	201	51 (25,4)	39 (19,4)	68 (33,8)	91 (45,3)
PBO	104	39 (37,5)	15 (14,4)	32 (30,8)	55 (52,9)

LPP – lek przeciwpadaczkowy.

4.10 Pacjenci, którzy ukończyli i nie ukończyli badania

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

Analizę odsetka chorych, którzy przerywali badania z powodu zdarzeń niepożądanych przedstawiono w rozdz. 6.3.

Tab. 25. Chorzy, którzy przyjmowali brywaracetam w dawce 50 mg i 200 mg oraz w dawce elastycznej 20-150 mg, którzy nie ukończyli badania, n (%)

Badanie, grupa, randomizowani, n	ITT/mITT	Zdarzenia niepożądane, n (%)	Odstępstwa od protokołu, n (%)	Brak skuteczności, n (%)	Brak przestrzegania zaleceń przyjmowania leków, n (%)	Wycofanie zgody, n (%)	Utrata z obserwacji, n (%)	Inne, n (%)	Pacjenci, którzy ukończyli badanie, n (%)
BRYWARACETAM									
Biton 2014									
BRV 50 mg	101/101	6 (6,0)	bd	0 (0,0)	bd	bd	bd	2 (2,0)	93 (92,0)
PBO	98/96	2 (2,0)	bd	1 (1,0)	bd	bd	bd	2 (2,0)	93 (95,0)
Klein 2015									
BRV 200 mg, n=251	249 (ITT)	17 (6,8)	1 (0,4)	0 (0,0)	bd	4 (1,6)	3 (1,2)	1 (0,4)	225 (89,6)
PBO, n=263	259 (ITT)	10 (3,8)	bd	1 (0,4)	bd	2 (0,8)	0 (0,0)	4 (1,5)	246 (93,5)
Kwan 2014									
BRV 20-150 mg**	359 (ITT)	23 (6,4)	bd	5 (1,4)	bd	4 (1,1)	2 (0,6)	2 (0,6)	323 (90,0)
PBO**	121 (ITT)	7 (5,8)	bd	1 (0,8)	bd	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,8)	111 (92,0)
Ryvlin 2014									
BRV 50 mg, n=99	99	6 (4,0)	bd	0 (0,0)	bd	bd	bd	5 (4,0)	88 (89,0)
PBO, n=100	100	4 (4,0)	bd	0 (0,0)	bd	bd	bd	4 (4,0)	92 (92,0)
LAKOZAMID									
Ben-Manachem 2007									
LAK 200 mg, n=107	107	16 (15,0)	1 (1,0)	1 (1,0)	2 (2,0)	3 (3,0)	bd	bd	85 (79,0)
LAK 400 mg, n=108	108	20 (19,0)	1 (1,0)	1 (1,0)	2 (2,0)	7 (6,0)	bd	1 (1,0)	80 (74,0)
PBO, n=97	97	5 (5,0)	2 (2,0)	1 (1,0)	bd	3 (3,0)	1 (1,0)	bd	86 (89,0)

Badanie, grupa, randomizowani, n	ITT/mITT	Zdarzenia niepożądane, n (%)	Odstępstwa od protokołu, n (%)	Brak skuteczności, n (%)	Brak przestrzegania zaleceń przyjmowania leków, n (%)	Wycofanie zgody, n (%)	Utrata z obserwacji, n (%)	Inne, n (%)	Pacjenci, którzy ukończyli badanie, n (%)
Halasz 2009									
LAK 200 mg, n=163	163	10 (6,0)	2 (1,0)	2 (1,0)	2 (1,0)	8 (5,0)	1 (1,0)	2 (1,0)	# 136 (83,0)
LAK 400 mg, n=159	159	25 (16,0)	2 (1,0)	0 (0,0)	3 (2,0)	5 (3,0)	0 (0,0)	2 (1,0)	122 (77,0)
PBO, n=163	163	9 (6,0)	1 (1,0)	3 (2,0)	2 (1,0)	5 (3,0)	3 (2,0)	2 (1,0)	141 (87,0)
Chung 2010									
LAK 400 mg, n=204	201	37 (18,0)	1 (0,5)	2 (1,0)	2 (1,0)	2 (1,0)	bd	bd	## 161 (79,0)
PBO, n=104	104	5 (5,0)	2 (2,0)	1 (1,0)	1 (1,0)	4 (4,0)	1 (1,0)	bd	90 (87,0)

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

** ITT population – populacja zdefiniowana jako chorzy, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku i u których raportowano wszystkie punkty końcowe związane z bezpieczeństwem.

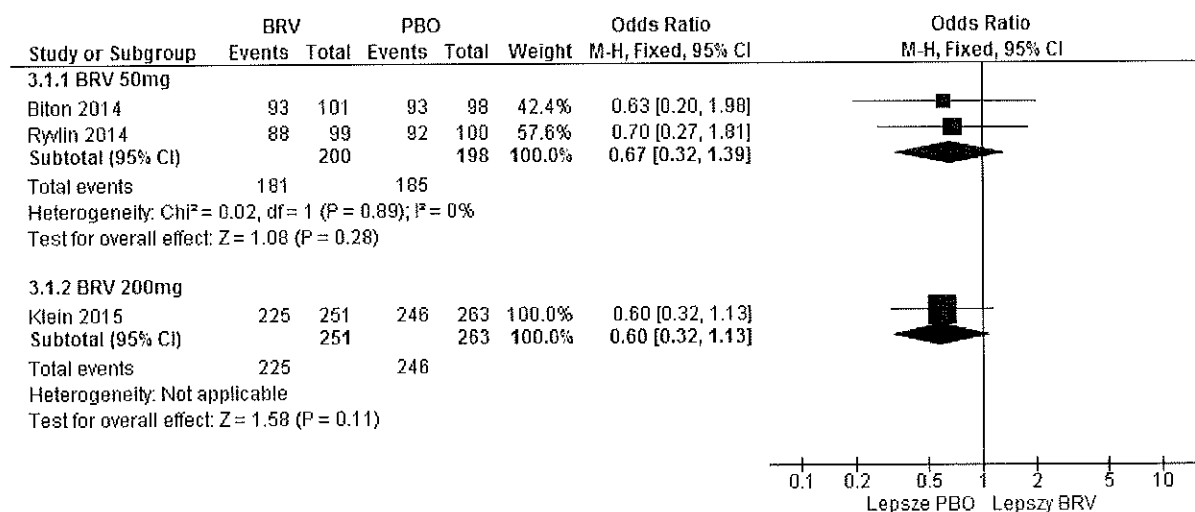
Porównanie bezpośrednio - BRV 50, BRV 200 vs PBO

W grupie BRV 50 i BRV 200 odsetek chorych, którzy ukończyli badanie był porównywalny do zaobserwowanego w grupie placebo. Odpowiednio: OR=0,67 [95% CI: 0,32; 1,39], p=ns, RD=-0,03 [95% CI: -0,08; 0,02], p=ns; OR=0,60 [95% CI: 0,32; 1,13], p=ns, RD=-0,04 [95% CI: -0,09; 0,01], p=ns.

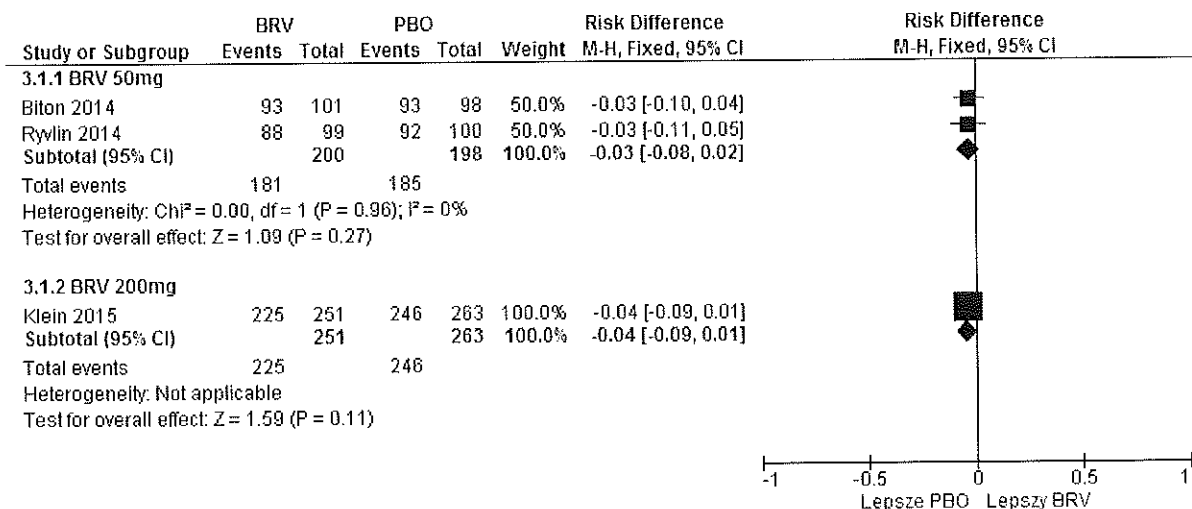
Tab. 26. Chorzy, którzy ukończyli badania.

	Liczba badań	N _i /N _k	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
BRV 50	2	200/198	0,67 [0,32; 1,39]	ns	-0,03 [-0,08; 0,02]	ns	na
BRV 200	1	251/263	0,60 [0,32; 1,13]	ns	-0,04 [-0,09; 0,01]	ns	na

Rys 5. Chorzy, którzy ukończyli badania (OR).



Rys 6. Chorzy, którzy ukończyli badania (RD).



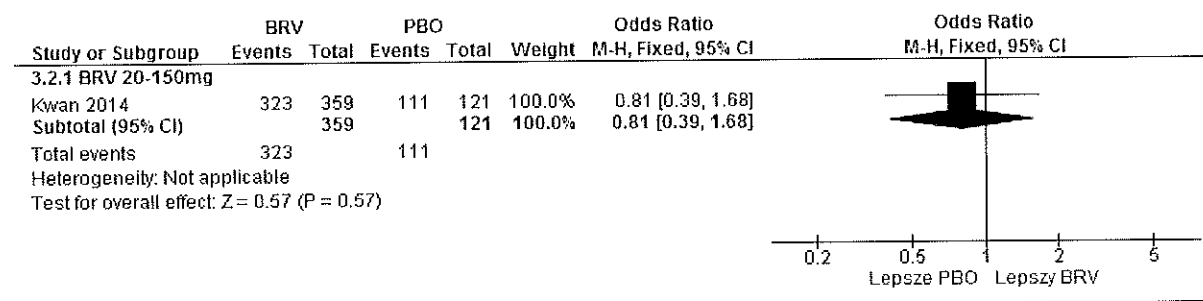
Porównanie bezpośrednio - BRV 20-150 vs PBO

W grupie BRV 50-120 odsetek osób chorych, którzy ukończyli badanie był porównywalny do grupy placebo (odpowiednio: OR=0,81 [95% CI: 0,39; 1,68], p=ns, RD=-0,02 [95% CI: -0,08; 0,04], p=ns).

Tab. 27. Chorzy, którzy ukończyli badania.

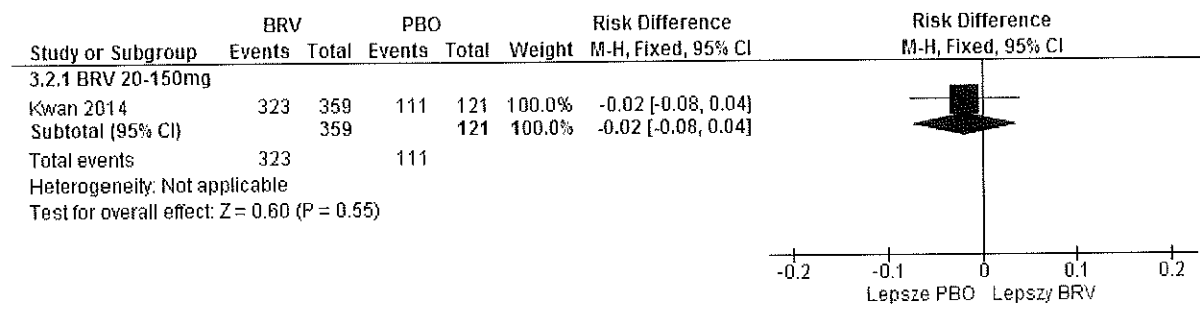
	Liczba badań	N _i /N _k	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
BRV 20-150	1	359/121	0,81 [0,39; 1,68]	ns	-0,02 [-0,08; 0,04]	ns	na

Rys 7. Chorzy, którzy ukończyli badania (OR).



Brywaracetam (Briviact®) w terapii wspomagającej w leczeniu napadów częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży w wieku od 16 lat z padaczką, z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej – analiza kliniczna

Rys 8. Chorzy, którzy ukończyli badania (RD).



Porównanie pośrednie - BRV 50 vs LAK 200 i BRV 200 vs LAK 400

Wyniki porównania pośredniego wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w odsetkach chorych, którzy ukończyli badanie pomiędzy grupami brywaracetamu w dawce 50 mg i lakozydamidu w dawce 200 mg (OR=1,01 [95%CI: 0,42; 2,43], p=ns; RD=0,02 [-0,06; 0,10], p=ns). W przypadku porównania największych dawek (BRV 200mg vs LAK 400mg) wyniki porównania pośredniego wskazują na istotnie statystycznie większy odsetek chorych, którzy ukończyli badanie w grupie brywaracetamu dla parametru względnego oraz na brak istotnych statystycznie różnic dla parametru bezwzględnego, odpowiednio: (OR=0,12 [95%CI: 0,06; 0,26], p<0,05; RD=0,06 [95%CI: -0,01; 0,13], p=ns).

Tab. 28. Analiza ukończenia badania na podstawie porównania pośredniego: BRV 50mg vs LAK 200mg. Chorzy, którzy ukończyli badanie.

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	n	Interwencja vs Komparator OR [95% CI], p RD [95% CI], p	BRV 50mg vs LAK 200mg OR [95% CI], p RD [95% CI], p
BRV PBO	2	200 198	181 185	0,67 [0,32; 1,39], p=ns -0,03 [-0,08; 0,02], p=ns	
LAK PBO	2	270 260	221 227	0,66 [0,41; 1,06], p=0,09 -0,05 [-0,12; 0,01], p=0,08	1,02 [0,42; 2,43], p=ns 0,02 [-0,06; 0,10], p=ns

Tab. 29. Analiza ukończenia badania na podstawie porównania pośredniego: BRV 200mg vs LAK 400mg. Chorzy, którzy ukończyli badanie.

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	n	Interwencja vs Komparator OR [95% CI], p RD [95% CI], p	BRV 200mg vs LAK 400mg OR [95% CI], p RD [95% CI], p
BRV PBO	1	251 263	225 246	0,60 [0,32; 1,13], p=ns -0,04 [-0,09; 0,01], p=ns	
LAK PBO	3	471 364	363 317	0,49 [0,34; 0,72], p=0,0002 -0,10 [-0,15; -0,05], p=0,0001	0,12 [0,06; 0,26], p<0,05 0,06 [-0,01; 0,13], p=ns

Porównanie pośrednie - BRV 20-150 vs LAK 200 i BRV 20-150 vs LAK 400

Wyniki porównania pośredniego wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w odsetkach chorych, którzy ukończyli badanie pomiędzy grupami brywaracetamu w dawce 20-150 mg i lakozydamidu w dawce 200 mg (OR=1,23 [95%CI: 0,51; 2,93], p=ns; RD=0,03 [-0,06; 0,12], p=ns). W przypadku porównania dawek (BRV 20-150 mg vs LAK 400 mg) wyniki porównania pośredniego wskazują na istotnie statystycznie większy od-

setek chorych, którzy ukończyli badanie w grupie brywaracetamu dla parametru bezwzględnego oraz na brak istotnych statystycznie różnic dla parametru względnego, odpowiednio: [OR=1,65 [95%CI: 0,73; 3,76], p=ns; RD=0,08 [95%CI: 0,002; 0,16], p<0,05].

Tab. 30. Analiza ukończenia badania na podstawie porównania pośredniego: BRV 20-150mg vs LAK 200mg. Chorzy, którzy ukończyli badanie.

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	n	Interwencja vs Komparator OR [95% CI], p RD [95% CI], p	BRV 20-150mg vs LAK 200mg OR [95% CI], p RD [95% CI], p
BRV PBO	1	359 121	323 111	0,81 [0,39; 1,68], p=ns -0,02 [-0,08; 0,04], p=ns	
LAK PBO	2	270 260	221 227	0,66 [0,41; 1,06], p=0,09 -0,05 [-0,12; 0,01], p=0,08	1,23 [0,51; 2,93], p=ns 0,03 [-0,06; 0,12], p=ns

Tab. 31. Analiza ukończenia badania na podstawie porównania pośredniego: BRV 200mg vs LAK 400mg. Chorzy, którzy ukończyli badanie.

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	n	Interwencja vs Komparator OR [95% CI], p RD [95% CI], p	BRV 20-150mg vs 400mg OR [95% CI], p RD [95% CI], p
BRV PBO	1	359 121	323 111	0,81 [0,39; 1,68], p=ns -0,02 [-0,08; 0,04], p=ns	
LAK PBO	3	471 364	363 317	0,49 [0,34; 0,72], p=0,0002 -0,10 [-0,15; -0,05], p=0,0001	1,65 [0,73; 3,76], p=ns 0,08 [0,002; 0,16], p<0,05

5 OCENA SKUTECZNOŚCI

Skuteczność stosowania brywaracetamu w leczeniu napadów częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży w wieku od 16 lat z padaczką oceniono na podstawie 4 randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących stosowanie brywaracetamu ze stosowaniem placebo (stałe dawki brywaracetamu: Biton 2014 [BRV 50 mg/d], Klein 2015 [BRV 100 i 200 mg/d], Ryvlin 2014 [BRV 50 i 100 mg/d]; elastyczne dawkowanie brywaracetamu: Kwan 2014 [BRV 20-150 mg/d]).

Nie odnaleziono opublikowanych badań bezpośrednio porównujących brywaracetam z lakoamidem. Na podstawie odnalezionych badań bezpośrednich zidentyfikowano placebo jako komparator pośredni.

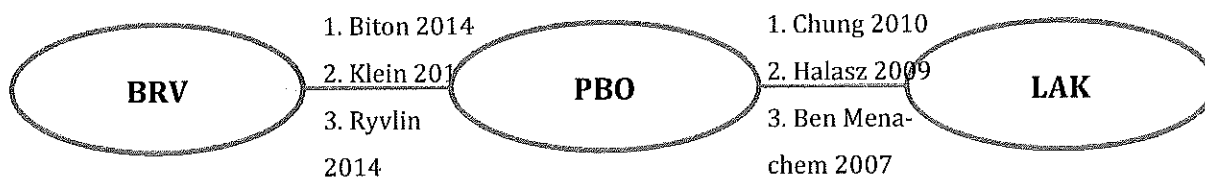
Do przeglądu systematycznego, w celu przeprowadzenia porównania pośredniego, zakwalifikowano łącznie 7 badań:

- 3 badania porównujące stosowanie stałych dawek brywaracetamu z placebo (Biton 2014, Klein 2015, Ryvlin 2014);
- 1 badanie porównujące stosowanie elastycznego dawkowania brywaracetamu z placebo (Kwan 2014);
- 3 badania porównujące stosowanie lakoamidu z placebo (stałe dawki lakoamidu 200 i 400 mg/d: Chung 2010, Halasz 2009, Ben-Manachem 2007).

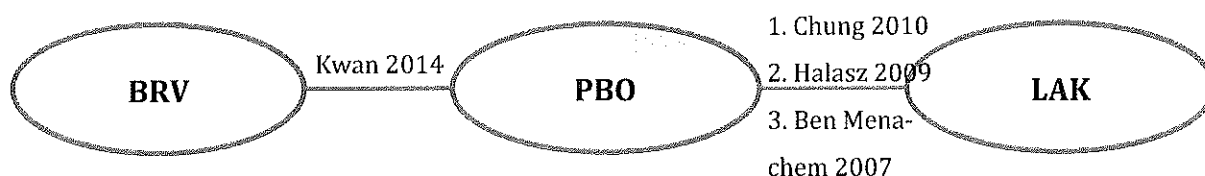
W porównaniu pośrednim analizowano najmniejsze oraz największe zgodne z Charakterystykami Produktów Leczniczych dawki leków (BRV 50 mg vs LAK 200 mg oraz BRV 200 mg vs LAK 400 mg), a także elastyczne dawkowanie brywaracetamu z najmniejszą i największą dawką lakoamidu (BRV 20-150 mg vs LAK 200 mg oraz BRV 20-150 mg vs LAK 400 mg). Wyniki porównania pośredniego przedstawiono zgodnie z poniższymi schematami.

Wyniki dla pozostałych uwzględnionych w badaniach, zgodnych z Charakterystyką Produktu Leczniczego, dawek brywaracetamu (100 mg) przedstawiono osobno w aneksie (porównanie bezpośrednio z placebo; rozdział 15.3).

Rys 9. Schemat porównania pośredniego BRV 50 mg i 200 mg vs LAK 200 mg i 400 mg.



Rys 10. Schemat porównania pośredniego BRV 20-150 mg vs LAK 200 mg i 400 mg.



Porównanie brywaracetamu z placebo na podstawie badań bezpośrednich przedstawiono na potrzeby przeprowadzenia porównania pośredniego.

W analizie skuteczności oceniono następujące punkty końcowe:

- odsetek chorych z $\geq 50\%$ redukcją częstości napadów padaczkowych częściowych;
- odsetek chorych, u których nie wystąpiły napady padaczkowe.

W analizie nie uwzględniono wyników badań przedstawionych w subpopulacjach chorych w zależności od stosowanego wcześniej leczenia, fazy leczenia czy rodzaju padaczki (napady padaczkowe wtórnie uogólnione toniczno-kloniczne, proste i złożone napady ogniskowe).

Poszczególne punkty końcowe oceniano tylko w badaniach, w których były raportowane. Wyniki dla analizowanych punktów końcowych przedstawiono w tabelach poniżej.

Tab. 32. Ocena skuteczności: zestawienie wyników.

Badanie, grupa	Populacja, N	Odsetek pacjentów z $\geq 50\%$ redukcją częstości napadów padaczkowych, n(%)	Odsetek pacjentów, u których nie wystąpiły napady padaczkowe, n (%)
BRYWARACETAM			
Biton 2014			
BRV 50 mg	101	33 (32,7)	4 (4,0)
PBO	96	16 (16,7)	0 (0,0)
Klein 2015			
BRV 200 mg	249	94 (37,8)	10 (4,0)
PBO	259	56 (21,6)	2 (0,8)
Kwan 2014			
BRV 20-150 mg	323	#	5 (1,5)
PBO	108	18 (16,7)	0 (0,0)

Badanie, grupa	Populacja, N	Odsetek pacjentów z $\geq 50\%$ redukcją częstości napadów padaczkowych, n(%)	Odsetek pacjentów, u których nie wystąpiły napady padaczkowe, n (%)
Ryvlin 2014			
BRV 50 mg	99	27 (27,3)	0 (0,0)
PBO	100	20 (20,0)	0 (0,0)
LAKOZAMID			
Chung 2010			
LAK 400 mg	201	77 (38,3)	4 (2,0)
PBO	104	19 (18,2)	0 (0,0)
Halasz 2009			
LAK 200 mg	160	56 (35,0)	5 (3,6)
LAK 400 mg	158	64 (40,5)	3 (2,4)
PBO	159	41 (25,6)	3 (2,1)
Ben-Manachem			
LAK 200 mg	107	35 (32,7)	1 (0,9)
LAK 400 mg	107	44 (41,1)	5 (4,7)
PBO	96	21 (21,8)	0 (0,0)

wyniki dla ITT focal population - osoby z napadami częściowymi, u których raportowano punkty końcowe związane z oceną skuteczności.

5.1 BRV vs PBO – porównanie bezpośrednie

W części właściwej analizy uwzględniono najmniejszą oraz największą zgodną z Charakterystyką Produktu Leczniczego dawkę brywaracetamu (BRV 50 vs PBO oraz BRV 200 vs PBO) a także elastyczne dawkowanie brywaracetamu z placebo (BRV 20-150 vs PBO).

Wyniki dla pozostałych uwzględnionych w badaniach, zgodnych z Charakterystyką Produktu Leczniczego, dawek brywaracetamu (100 mg) przedstawiono osobno w aneksie (rozdział 15.3.1 i 15.3.2).

5.1.1 Odsetek pacjentów z $\geq 50\%$ redukcją częstości napadów padaczkowych

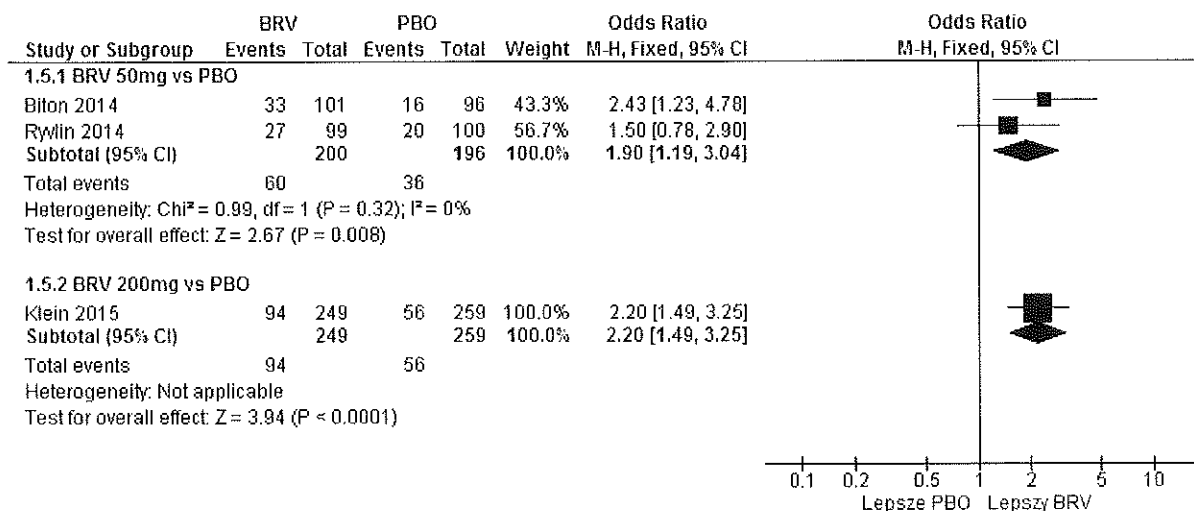
BRV 50, BRV 200 vs PBO

Zarówno w grupie brywaracetamu w dawce 50 mg/d, jak i 200 mg/d chorzy istotnie statystycznie częściej osiągnęli co najmniej 50% redukcję częstości napadów padaczkowych w porównaniu z grupą placebo. Dla dawki brywaracetamu 50 mg/d: OR=1,90 [95%CI: 1,19; 3,04]; p=0,008; RD=0,12 [95%CI: 0,03; 0,20]; p=0,006; NNT_{12 tyg.} =9 [95%CI: 6; 31]. Dla dawki brywaracetamu 200 mg/d: OR=2,20 [95%CI: 1,49; 3,25]; p<0,0001; RD=0,16 [95%CI: 0,08; 0,24]; p<0,0001; NNT_{12 tyg.} =7 [95%CI: 5; 13].

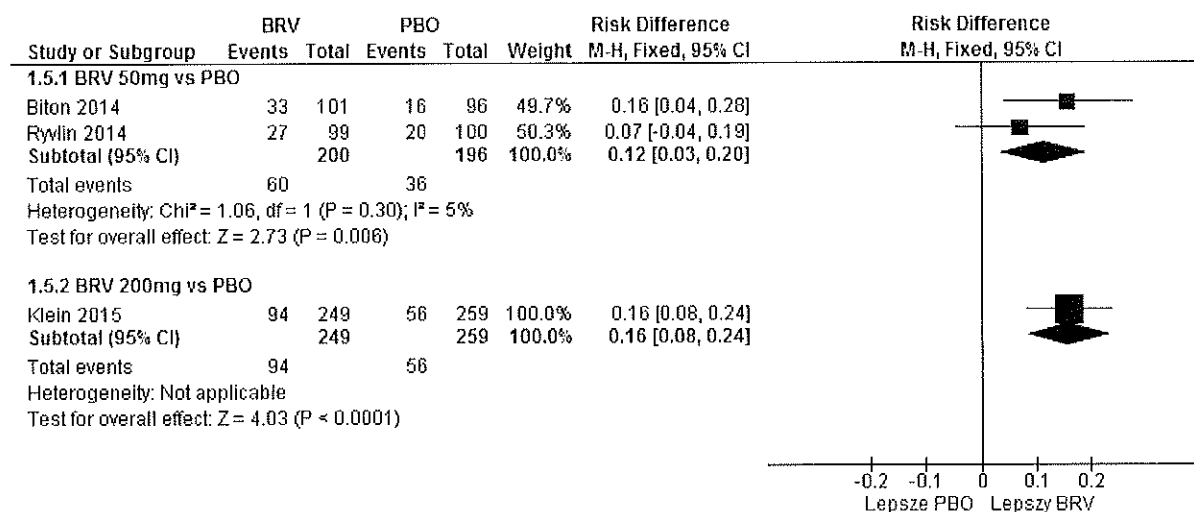
Tab. 33. Wyniki analizy skuteczności. 50% redukcja napadów padaczkowych częściowych.

Dawka, mg	Liczba badań	N _i /N _k	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
BRV 50	2	200/196	1,90 [1,19; 3,04]	0,008	0,12 [0,03; 0,20]	0,006	9 [6; 31]
BRV 200	1	249/259	2,20 [1,49; 3,25]	<0,0001	0,16 [0,08; 0,24]	<0,0001	7 [5; 13]

Rys 11. Wyniki analizy skuteczności. 50% redukcja napadów padaczkowych częściowych (OR).



Rys 12. Wyniki analizy skuteczności. 50% redukcja napadów padaczkowych częściowych (RD).



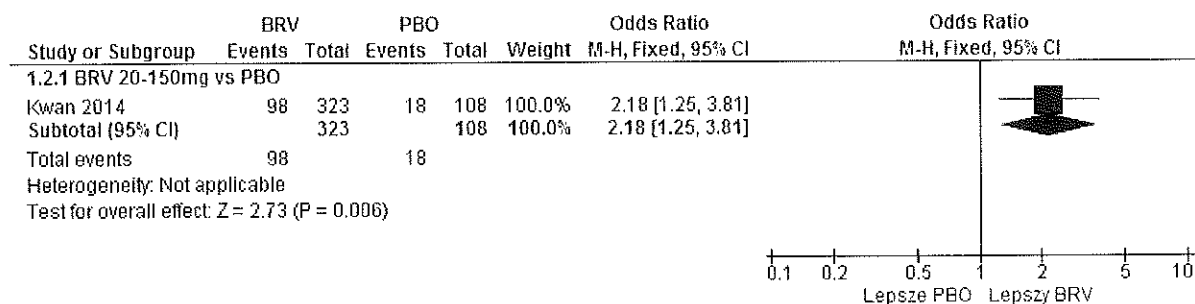
BRV 20-150 vs PBO

W grupie brywaracetamu w elastycznej dawce 20-150 mg chorzy istotnie statystycznie częściej osiągnęli co najmniej 50% redukcję częstości napadów padaczkowych w porównaniu z grupą placebo. OR=2,18 [95%CI: 1,25; 3,81]; $p=0,006$; RD=0,14 [95%CI: 0,05; 0,22]; $p=0,002$; $\text{NNT}_{16 \text{ tyg.}} = 8$ [95%CI: 5; 20].

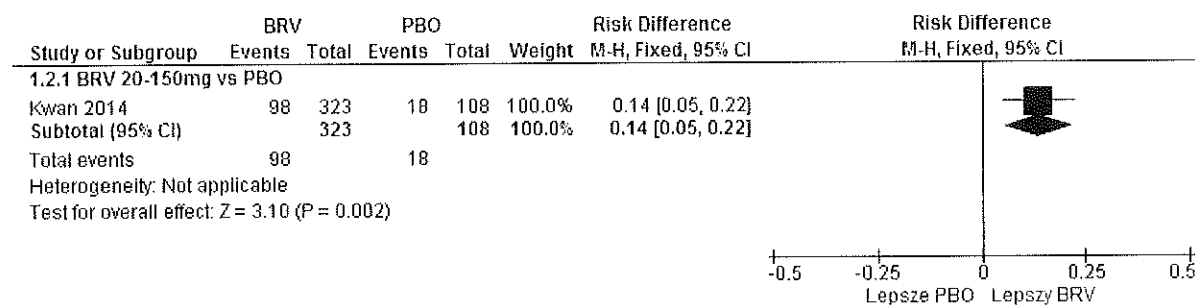
Tab. 34. Wyniki analizy skuteczności. 50% redukcja napadów padaczkowych częściowych.

Dawka, mg	Liczba badań	N_i/N_k	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
BRV 20-150	1	323/108	2,18 [1,25; 3,81]	0,006	0,14 [0,05; 0,22]	0,002	8 [5; 20]

Rys 13. Wyniki analizy skuteczności. 50% redukcja napadów padaczkowych częściowych (OR).



Rys 14. Wyniki analizy skuteczności. 50% redukcja napadów padaczkowych częściowych (RD).



5.1.2 Odsetek pacjentów, u których nie wystąpiły napady padaczkowe

BRV 50, BRV 200 vs PBO

Dla dawki 50 mg/d wyniki badań są nieistotne statystycznie, mimo to wskazują na korzyść brywaracetamu.

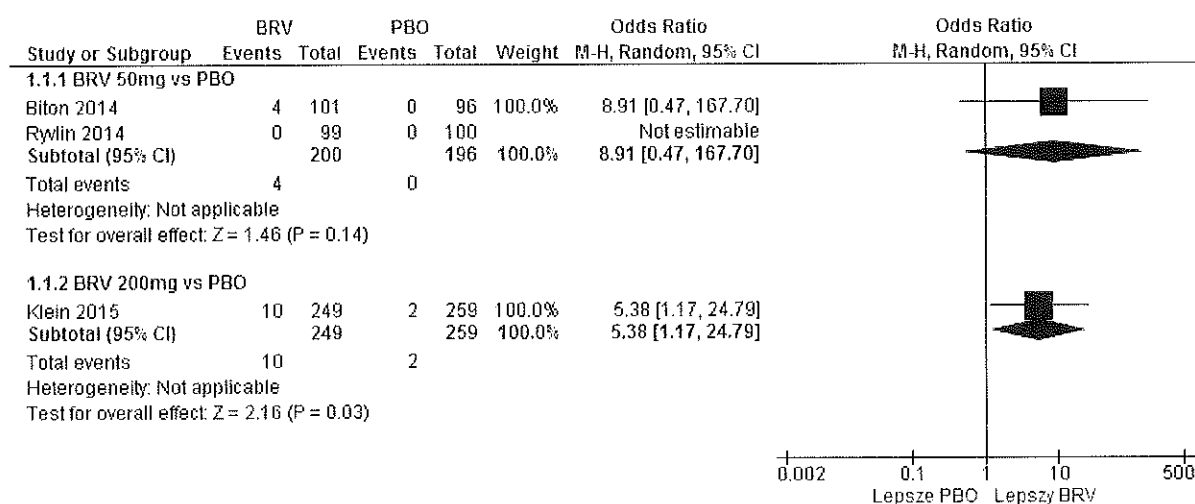
W grupie chorych przyjmujących brywaracetam w dawce 200 mg/d brak wystąpienia napadów padaczkowych raportowano z istotnie statystycznie większą częstością niż w grupie placebo (OR=5,38 [95%CI: 1,17; 24,79]; p=0,03; RD=0,03 [95%CI: 0,01; 0,06]; p=0,02; NNT_{12 tyg.} =31 [95%CI: 17; 172]).

Tab. 35. Wyniki analizy skuteczności. Brak napadów padaczkowych.

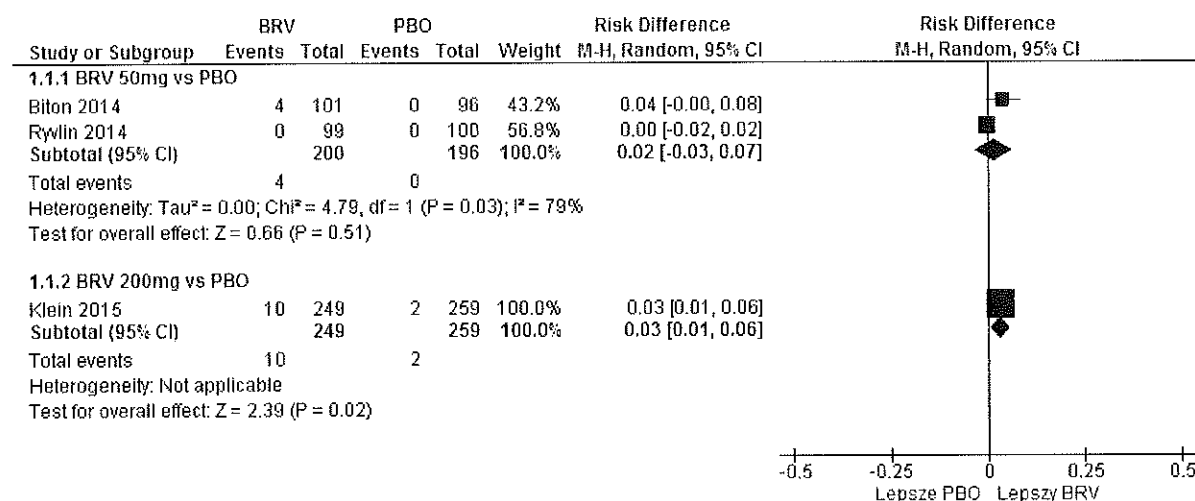
Dawka, mg	Liczba badań	N _i /N _k	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
BRV 50	2	200/196	8,91 [0,47; 167,70] *	ns*	0,02 [-0,03; 0,07] *	ns*	na
BRV 200	1	249/259	5,38 [1,17; 24,79] *	0,03*	0,03 [0,01; 0,06] *	0,02*	31 [17; 172]

*wyniki w modelu efektów losowych.

Rys 15. Wyniki analizy skuteczności. Brak napadów padaczkowych (OR).



Rys 16. Wyniki analizy skuteczności. Brak napadów padaczkowych (RD).



BRV 20-150 vs PBO

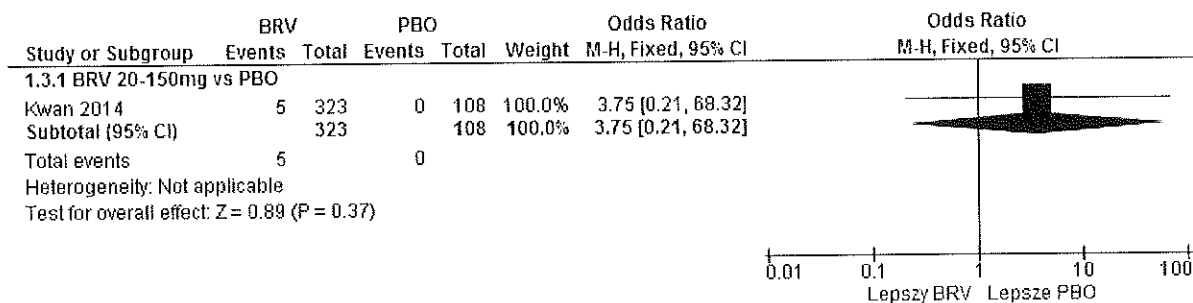
W grupie chorych przyjmujących brywaracetam w elastycznej dawce 20-150 mg/d brak wystąpienia napadów padaczkowych raportowano z porównywalną częstością niż w grupie placebo. OR=3,75 [95%CI: 0,21; 68,32]; p=ns; RD=0,02 [95%CI: -0,003; 0,03]; p=ns.

Brywaracetam (Briviact®) w terapii wspomagającej w leczeniu napadów częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży w wieku od 16 lat z padaczką, z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej – analiza kliniczna

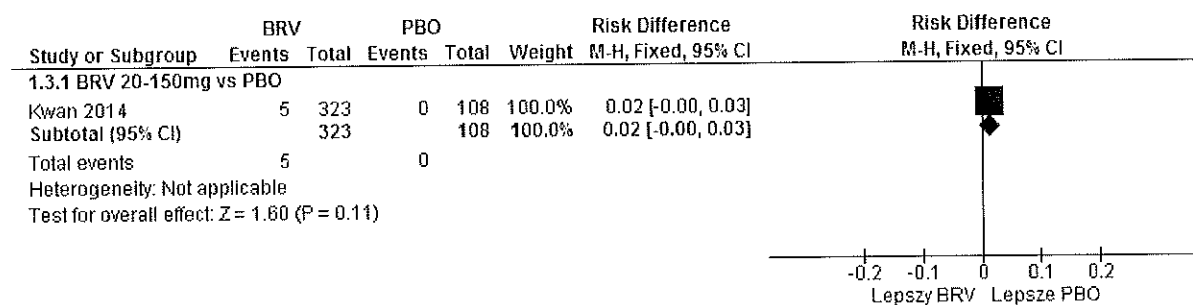
Tab. 36. Wyniki analizy skuteczności. Brak napadów padaczkowych.

Dawka, mg	Liczba badań	N _i /N _k	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
BRV 20-150mg	1	323/108	3,75 [0,21; 68,32]	ns	0,02 [-0,003; 0,03]	ns	na

Rys 17. Wyniki analizy skuteczności. Brak napadów padaczkowych (OR).



Rys 18. Wyniki analizy skuteczności. Brak napadów padaczkowych (RD).



5.2 BRV vs LAK – porównanie pośrednie

W porównaniu pośrednim analizowano najmniejsze oraz największe zgodne z Charakterystykami Produktów Leczniczych dawki leków (BRV 50 mg vs LAK 200 mg oraz BRV 200 mg vs LAK 400 mg), zgodnie z metodą zastosowaną w badaniu Brigo 2016 (rozdział 4.1), a także elastyczne dawkowanie brywaracetamu z najmniejszą i największą dawką lakozydum (BRV 20-150 mg vs LAK 200 mg oraz BRV 20-150 mg vs LAK 400 mg).

5.2.1 Odsetek pacjentów z $\geq 50\%$ redukcją częstości napadów padaczkowych

BRV 50 vs LAK 200 i BRV 200 vs LAK 400

Wyniki porównania pośredniego wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w odsetkach chorych z $\geq 50\%$ redukcją częstości napadów padaczkowych pomiędzy brywaracetamem w dawce 50 mg i lakozydum w dawce 200 mg (OR=1,17 [0,64; 2,15], p=ns; RD=0,02 [-0,1; 0,14], p=ns) oraz pomiędzy brywaracetamem 200 mg i lakozydum 400 mg (OR=0,94 [0,57; 1,56], p=ns; RD=-0,02 [-0,12; 0,08], p=ns).

Tab. 37. Analiza skuteczności na podstawie porównania pośredniego: BRV 50mg vs LAK 200mg. Odsetek chorych z $\geq 50\%$ redukcją częstości napadów padaczkowych.

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	n	Interwencja vs Komparator OR [95% CI], p RD [95% CI], p	BRV 50mg vs LAK 200mg OR [95% CI], p RD [95% CI], p
BRV PBO	2	200 196	60 36	1,90 [1,19; 3,04], p=0,008 0,12 [0,03; 0,20], p=0,006	
LAK PBO	2	267 255	91 62	1,62 [1,10; 2,37], p=0,01 0,10 [0,02; 0,18], p=0,01	1,17 [0,64; 2,15], p=ns 0,02 [-0,1; 0,14], p=ns

Tab. 38. Analiza skuteczności na podstawie porównania pośredniego: BRV 200mg vs LAK 400mg. Odsetek chorych z $\geq 50\%$ redukcją częstości napadów padaczkowych.

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	n	Interwencja vs Komparator OR [95% CI], p RD [95% CI], p	BRV 200mg vs LAK 400mg OR [95% CI], p RD [95% CI], p
BRV PBO	1	249 259	94 56	2,20 [1,49; 3,25], p<0,0001 0,16 [0,08; 0,24], p<0,0001	
LAK PBO	3	466 359	185 81	2,33 [1,70; 3,19], p<0,00001 0,18 [0,11; 0,24], p<0,00001	0,94 [0,57; 1,56], p=ns -0,02 [-0,12; 0,08], p=ns

BRV 20-150 vs LAK 200 i BRV 20-150 vs LAK 400

Wyniki porównania pośredniego wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w odsetkach chorych z $\geq 50\%$ redukcją częstości napadów padaczkowych także pomiędzy brywaracetamem w dawce 20-150mg i lakoamidem w dawce 200 mg (OR=1,35 [0,68; 2,65], p=ns; RD=0,04 [-0,08; 0,16], p=ns) oraz pomiędzy brywaracetamem w dawce 20-150mg i lakoamidem 400 mg (OR=0,94 [0,49; 1,77], p=ns; RD=-0,04 [-0,15; 0,07], p=ns).

Tab. 39. Analiza skuteczności na podstawie porównania pośredniego: BRV 20-150mg vs LAK 200mg. Odsetek chorych z $\geq 50\%$ redukcją częstości napadów padaczkowych.

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	n	Interwencja vs Komparator OR [95% CI], p RD [95% CI], p	BRV 20-150mg vs LAK 200mg OR [95% CI], p RD [95% CI], p
BRV PBO	1	323 108	98 18	2,18 [1,25, 3,81], p=0,006 0,14 [0,05, 0,22], p=0,002	
LAK PBO	2	267 255	91 62	1,62 [1,10; 2,37], p=0,01 0,10 [0,02; 0,18], p=0,01	1,35 [0,68; 2,65], p=ns 0,04 [-0,08; 0,16], p=ns

Tab. 40. Analiza skuteczności na podstawie porównania pośredniego: BRV 20-150mg vs LAK 400mg. Odsetek chorych z $\geq 50\%$ redukcją częstości napadów padaczkowych.

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	n	Interwencja vs Komparator OR [95% CI], p RD [95% CI], p	BRV 20-150mg vs LAK 400mg OR [95% CI], p RD [95% CI], p
BRV PBO	1	323 108	98 18	2,18 [1,25, 3,81], p=0,006 0,14 [0,05, 0,22], p=0,002	
LAK PBO	3	466 359	185 81	2,33 [1,70; 3,19], p<0,00001 0,18 [0,11; 0,24], p<0,00001	0,94 [0,49; 1,77], p=ns -0,04 [-0,15; 0,07], p=ns

5.2.2 Odsetek pacjentów, u których nie wystąpiły napady padaczkowe

BRV 50 vs LAK 200 i BRV 200 vs LAK 400

Wyniki porównania pośredniego wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w odsetku chorych, u których nie wystąpiły napady padaczkowe pomiędzy brywaracetamem w dawce 50 mg i lakoamidem w dawce 200 mg (OR=4,87 [0,19; 121,90], p=ns; RD=0,01 [-0,04; 0,06], p=ns) oraz pomiędzy brywaracetamem 200 mg i lakoamidem 400 mg (OR=1,96 [0,29; 13,23], p=ns; RD=0,01 [-0,02; 0,04], p=ns).

Tab. 41. Analiza skuteczności na podstawie porównania pośredniego: BRV 50mg vs LAK 200mg. Odsetek chorych, u których nie wystąpiły napady padaczkowe.

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	n	Interwencja vs Komparator OR [95% CI], p RD [95% CI], p	BRV 50mg vs LAK 200mg OR [95% CI], p RD [95% CI], p
BRV PBO	2	200 196	4 0	8,91 [0,47; 167,70], p=ns 0,02 [-0,03; 0,07], p=ns	
LAK PBO	2	267 255	6 3	1,83 [0,49; 6,83], p=ns 0,01 [-0,01; 0,03], p=ns	4,87 [0,19; 121,90], p=ns 0,01 [-0,04; 0,06], p=ns

Tab. 42. Analiza skuteczności na podstawie porównania pośredniego: BRV 200mg vs LAK 400mg. Odsetek chorych, u których nie wystąpiły napady padaczkowe.

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	n	Interwencja vs Komparator OR [95% CI], p RD [95% CI], p	BRV 200mg vs LAK 400mg OR [95% CI], p RD [95% CI], p
BRV PBO	1	249 259	10 2	5,38 [1,17; 24,79], p=0,03 0,03 [0,01, 0,06], p=0,02	
LAK PBO	3	466 359	12 3	2,75 [0,87; 8,67], p=ns 0,02 [0,005; 0,04], p=0,05	1,96 [0,29; 13,23], p=ns 0,01 [-0,02; 0,04], p=ns

BRV 20-150 vs LAK 200 i BRV 20-150 vs LAK 400

Wyniki porównania pośredniego wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w odsetku chorych, u których nie wystąpiły napady padaczkowe także pomiędzy brywaracetamem w dawce 20-150 mg i lako zamidem w dawce 200 mg (OR=2,05 [0,09; 49,19], p=ns; RD=0,01 [-0,02; 0,04], p=ns) oraz pomiędzy brywaracetamem 20-150 mg i lako zamidem 400 mg (OR=1,36 [0,06; 30,65], p=ns; RD= 0,00 [-0,03; 0,03], p=ns).

Tab. 43. Analiza skuteczności na podstawie porównania pośredniego: BRV 20-150mg vs LAK 200mg. Odsetek chorych, u których nie wystąpiły napady padaczkowe.

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	n	Interwencja vs Komparator OR [95% CI], p RD [95% CI], p	BRV 20-150mg vs LAK 200mg OR [95% CI], p RD [95% CI], p
BRV PBO	1	323 108	5 0	3,75 [0,21, 68,32], p=ns 0,02 [-0,00, 0,03], p=ns	
LAK PBO	2	267 255	6 3	1,83 [0,49; 6,83], p=ns 0,01 [-0,01; 0,03], p=ns	2,05 [0,09; 49,19], p=ns 0,01 [-0,02; 0,04], p=ns

Brywaracetam (Briviact®) w terapii wspomagającej w leczeniu napadów częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży w wieku od 16 lat z padaczką, z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej – analiza kliniczna

Tab. 44. Analiza skuteczności na podstawie porównania pośredniego: BRV 20-150mg vs LAK 400mg. Odsetek chorych, u których nie wystąpiły napady padaczkowe.

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	n	Interwencja vs Komparator OR [95% CI], p RD [95% CI], p	BRV 20-150mg vs LAK 400mg OR [95% CI], p RD [95% CI], p
BRV PBO	1	323 108	5 0	3,75 [0,21, 68,32], p=ns 0,02 [-0,00, 0,03], p=ns	
LAK PBO	3	466 359	12 3	2,75 [0,87; 8,67], p=ns 0,02 [0,005; 0,04], p=0,05	1,36 [0,06; 30,65], p=ns 0,00 [-0,03; 0,03], p=ns

6 OCENA BEZPIECZEŃSTWA

Bezpieczeństwo stosowania brywaracetamu w leczeniu napadów częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży w wieku od 16 lat z padaczką oceniono na podstawie 4 randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących stosowanie brywaracetamu ze stosowaniem placebo (stałe dawki brywaracetamu: Biton 2014 [BRV 50 mg/d], Klein 2015 [BRV 100 i 200 mg/d], Ryvlin 2014 [BRV 50 i 100 mg/d]; elastyczne dawkowanie brywaracetamu: Kwan 2014 [BRV 20-150 mg/d]).

Nie zidentyfikowano specjalnych oświadczeń Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA, ang. *European Medicines Agency*), Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, ang. *U.S. Food and Drug Administration*) oraz Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) związanych z bezpieczeństwem brywaracetamu.^{24,25,26}

Nie odnaleziono opublikowanych badań bezpośrednio porównujących brywaracetam z lakoamidem. Na podstawie odnalezionych badań bezpośrednich zidentyfikowano placebo jako komparator pośredni.

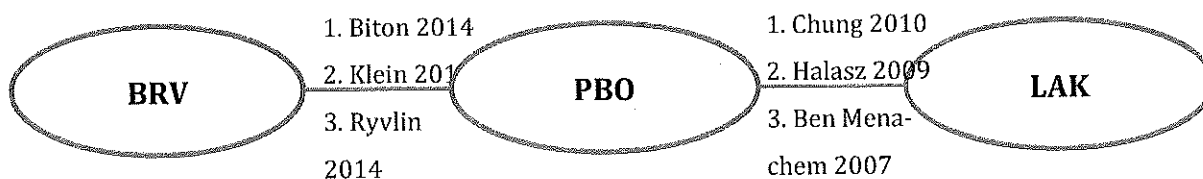
Do przeglądu systematycznego, w celu przeprowadzenia porównania pośredniego, zakwalifikowano łącznie 7 badań:

- 3 badania porównujące stosowanie stałych dawek brywaracetamu z placebo (Biton 2014, Klein 2015, Ryvlin 2014);
- 1 badanie porównujące stosowanie elastycznego dawkowania brywaracetamu z placebo (Kwan 2014);
- 3 badania porównujące stosowanie lakoamidu z placebo (stałe dawki lakoamidu 200 i 400 mg/d: Chung 2010, Halasz 2009, Ben-Manachem 2007).

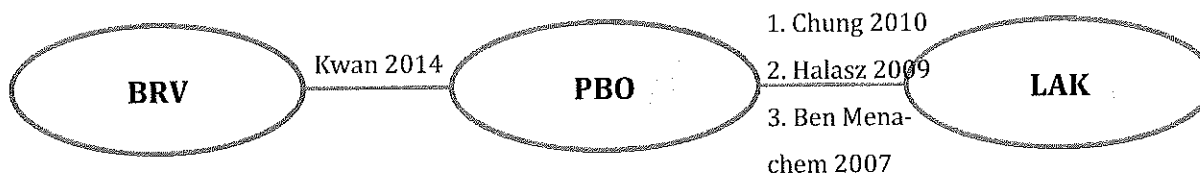
W porównaniu pośrednim analizowano najmniejsze oraz największe zgodne z Charakterystykami Produktów Leczniczych dawki leków (BRV 50 mg vs LAK 200 mg oraz BRV 200 mg vs LAK 400 mg), a także elastyczne dawkowanie brywaracetamu z najmniejszą i największą dawką lakoamidu (BRV 20-150 mg vs LAK 200 mg oraz BRV 20-150 mg vs LAK 400 mg). Wyniki porównania pośredniego przedstawiono zgodnie z poniższymi schematami.

Wyniki dla pozostałych uwzględnionych w badaniach, zgodnych z Charakterystyką Produktu Leczniczego, dawek brywaracetamu (100 mg) przedstawiono osobno w aneksie (porównanie bezpośrednio z placebo; rozdział 15.3).

Rys 19. Schemat porównania pośredniego BRV 50 mg i 200 mg vs LAK 200 mg i 400 mg.



Rys 20. Schemat porównania pośredniego BRV 20-150 mg vs LAK 200 mg i 400 mg.



Porównanie brywaracetamu z placebo na podstawie badań bezpośrednich przedstawiono na potrzeby przeprowadzenia porównania pośredniego.

W analizie bezpieczeństwa oceniano następujące punkty końcowe:

- zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia,
- ciężkie zdarzenia niepożądane,
- pozostałe zdarzenia niepożądane:
 - zawroty głowy z zaburzeniami równowagi,
 - zawroty głowy z uczuciem wirowania,
 - zmęczenie,
 - ból głowy,
 - senność,
 - zapalenie nosogardła,
 - nudności,
 - zakażenia górnych dróg oddechowych,
 - wymioty.

Poszczególne punkty końcowe oceniano tylko w badaniach, w których były raportowane. Wyniki dla analizowanych punktów końcowych przedstawiono w tabelach poniżej.

Tab. 45. Ocena bezpieczeństwa: zestawienie wyników – cz. 1.

Badanie, grupa	Populacja, N	Zdarzenia niepożądane ogółem, n (%)	Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia, n (%)	Ciężkie zdarzenia niepożądane, n (%)	Zawroty głowy z zaburzeniami równowagi, n (%)	Zawroty głowy z uczuciem wirowania, n (%)
BRYWARACETAM						
Biton 2014						
BRV 50 mg	101	76 (75,2)	6 (5,9)	3 (3,0)	16 (15,8)	bd
PBO	98	bd	2 (2,0)	0 (0,0)	9 (9,2)	bd
Klein 2015						
BRV 200 mg	250	167 (66,8)	17 (6,8)	8 (3,2)	36 (14,4)	bd
PBO	261	155 (59,4)	10 (3,8)	9 (3,4)	13 (5,0)	bd
Kwan 2014						
BRV 20-150mg	359	237 (66,0)	22 (6,1)	19 (5,3)	31 (8,6)	bd
PBO	121	79 (65,3)	6 (5,0)	9 (7,4)	7 (5,8)	bd
Ryvlin 2014						
BRV 50 mg	99	62 (62,6)	5 (5,1)	4 (4,0)	7 (7,1)	2 (2,0)
PBO	100	53 (53,0)	4 (4,0)	6 (6,0)	5 (5,0)	3 (3,0)
LAKOZAMID						
Chung 2010						
LAK 400 mg	204	191 (94,0)	37 (18,0)	12 (6,0)	86 (42,0)	bd
PBO	104	79 (76,0)	5 (5,0)	3 (3,0)	11 (11,0)	bd

Badanie, grupa	Populacja, N	Zdarzenia niepożądane ogółem, n (%)	Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia, n (%)	Ciężkie zdarzenia niepożądane, n (%)	Zawroty głowy z zaburzeniami równowagi, n (%)	Zawroty głowy z uczuciem wirowania, n (%)
Halasz 2009						
LAK 200 mg	163	104 (64,0)	10 (6,0)	13 (8,0)	17 (10,0)	11 (7,0)
LAK 400 mg	159	109 (69,0)	24 (15,0)	15 (9,0)	25 (16,0)	10 (6,0)
PBO	163	87 (53,0)	8 (5,0)	6 (4,0)	8 (5,0)	3 (2,0)
Ben-Manachem 2007						
LAK 200 mg	107	85 (79,0)	12 (11,0)	10 (9,0)	26 (24,0)	bd
LAK 400 mg	108	87 (81,0)	20 (19,0)	7 (6,0)	28 (26,0)	bd
PBO	97	68 (70,0)	5 (5,0)	5 (5,0)	10 (10,0)	bd

Tab. 46. Ocena bezpieczeństwa: zestawienie wyników - cz. 2.

Badanie, grupa	Populacja, N	Zmęczenie, n (%)	Ból głowy, n (%)	Senność, n (%)	Zapalenie nosogardła, n (%)	Nudności, n (%)	Zakażenie górnych dróg oddechowych, n (%)	Wymioty, n (%)
BRYWARACETAM								
Biton 2014								
BRV 50 mg	101	10 (9,9)	13 (12,9)	17 (16,8)	5 (5)	6 (5,9)	0 (0)	5 (5)
PBO	98	2 (2,0)	14 (14,3)	7 (7,1)	1 (1)	3 (3,1)	4 (4,1)	1 (1)
Klein 2015								
BRV 200 mg	250	29 (11,6)	20 (8,0)	42 (16,8)	bd	bd	bd	bd
PBO	261	10 (3,8)	22 (8,4)	20 (7,7)	bd	bd	bd	bd
Kwan 2014								
BRV 20-150mg	359	28 (7,8)	51 (14,2)	40 (11,1)	14 (3,9)	20 (5,6)	bd	bd
PBO	121	5 (4,1)	24 (19,8)	5 (4,1)	8 (6,6)	10 (8,3)	bd	bd
Ryvlin 2014								
BRV 50 mg	99	4 (4,0)	18 (18,2)	6 (6,1)	1 (1,0)	1 (1,0)	bd	bd
PBO	100	2 (2,0)	9 (9,0)	6 (6,0)	1 (1,0)	4 (4,0)	bd	bd
LAKOZAMID								
Chung 2010								
LAK 400 mg	204	bd	26 (13,0)	21 (10,0)	bd	24 (12,0)	bd	18 (9,0)
PBO	104	bd	12 (12,0)	7 (7,0)	bd	5 (5,0)	bd	3 (3,0)
Halasz 2009								
LAK 200 mg	163	8 (5,0)	18 (11,0)	7 (4,0)	8 (4,9)	9 (6,0)	bd	5 (3,0)
LAK 400 mg	159	10 (6,0)	13 (8,0)	6 (4,0)	10 (6,3)	13 (8,0)	bd	9 (6,0)
PBO	163	6 (4,0)	12 (7,0)	6 (4,0)	6 (3,7)	2 (1,0)	bd	3 (2,0)

Badanie, grupa	Populacja, N	Zmęczenie, n (%)	Ból głowy, n (%)	Senność, n (%)	Zapalenie nosogardła, n (%)	Nudności, n (%)	Zakażenie górnych dróg oddechowych, n (%)	Wymioty, n (%)
Ben-Manachem								
2007	107	11 (10,0)	12 (11,0)	8 (7,0)	bd	11 (10,0)	12 (11,0)	11 (10,0)
LAK 200 mg	108	13 (12,0)	26 (24,0)	13 (12,0)	bd	16 (15,0)	13 (12,0)	13 (12,0)
LAK 400 mg	97	5 (5,0)	9 (9,0)	6 (6,0)	bd	9 (9,0)	11 (11,0)	3 (3,0)
PBO								

6.1 BRV vs PBO – porównanie bezpośrednie

W części właściwej analizy uwzględniono najmniejszą oraz największą zgodną z Charakterystyką Produktu Leczniczego dawkę brywaracetamu (BRV 50 vs PBO oraz BRV 200 vs PBO) a także elastyczne dawkowanie brywaracetamu z placebo (BRV 20-150 vs PBO).

Wyniki dla pozostałych uwzględnionych w badaniach, zgodnych z Charakterystyką Produktu Leczniczego, dawek brywaracetamu (100 mg) przedstawiono osobno w aneksie (rozdział 15.3.1 i 15.3).

6.2 Zdarzenia niepożądane ogółem

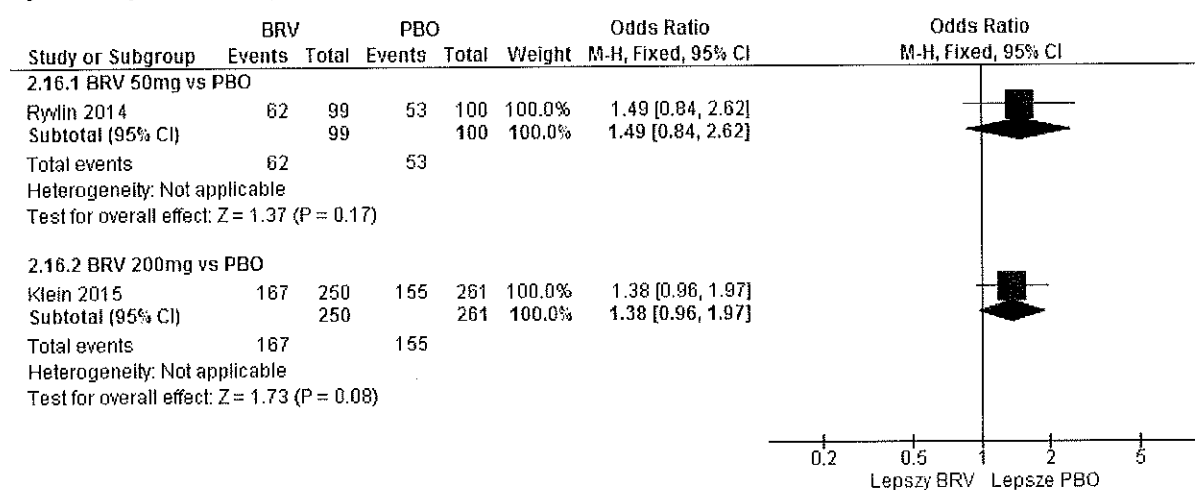
BRV 50, BRV 200 vs PBO

W grupie chorych przyjmujących brywaracetam zarówno w dawce 50 mg/d, jak i 200 mg/d częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem były zbliżone do obserwowanych w grupie chorych przyjmujących placebo (dla dawki 50 mg/d: OR=1,49 [95%CI: 0,84; 2,62]; p=ns; RD=0,10 [95%CI: -0,04; 0,23]; p=ns; dla dawki 200 mg/d: OR=1,38 [95%CI: 0,96; 1,97]; p=ns; RD=0,07 [95%CI: -0,01; 0,16]; p=ns).

Tab. 47. Wyniki analizy bezpieczeństwa. Zdarzenia niepożądane ogółem.

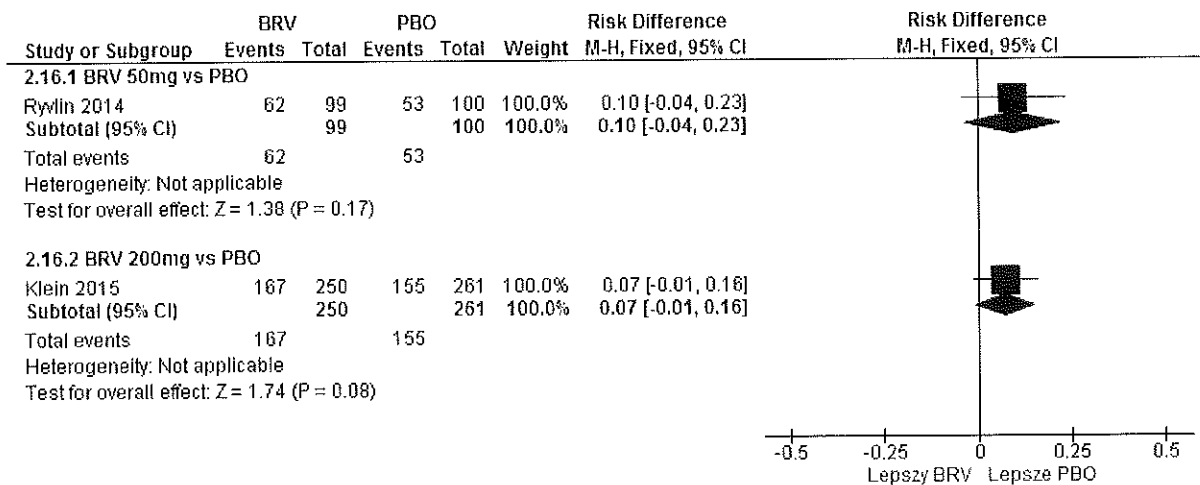
Dawka, mg	Liczba badań	N _i /N _k	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
BRV 50	1	99/100	1,49 [0,84; 2,62]	ns	0,10 [-0,04; 0,23]	ns	na
BRV 200	1	250/261	1,38 [0,96; 1,97]	ns	0,07 [-0,01; 0,16]	ns	na

Rys 21. Wyniki analizy bezpieczeństwa. Zdarzenia niepożądane ogółem (OR).



Brywaracetam (Briviact®) w terapii wspomagającej w leczeniu napadów częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży w wieku od 16 lat z padaczką, z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej – analiza kliniczna

Rys 22. Wyniki analizy bezpieczeństwa. Zdarzenia niepożądane ogółem (RD).



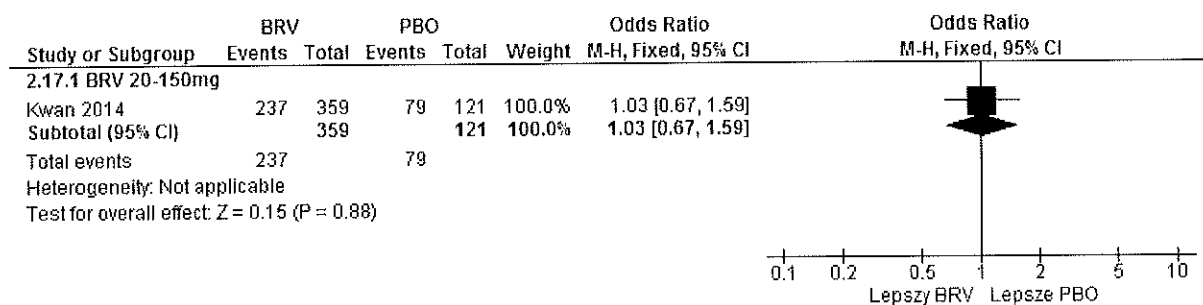
BRV 20-150 vs PBO

W grupie chorych przyjmujących brywaracetam w elastycznej dawce 20-150 mg/d częstości występowania zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia były zbliżone do obserwowanych w grupie chorych przyjmujących placebo (OR=1,03 [95%CI: 0,67; 1,59]; p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,09; 0,11]; p=ns).

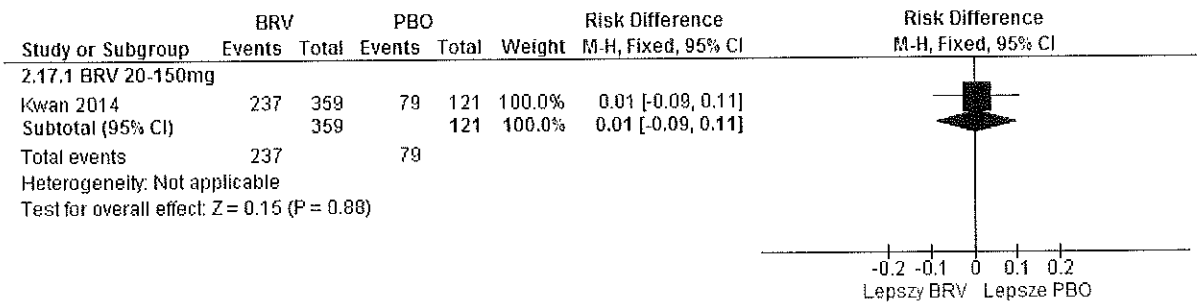
Tab. 48. Wyniki analizy bezpieczeństwa. Zdarzenia niepożądane ogółem.

Dawka, mg	Liczba badań	N _i /N _k	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
BRV 20-150mg	1	359/121	1,03 [0,67; 1,59]	ns	0,01 [-0,09; 0,11]	ns	na

Rys 23. Wyniki analizy bezpieczeństwa. Zdarzenia niepożądane ogółem (OR)



Rys 24. Wyniki analizy bezpieczeństwa. Zdarzenia niepożądane ogółem (RD).



6.3 Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia

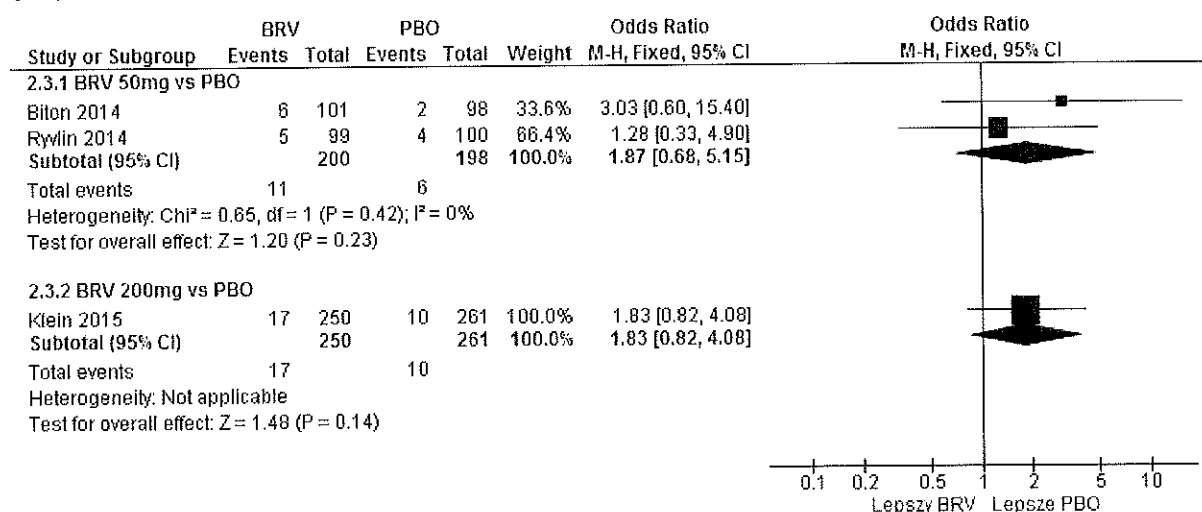
BRV 50, BRV 200 vs PBO

W grupie chorych przyjmujących brywaracetam zarówno w dawce 50 mg/d, jak i 200 mg/d częstości występowania zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia były zbliżone do obserwowanych w grupie chorych przyjmujących placebo (dla dawki 50 mg/d: OR=1,87 [95%CI: 0,68; 5,15]; p=ns; RD=0,02 [95%CI: -0,01; 0,06]; p=ns; dla dawki 200 mg/d: OR=1,83 [95%CI: 0,82; 4,08]; p=ns; RD=0,03 [95%CI: -0,01; 0,07]; p=ns).

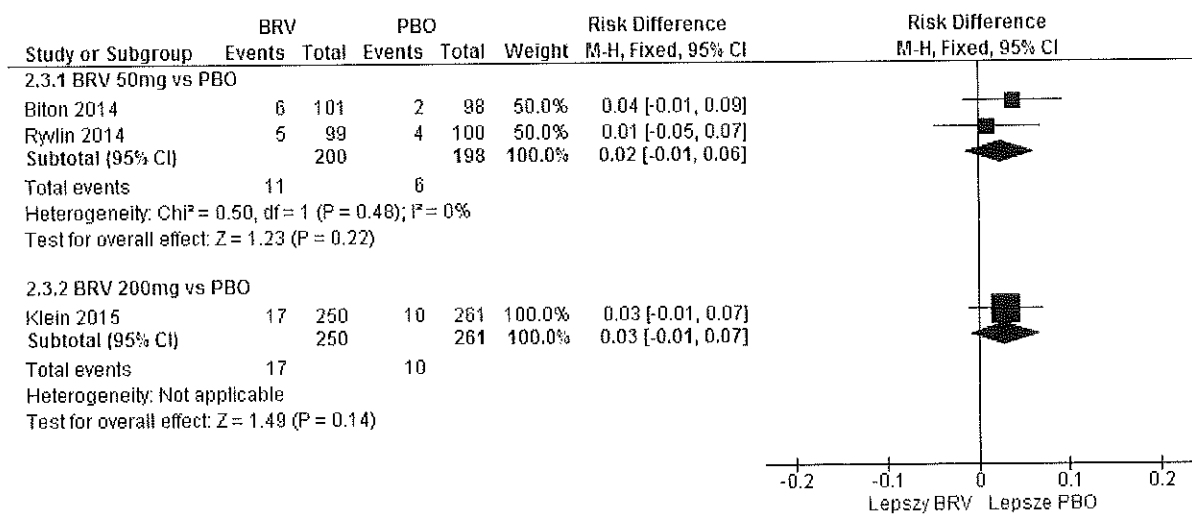
Tab. 49. Wyniki analizy bezpieczeństwa. Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia.

Dawka, mg	Liczba badań	N _i /N _k	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
BRV 50	2	200/198	1,87 [0,68; 5,15]	ns	0,02 [-0,01; 0,06]	ns	na
BRV 200	1	250/261	1,83 [0,82; 4,08]	ns	0,03 [-0,01; 0,07]	ns	na

Rys 25. Wyniki analizy bezpieczeństwa. Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia (OR).



Rys 26. Wyniki analizy bezpieczeństwa. Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia (RD).



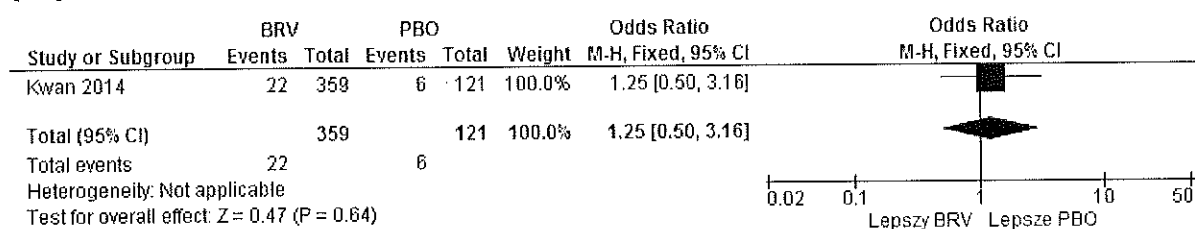
BRV 20-150 vs PBO

W grupie chorych przyjmujących brywaracetam w elastycznej dawce 20-150 mg/d częstości występowania zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia były zbliżone do obserwowanych w grupie chorych przyjmujących placebo (OR=1,25 [95%CI: 0,50; 3,16]; p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,03; 0,06]; p=ns).

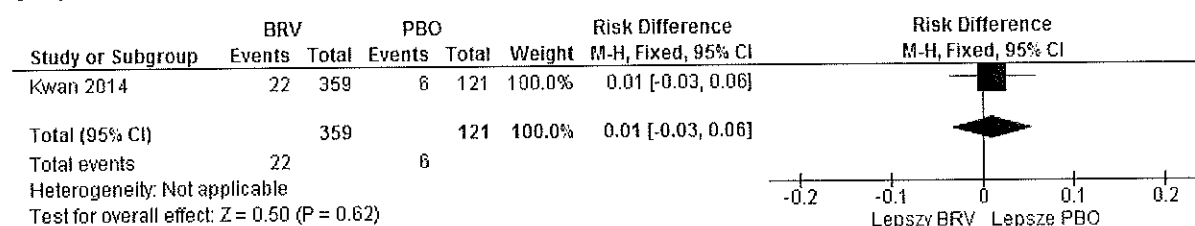
Tab. 50. Wyniki analizy bezpieczeństwa. Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia.

Dawka, mg	Liczba badań	N _i /N _k	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
BRV 20-150mg	1	359/121	1,25 [0,50; 3,16]	ns	0,01 [-0,03; 0,06]	ns	na

Rys 27. Wyniki analizy bezpieczeństwa. Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia (OR).



Rys 28. Wyniki analizy bezpieczeństwa. Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia (RD).



6.4 Ciężkie zdarzenia niepożądane

BRV 50, BRV 200 vs PBO

W grupie chorych przyjmujących brywaracetam w dawce 50 mg/d częstość występowania ciężkich działań niepożądanych była zbliżona do grupy przyjmujących placebo: 50 mg/d: OR=1,16 [95%CI: 0,40; 3,39]; p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,03; 0,04]; p=ns. Natomiast w grupie chorych przyjmujących brywaracetam w większej dawce 200 mg/d, częstość występowania ciężkich działań niepożądanych była mniejsza niż w grupie przyjmujących placebo: 200 mg/d: OR=0,93 [95%CI: 0,35; 2,44]; p=ns; RD=-0,003 [95%CI: -0,03; 0,03]; p=ns. Wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej.

Ciężkie zdarzenia niepożądane zostały zdefiniowane w badaniach dla brywaracetamu (Biton 2014, Klien 2015, Kwan 2014, Ryvlin 2014) jak i lakoamidu (Ben-Menachem 2007, Chung 2010, Halasz 2009) jako te, które bez względu na stosowaną dawkę badanego produktu leczniczego powodują zgon pacjenta, zagrożenie życia, konieczność hospitalizacji lub jej przedłużenie oraz trwałe lub znaczne uszczerbek na zdrowiu.

W badaniu Biton 2014 w czasie trwania badania odnotowano 2 zgony: jeden w grupie chorych otrzymujących brywaracetam w dawce 20 mg (niebędącej przedmiotem niniejszej analizy), drugi natomiast w grupie chorych przyjmujących brywaracetam w dawce 50 mg, u pacjenta, który na dwa tygodnie przed zgonem na stałe odstawił lek.

W badaniu Klein 2015 podczas trwania badania również odnotowano 2 zgony, oba w grupie chorych przyjmujących brywaracetam w największej dawce (200 mg). W pierwszym przypadku przyczyna zgonu była nieznana. Badacze wskazują na brak zależności pomiędzy wystąpieniem zgonów a leczeniem pacjentów brywaracetamem w dawce 200 mg.

W badaniu Kwan 2014 odnotowano 1 zgon w grupie chorych przyjmujących brywaracetam w dawce 50 mg, który nastąpił na skutek utonięcia w basenie po napadzie padaczkowym. Również w tym przypadku badacze wykluczają leczenie brywaracetamem jako bezpośrednią przyczynę zgonu.

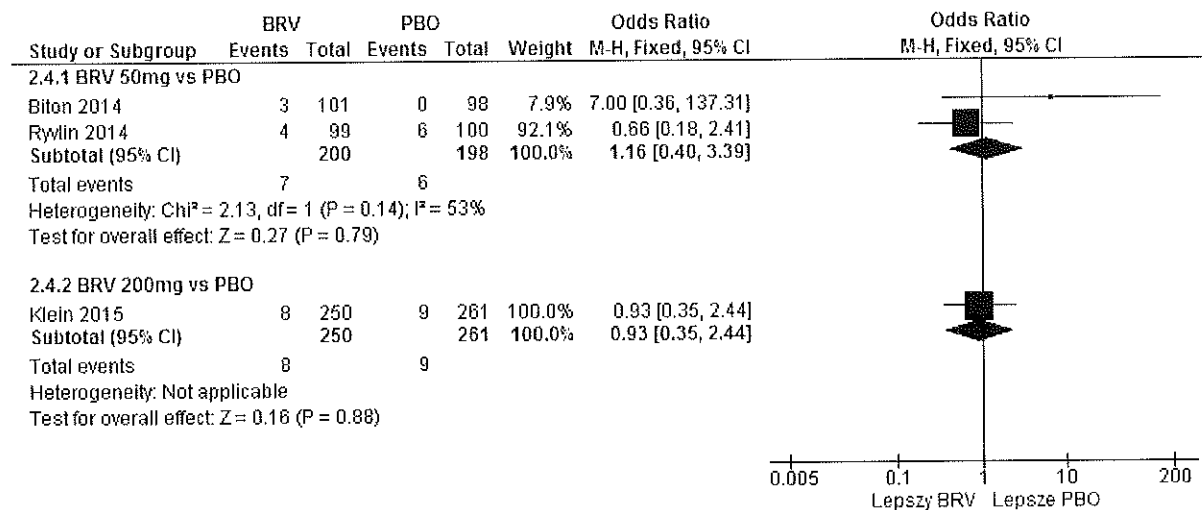
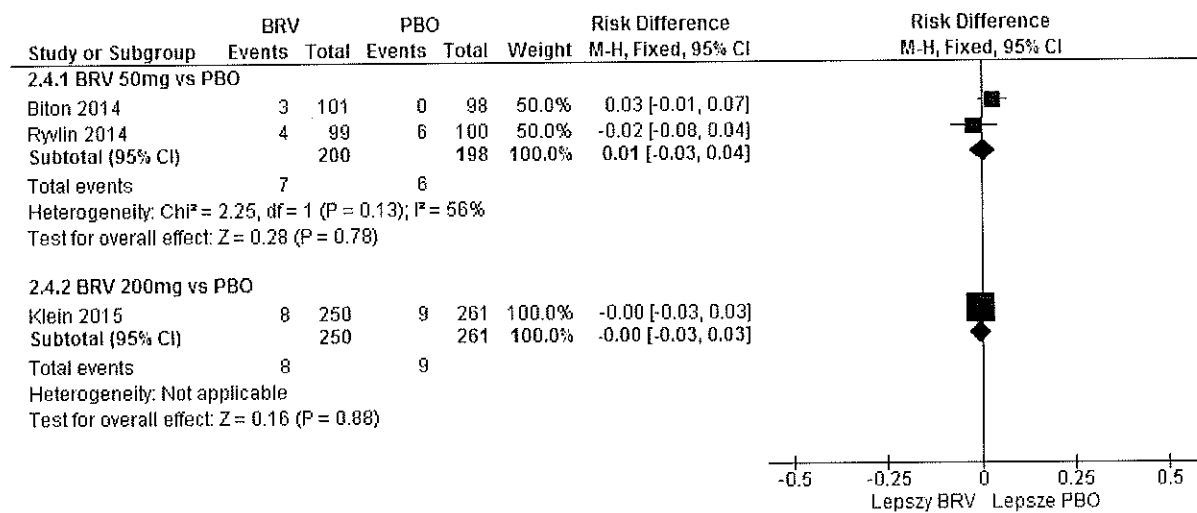
W badaniach Chung 2010 i Halasz 2009 podczas trwania badania nie odnotowano zgonów.

W badaniach Ben-Menachem 2007 oraz Ryvlin 2014 nie podano informacji na temat wystąpienia zgonów w trakcie trwania badania.

Ponadto w badaniu Kwan 2014 najczęściej raportowanymi ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi były drgawki oraz stany padaczkowe. W badaniu Ben-Menachem 2007 były to zawroty głowy powodujące zaburzenia równowagi oraz drgawki. W badaniu Chung 2010 zapalenie wyrostka robaczkowego oraz drgawki były najczęściej raportowanymi ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi, natomiast w badaniu Halasz 2009: stany padaczkowe, drgawki oraz zaburzenia psychiatryczne.

Tab. 51. Wyniki analizy bezpieczeństwa. Ciężkie zdarzenia niepożądane

Dawka, mg	Liczba badań	N _i /N _k	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
BRV 50	2	200/198	1,16 [0,40; 3,39]	ns	0,01 [-0,03; 0,04]	ns	na
BRV 200	1	250/261	0,93 [0,35; 2,44]	ns	-0,003 [-0,03; 0,03]	ns	na

Rys 29. Wyniki analizy bezpieczeństwa. Ciężkie zdarzenia niepożądane (OR).

Rys 30. Wyniki analizy bezpieczeństwa. Ciężkie zdarzenia niepożądane (RD).


BRV 20-150 vs PBO

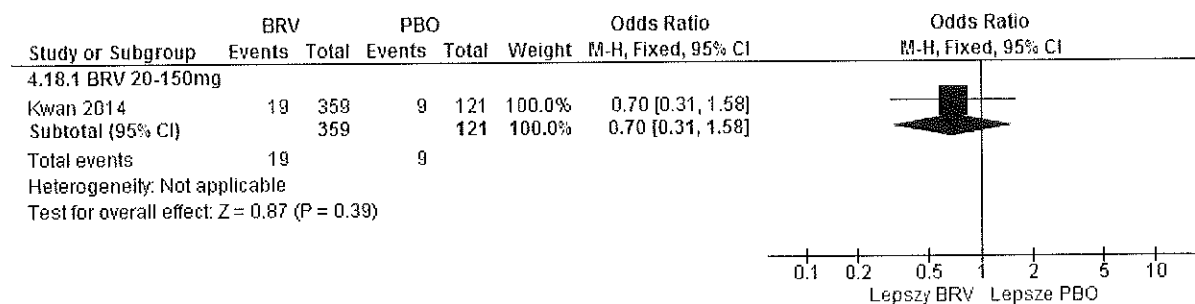
W grupie chorych przyjmujących brywaracetam w elastycznej dawce 20-150 mg/d częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych były zbliżone do obserwowanych w grupie chorych przyjmujących placebo (OR=0,70 [95%CI: 0,31; 1,58]; p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,07; 0,03]; p=ns).

Brywaracetam (Briviact®) w terapii wspomagającej w leczeniu napadów częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży w wieku od 16 lat z padaczką, z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej – analiza kliniczna

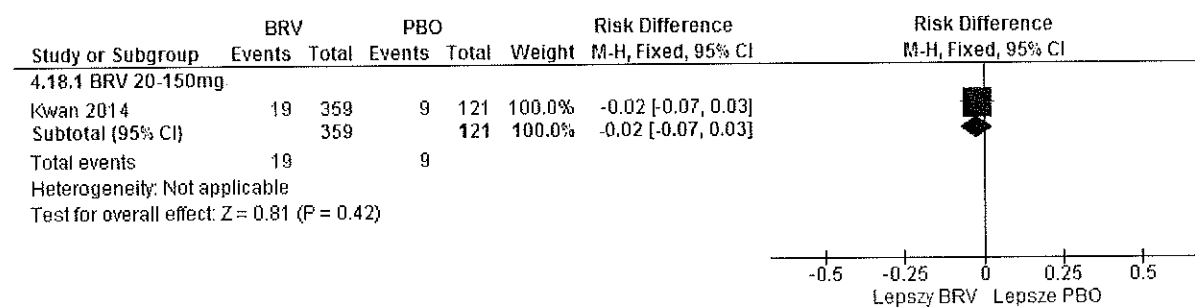
Tab. 52. Wyniki analizy bezpieczeństwa. Ciężkie zdarzenia niepożądane.

Dawka, mg	Liczba badań	N _i /N _k	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
BRV 20-150mg	1	359/121	0,70 [0,31; 1,58]	ns	-0,02 [-0,07; 0,03]	ns	na

Rys 31. Wyniki analizy bezpieczeństwa. Ciężkie zdarzenia niepożądane (OR).



Rys 32. Wyniki analizy bezpieczeństwa. Ciężkie zdarzenia niepożądane (RD).



6.5 Pozostałe zdarzenia niepożądane

6.5.1 Zawroty głowy z zaburzeniami równowagi

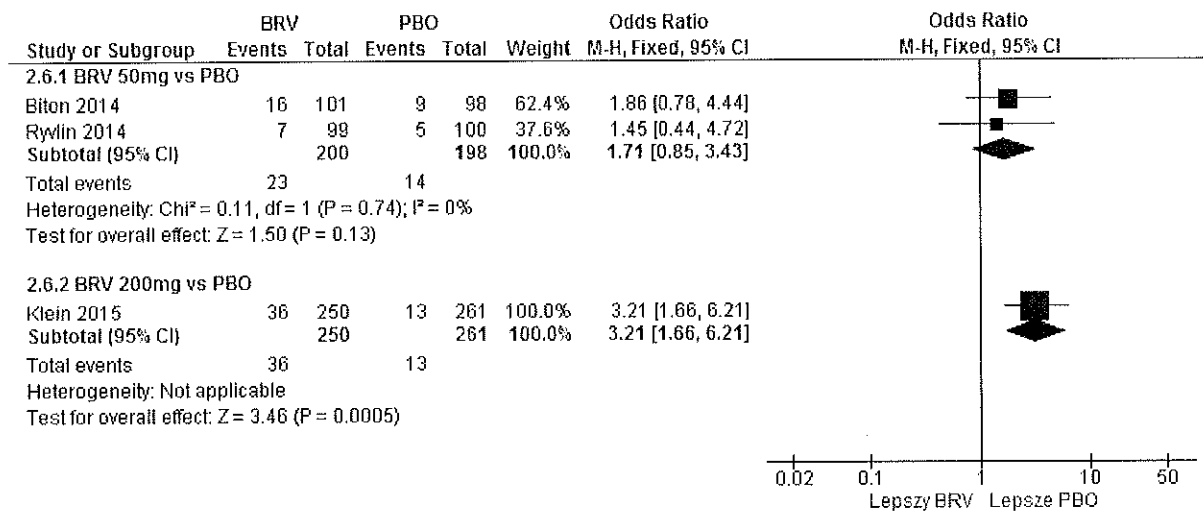
BRV 50, BRV 200 vs PBO

W grupie chorych przyjmujących brywaracetam w dawce 50 mg/d częstość występowania zawrotów głowy z zaburzeniami równowagi była porównywalna do obserwowanej w grupie chorych przyjmujących placebo. Natomiast w grupie chorych przyjmujących dawkę 200 mg/d częstość występowania zawrotów głowy z zaburzeniami równowagi była istotnie statystycznie większa niż w grupie placebo: OR=3,21 [95%CI: 1,66; 6,21], p=0,0005; RD=0,09 [95%CI: 0,04; 0,15], NNH_{12 tyg.}=10 [6; 23].

Tab. 53. Wyniki analizy bezpieczeństwa. Zawroty głowy z zaburzeniami równowagi.

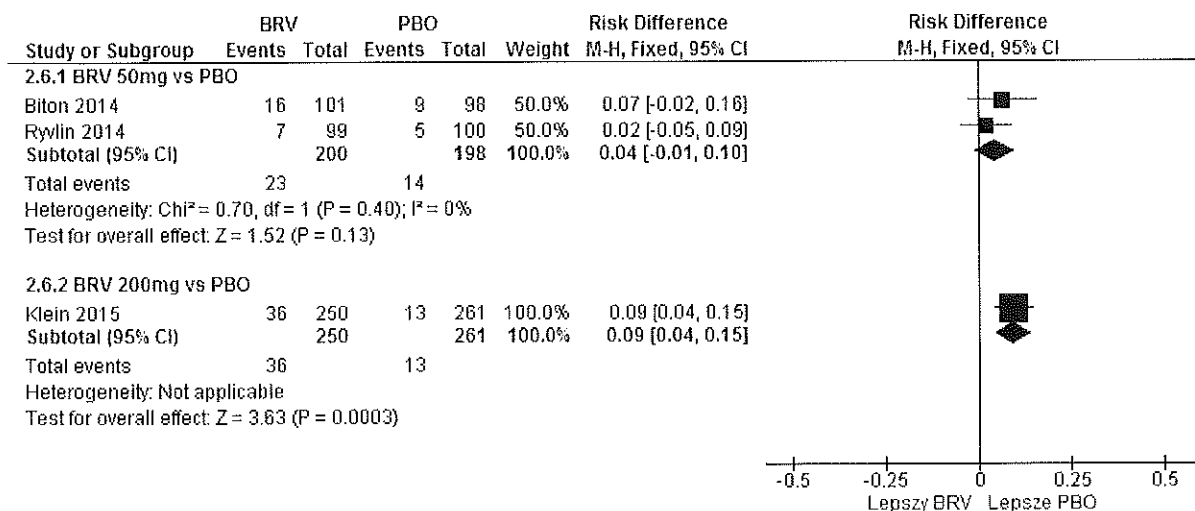
Dawka, mg	Liczba badań	N _i /N _k	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
BRV 50	2	200/198	1,71 [0,85; 3,43]	ns	0,04 [-0,01; 0,10]	ns	na
BRV 200	1	250/261	3,21 [1,66; 6,21]	0,0005	0,09 [0,04; 0,15]	0,0003	10 [6; 23]

Rys 33. Wyniki analizy bezpieczeństwa. Zawroty głowy z zaburzeniami równowagi (OR).



Brywaracetam (Briviact®) w terapii wspomagającej w leczeniu napadów częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży w wieku od 16 lat z padaczką, z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej – analiza kliniczna

Rys 34. Wyniki analizy bezpieczeństwa. Zawroty głowy z zaburzeniami równowagi (RD).



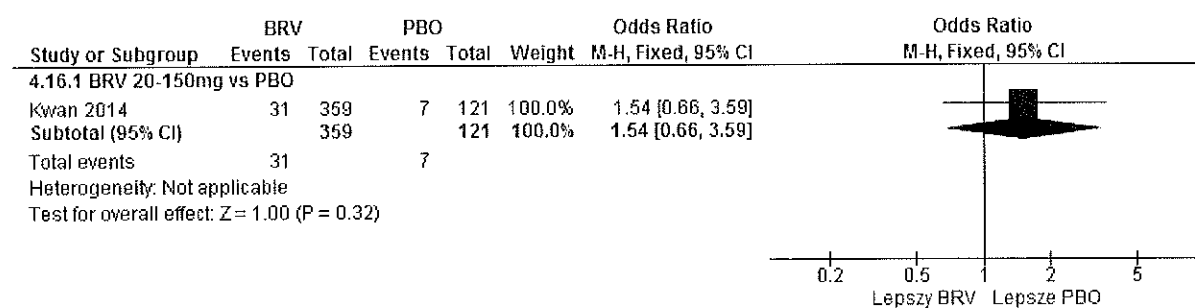
BRV 20-150 vs PBO

W grupie chorych przyjmujących brywaracetam w dawce 20-150 mg/d częstość występowania zawrotów głowy była porównywalna do obserwowanej w grupie chorych przyjmujących placebo: OR=1,54 [95%CI: 0,66; 3,59], p=ns; RD=0,03 [95%CI: -0,02; 0,08], p=ns.

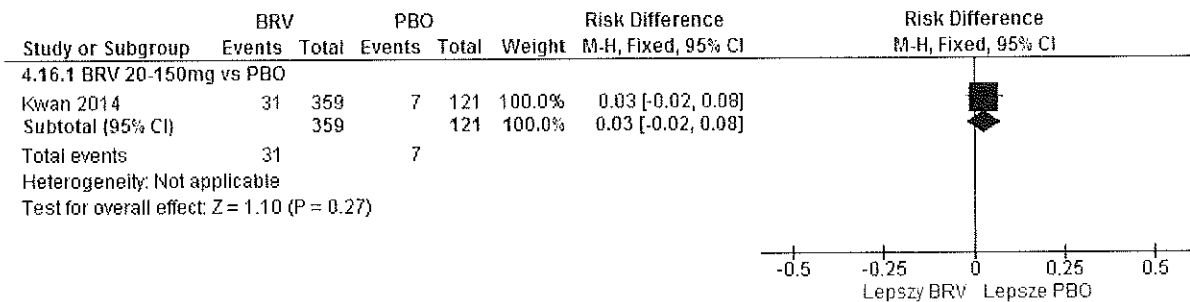
Tab. 54. Wyniki analizy bezpieczeństwa. Zawroty głowy.

Dawka, mg	Liczba badań	N _i /N _k	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
BRV 20-150	1	359/121	1,54 [0,66; 3,59]	ns	0,03 [-0,02; 0,08]	ns	na

Rys 35. Wyniki analizy bezpieczeństwa. Zawroty głowy (OR).



Rys 36. Wyniki analizy bezpieczeństwa. Zawroty głowy (RD).



6.5.2 Zawroty głowy z uczuciem wirowania

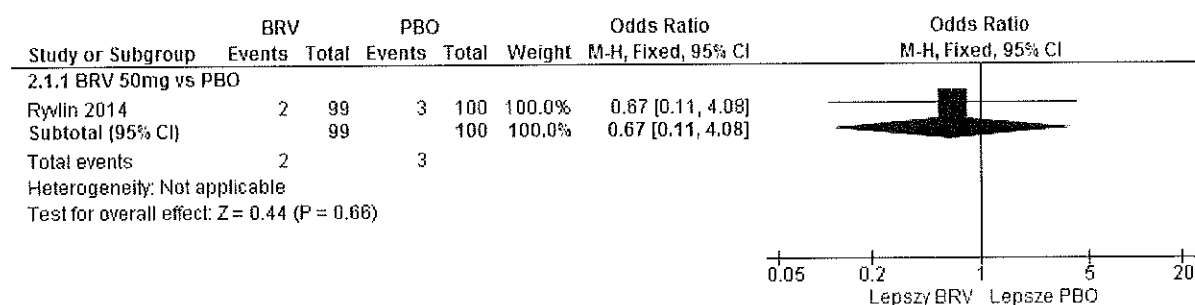
BRV 50 vs PBO

W grupie chorych przyjmujących brywaracetam w dawce 50 mg/d częstość występowania zawrotów głowy z uczuciem wirowania była porównywalna do obserwowanej w grupie placebo: OR=0,67 [95%CI: 0,11; 4,08], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,05; 0,03], p=ns.

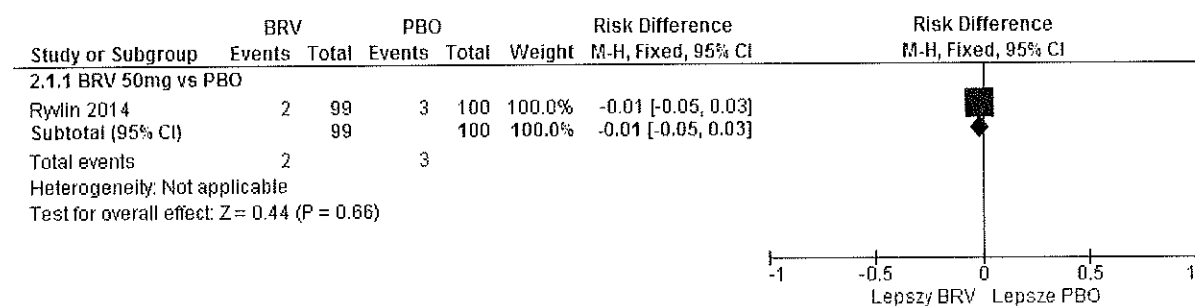
Tab. 55. Wyniki analizy bezpieczeństwa. Zawroty głowy z uczuciem wirowania.

Dawka, mg	Liczba badań	N _i /N _k	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
BRV 50	1	99/100	0,67 [0,11; 4,08]	ns	-0,01 [-0,05; 0,03]	ns	na

Rys 37. Wyniki analizy bezpieczeństwa. Zawroty głowy z uczuciem wirowania (OR).



Rys 38. Wyniki analizy bezpieczeństwa. Zawroty głowy z uczuciem wirowania (RD).



6.5.3 Zmęczenie

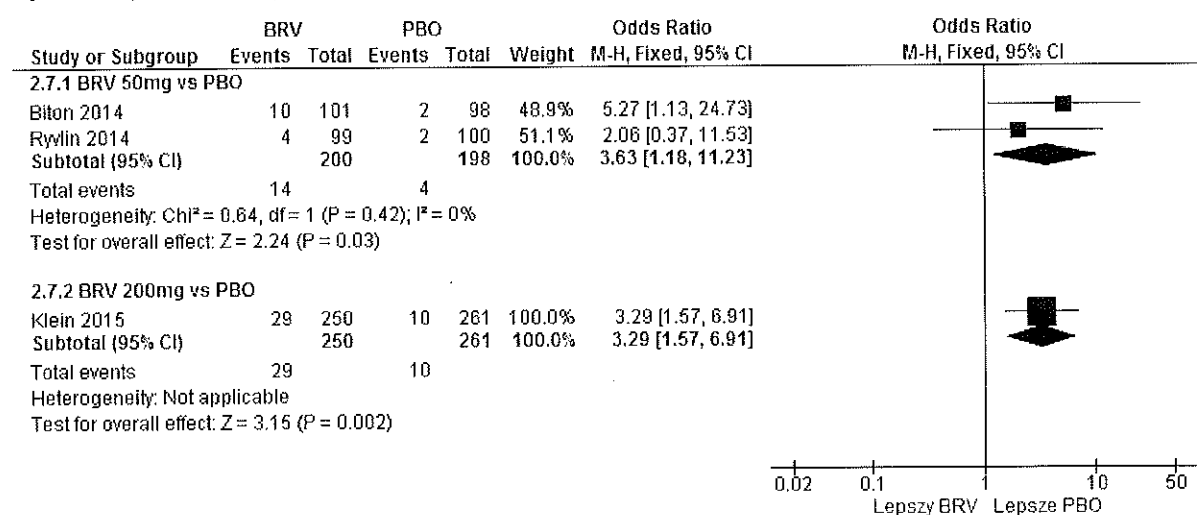
BRV 50, BRV 200 vs PBO

W grupach chorych przyjmujących brywaracetam w obu dawkach (50 mg/d i 200 mg/d) częstości występowania zmęczenia były istotnie statystycznie większe niż w grupie placebo zarówno dla parametru względnego jak i bezwzględnego. Odpowiednio dla BRV 50: OR=3,63 [95%CI: 1,18; 11,23], p=0,03; RD=0,05 [95%CI: 0,01; 0,09], p=0,02; NNH_{12 tyg.}=20 [11; 106] oraz dla BRV 200: OR=3,29 [95%CI: 1,57; 6,91], p=0,002; RD=0,08 [95%CI: 0,03; 0,12], p=0,0009; NNH_{12 tyg.}=12 [8; 31].

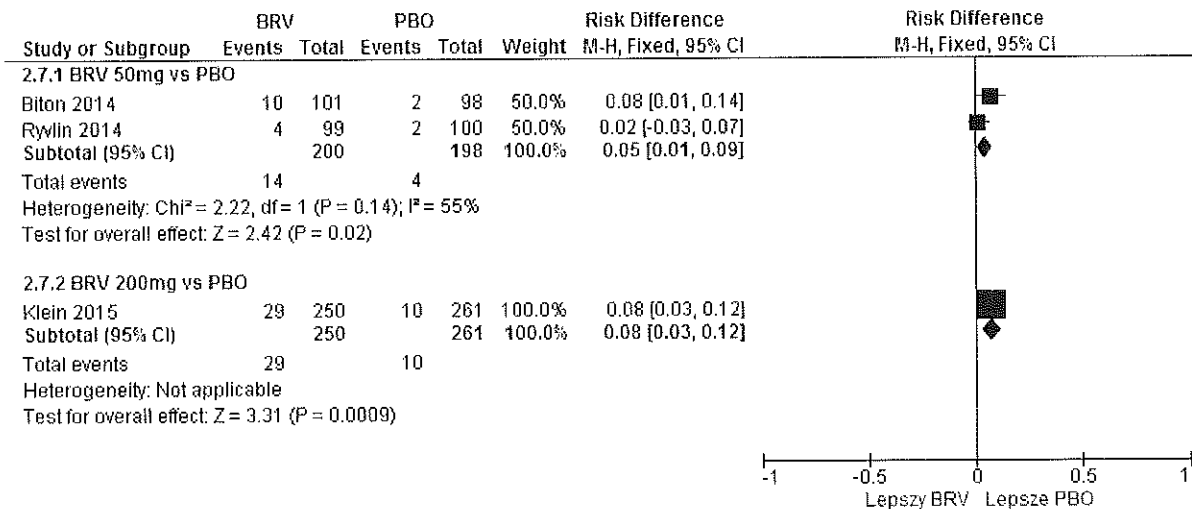
Tab. 56. Wyniki analizy bezpieczeństwa. Zmęczenie.

Dawka, mg	Liczba badań	N _i /N _k	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
BRV 50	2	200/198	3,63 [1,18; 11,23]	0,03	0,05 [0,01; 0,09]	0,02	20 [11; 106]
BRV 200	1	250/261	3,29 [1,57; 6,91]	0,002	0,08 [0,03; 0,12]	0,0009	12 [8; 31]

Rys 39. Wyniki analizy bezpieczeństwa. Zmęczenie (OR).



Rys 40. Wyniki analizy bezpieczeństwa. Zmęczenie (RD).



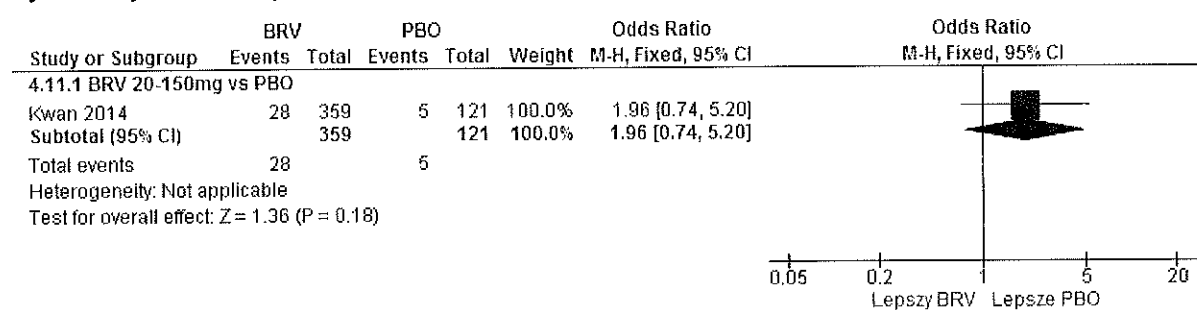
BRV 20-150 vs PBO

W grupach chorych przyjmujących brywaracetam w elastycznej dawce (20-150 mg/d) częstości występowania zmęczenia były zbliżone do grupy placebo zarówno dla parametru względnego jak i bezwzględnego: OR=1,96 [95%CI: 0,74; 5,20], p=ns; RD=0,04 [95%CI: -0,01; 0,08], p=ns.

Tab. 57. Wyniki analizy bezpieczeństwa. Zmęczenie.

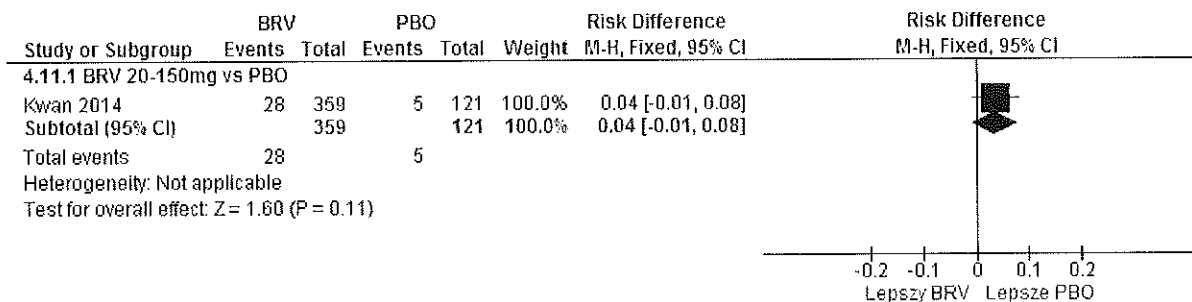
Dawka, mg	Liczba badań	N _i /N _k	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
BRV 20-150	1	359/121	1,96 [0,74; 5,20]	ns	0,04 [-0,01; 0,08]	ns	na

Rys 41. Wyniki analizy bezpieczeństwa. Zmęczenie (OR).



Brywaracetam (Briviact®) w terapii wspomagającej w leczeniu napadów częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży w wieku od 16 lat z padaczką, z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej – analiza kliniczna

Rys 42. Wyniki analizy bezpieczeństwa. Zmęczenie (RD).



6.5.4 Ból głowy

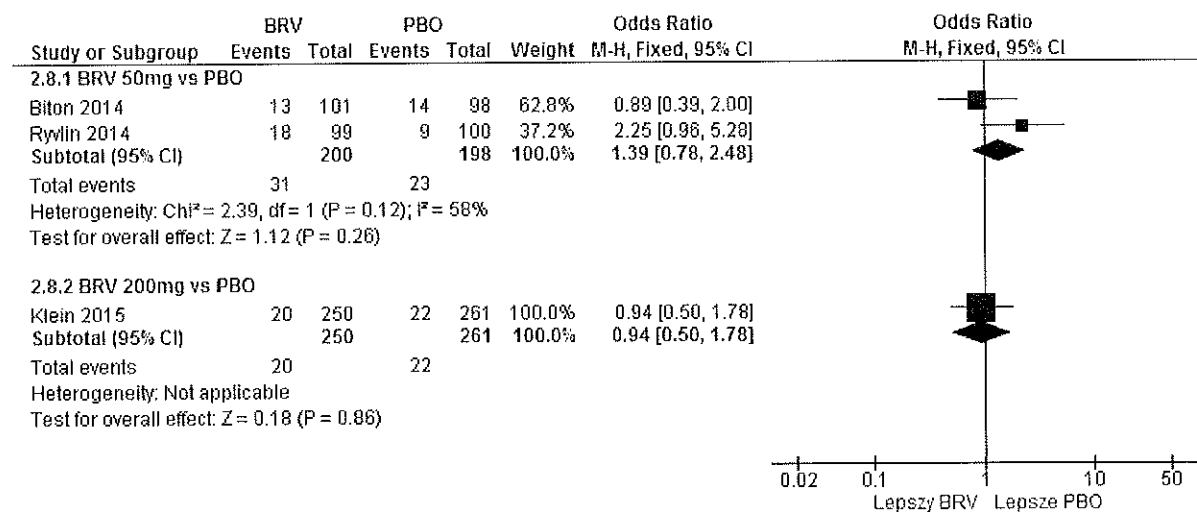
BRV 50, BRV 200 vs PBO

W grupie chorych przyjmujących brywaracetam w dawce 50 mg/d i 200 mg/d częstość występowania bólu głowy była porównywalna do obserwowanej w grupie placebo zarówno dla parametru względnego jak i bezwzględnego. Odpowiednio BRV 50: OR=1,39 [95%: 0,78; 2,48], p=ns; RD=0,04 [95%CI: -0,03; 0,11]; BRV 200: OR=0,94 [95%: 0,50; 1,78], p=ns; RD=-0,004 [95%CI: -0,05; 0,04], p=ns.

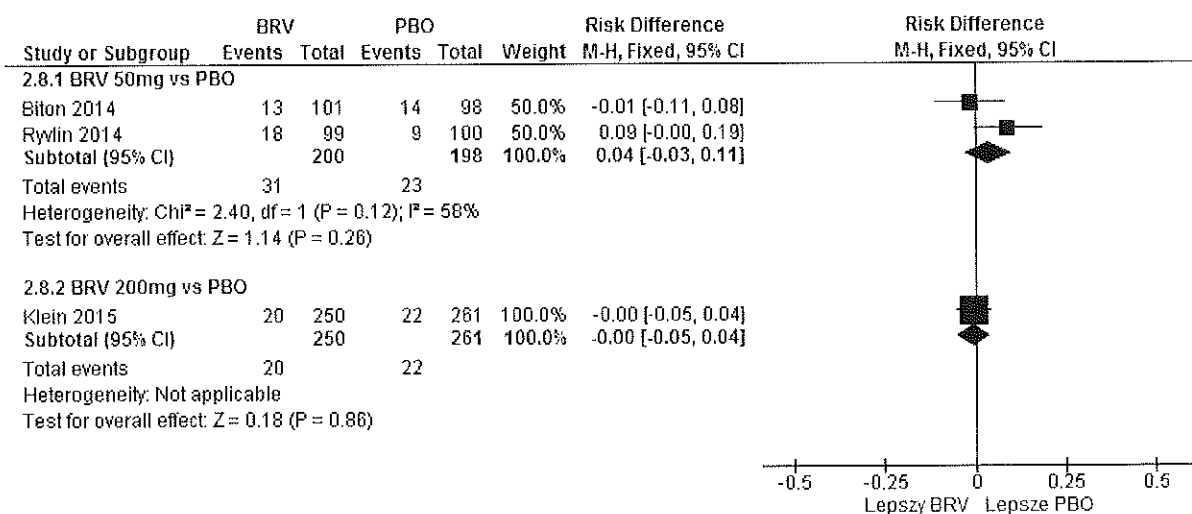
Tab. 58. Wyniki analizy bezpieczeństwa. Ból głowy.

Dawka, mg	Liczba badań	N _i /N _k	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
BRV 50	2	200/198	1,39 [0,78; 2,48]	ns	0,04 [-0,03; 0,11]	ns	na
BRV 200	1	250/261	0,94 [0,50; 1,78]	ns	-0,004 [-0,05; 0,04]	ns	na

Rys 43. Wyniki analizy bezpieczeństwa. Ból głowy (OR).



Rys 44. Wyniki analizy bezpieczeństwa. Ból głowy (RD).



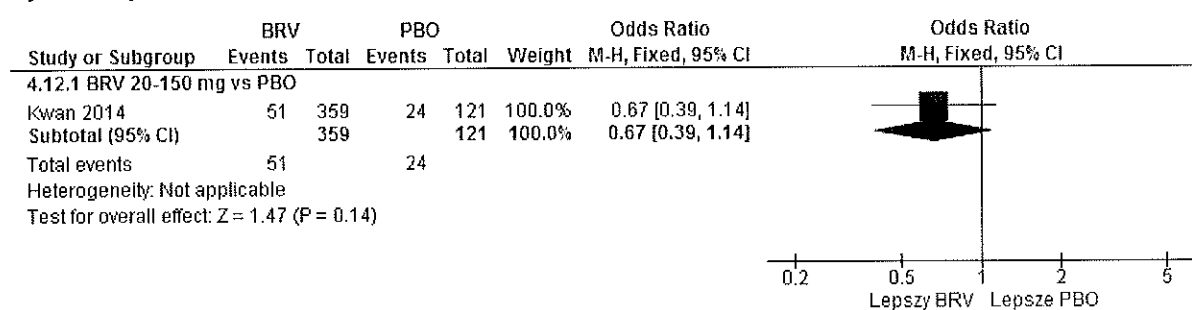
BRV 20-150 vs PBO

W grupie chorych przyjmujących brywaracetam w dawce 20-150 mg/d częstość występowania bólu głowy była porównywalna do obserwowanej w grupie placebo zarówno dla parametru względnego jak i bezwzględnego. OR=0,67 [95%CI: 0,39; 1,14], p=ns; RD=-0,06 [-0,14; 0,02], p=ns.

Tab. 59. Wyniki analizy bezpieczeństwa. Ból głowy.

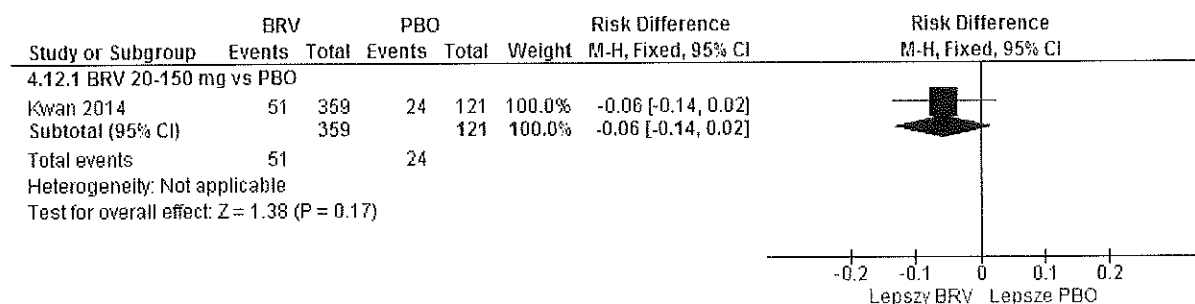
Dawka, mg	Liczba badań	N _i /N _k	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
BRV 20-150	1	359/121	0,67 [0,39; 1,14]	ns	-0,06 [-0,14; 0,02]	ns	na

Rys 45. Wyniki analizy bezpieczeństwa. Ból głowy (OR).



Brywaracetam (Briviact®) w terapii wspomagającej w leczeniu napadów częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży w wieku od 16 lat z padaczką, z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej – analiza kliniczna

Rys 46. Wyniki analizy bezpieczeństwa. Ból głowy (RD).



6.5.5 Senność

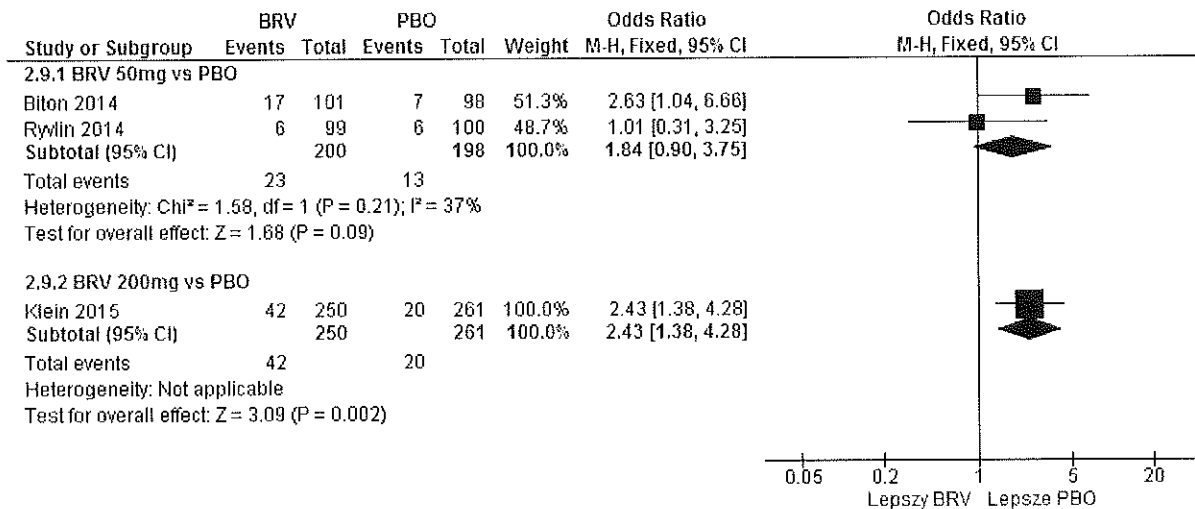
BRV 50, BRV 200 vs PBO

W grupie chorych przyjmujących brywaracetam w dawce 50 mg/d częstość występowania senności była porównywalna do obserwowanej w grupie placebo zarówno dla parametru względnego jak i bezwzględnego: OR=1,84 [95%CI: 0,90; 3,75], p=0,09; RD=0,05 [95%CI: -0,01; 0,10], p=0,08. Natomiast w grupie chorych przyjmujących brywaracetam w dawce 200 mg/d częstość występowania tego samego punktu końcowego była statystycznie istotnie większa niż w grupie chorych przyjmujących placebo: OR=2,43 [95%CI: 1,38; 4,28], p=0,002; RD=0,09 [95%CI: 0,03; 0,15], p=0,002; NNH_{12 tyg.}=10 [6; 28].

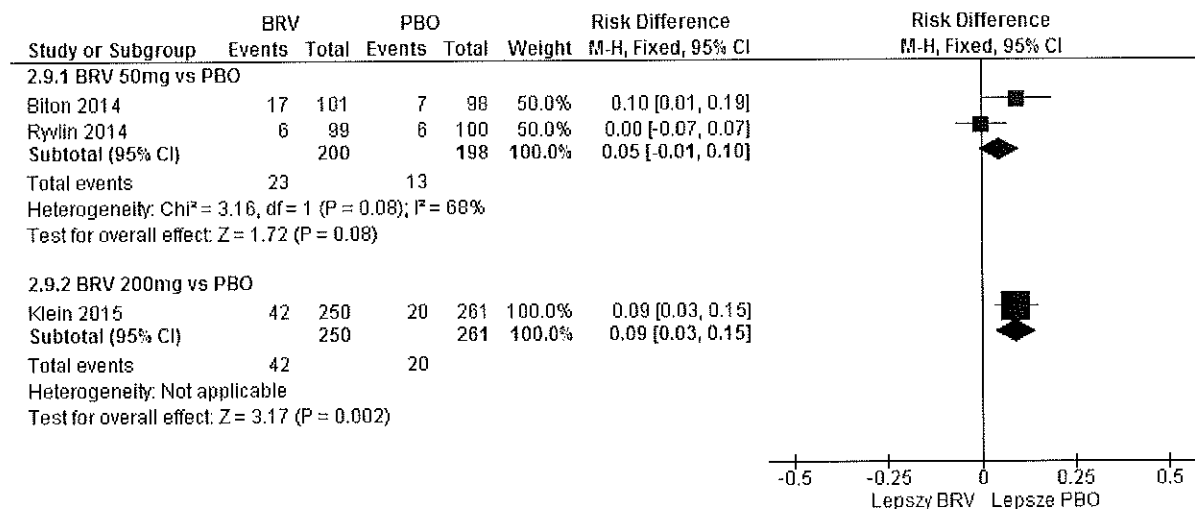
Tab. 60. Wyniki analizy bezpieczeństwa. Senność.

Dawka, mg	Liczba badań	N _i /N _k	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
BRV 50	2	200/198	1,84 [0,90; 3,75]	0,09	0,05 [-0,01; 0,10]	0,08	na
BRV 200	1	250/261	2,43 [1,38; 4,28]	0,002	0,09 [0,03; 0,15]	0,002	10 [6; 28]

Rys 47. Wyniki analizy bezpieczeństwa. Senność (OR).



Rys 48. Wyniki analizy bezpieczeństwa. Senność (RD).



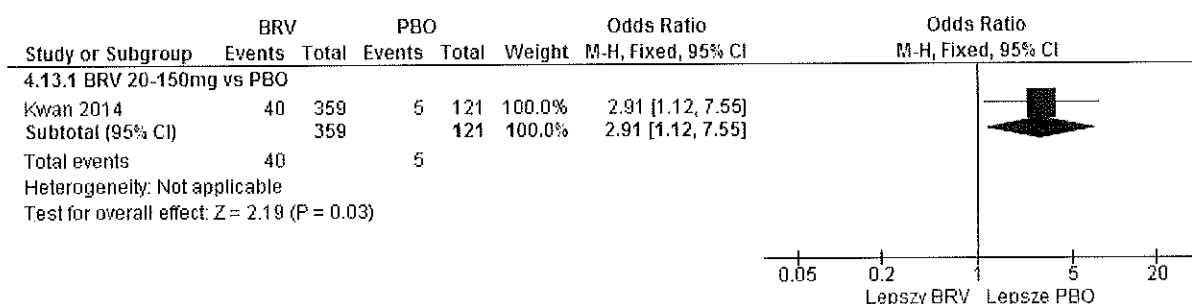
BRV 20-150 vs PBO

W grupie chorych przyjmujących brywaracetam w dawce 20-150 mg/d częstość występowania senności była istotnie statystycznie większa niż w grupie placebo zarówno dla parametru względnego jak i bezwzględnego: OR=2,91 [95%CI: 1,12; 7,55], p=0,03; RD=0,07 [95%CI: 0,02; 0,12], p=0,004; NNH_{16 tyg.} =14 [8; 45].

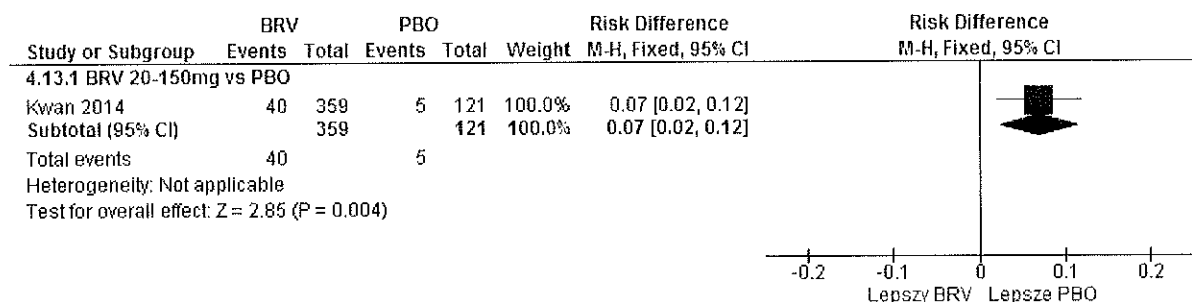
Tab. 61. Wyniki analizy bezpieczeństwa. Senność.

Dawka, mg	Liczba badań	N _i /N _k	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
BRV 20-150	1	359/121	2,91 [1,12; 7,55]	0,03	0,07 [0,02; 0,12]	0,004	14 [8; 45]

Rys 49. Wyniki analizy bezpieczeństwa. Senność (OR).



Rys 50. Wyniki analizy bezpieczeństwa. Senność (RD).



6.5.6 Zapalenie nosogardła

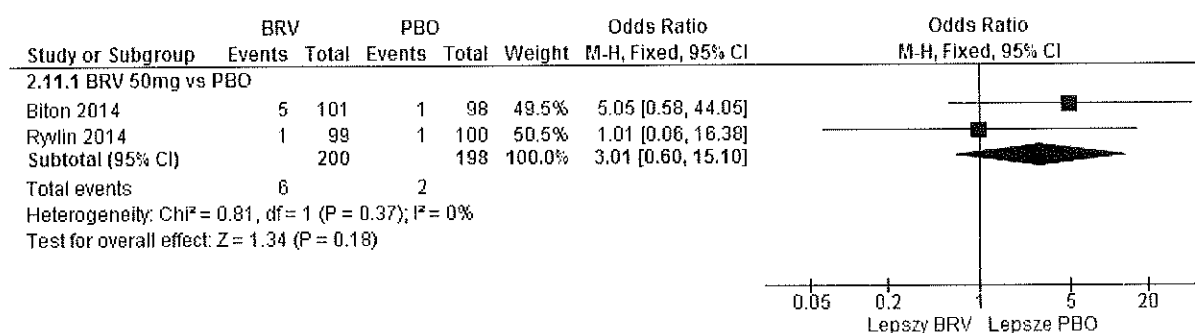
BRV 50 vs PBO

W grupie chorych przyjmujących brywaracetam w dawce 50 mg/d częstość występowania zapalenia nosogardła była porównywalna do obserwowanej w grupie placebo zarówno dla parametru względnego jak i bezwzględnego. OR=3,01 [95%CI: 0,60; 15,10], p=ns; RD=0,02 [95%CI: -0,01; 0,05], p=ns.

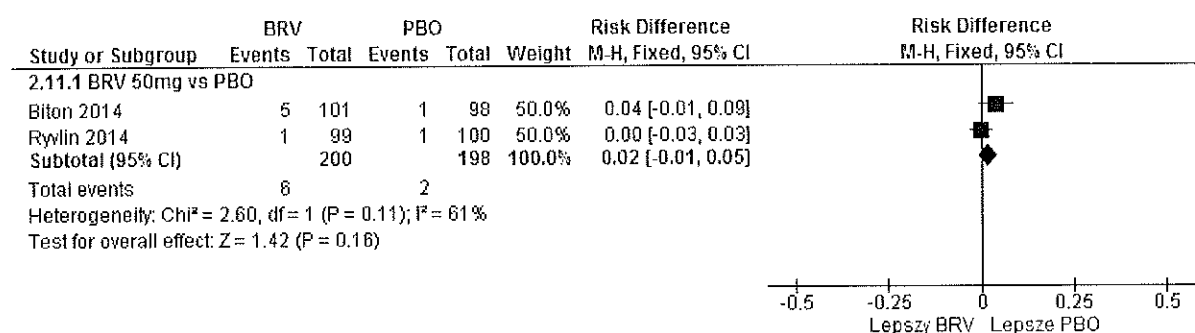
Tab. 62. Wyniki analizy bezpieczeństwa. Zapalenie nosogardła.

Dawka, mg	Liczba badań	N _i /N _k	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
BRV 50	2	200/198	3,01 [0,60; 15,10]	ns	0,02 [-0,01; 0,05]	ns	na

Rys 51. Wyniki analizy bezpieczeństwa. Zapalenie nosogardła (OR).



Rys 52. Wyniki analizy bezpieczeństwa. Zapalenie nosogardła (RD).



BRV 20-150 vs PBO

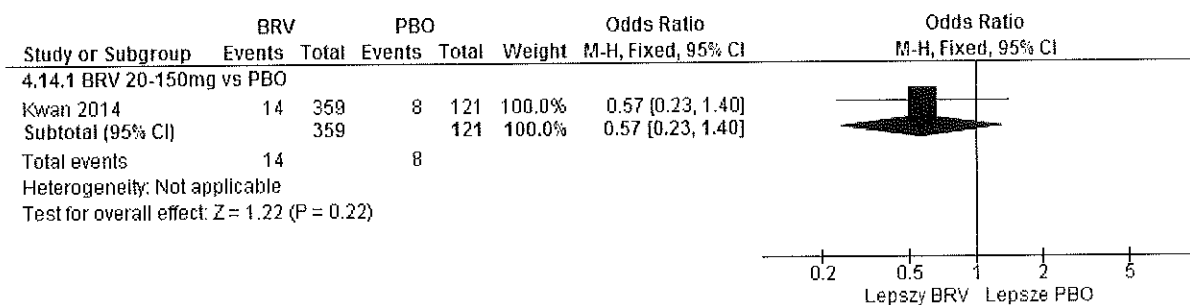
W grupie chorych przyjmujących brywaracetam w dawce 20-150 mg/d częstość występowania zapalenia nosogardła była porównywalna do obserwowanej w grupie placebo zarówno dla parametru względnego jak i bezwzględnego. OR=0,57 [95%CI: 0,23; 1,40], p=ns; RD=-0,03 [95%CI: -0,08; 0,02], p=ns.

Brywaracetam (Briviact®) w terapii wspomagającej w leczeniu napadów częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży w wieku od 16 lat z padaczką, z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej – analiza kliniczna

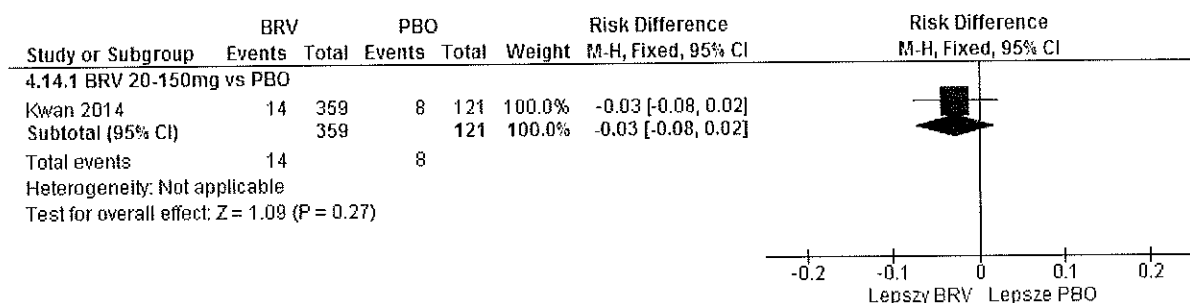
Tab. 63. Wyniki analizy bezpieczeństwa. Zapalenie nosogardła.

Dawka, mg	Liczba badań	N _i /N _k	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
BRV 50	1	359/121	0,57 [0,23; 1,40]	ns	-0,03 [-0,08; 0,02]	ns	na

Rys 53. Wyniki analizy bezpieczeństwa. Zapalenie nosogardła (OR).



Rys 54. Wyniki analizy bezpieczeństwa. Zapalenie nosogardła (RD).



6.5.7 Nudności

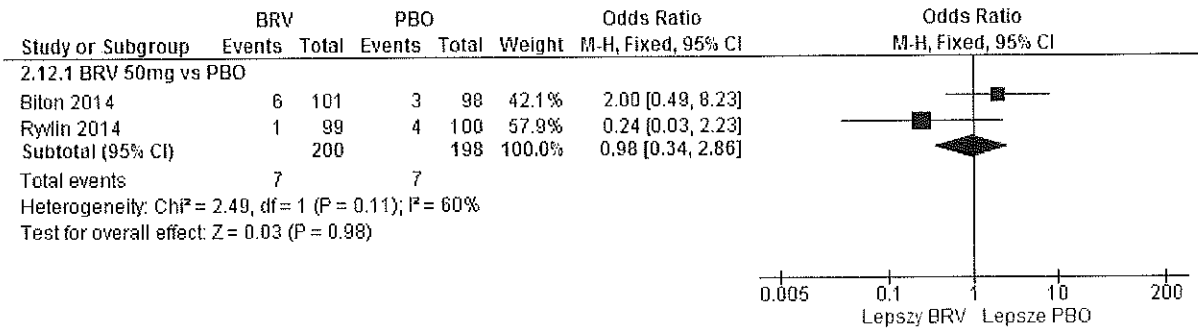
BRV 50 vs PBO

W grupie chorych przyjmujących brywaracetam w dawce 50 mg/d częstość występowania nudności była zbliżona do obserwowanej w grupie placebo zarówno dla parametru względnego jak i bezwzględnego. OR= 0,98 [95%CI: 0,34; 2,86], p=ns; RD=-0,00 [95%CI: -0,04; 0,04], p=ns.

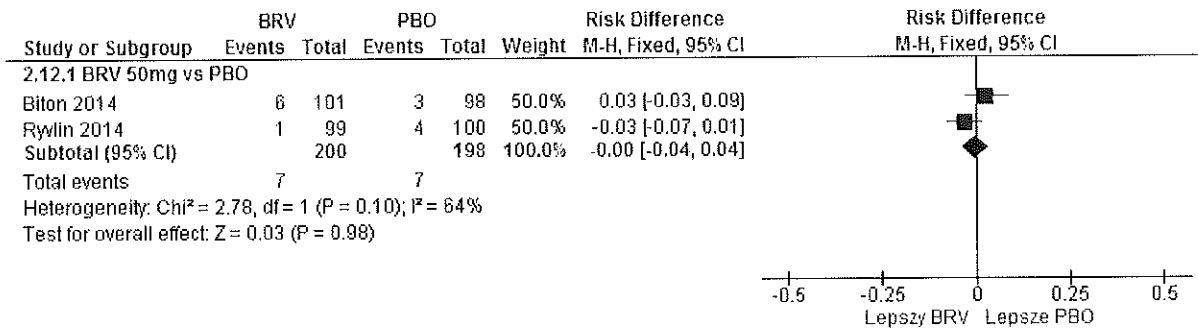
Tab. 64. Wyniki metaanalizy. Nudności.

Dawka, mg	Liczba badań	N _i /N _k	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
BRV 50	2	200/198	0,98 [0,34; 2,86]	ns	-0,00 [-0,04; 0,04]	ns	na

Rys 55. Wyniki metaanalizy. Nudności (OR).



Rys 56. Wyniki metaanalizy. Nudności (RD).



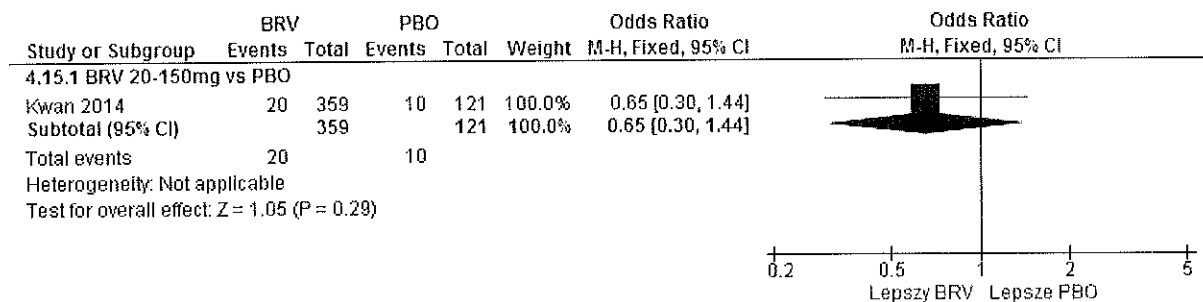
BRV 20-150 vs PBO

W grupie chorych przyjmujących brywaracetam w dawce 20-150 mg/d częstość występowania nudności była zbliżona do obserwowanej w grupie placebo zarówno dla parametru względnego jak i bezwzględnego. OR=0,65 [95%CI: 0,30; 1,44], p=ns; RD=-0,03 [95%CI: -0,08; 0,03], p=ns.

Tab. 65. Wyniki metaanalizy. Nudności.

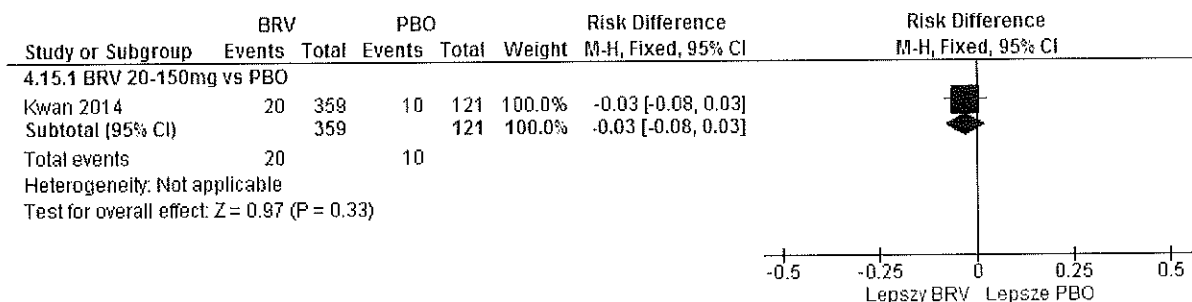
Dawka, mg	Liczba badań	N _i /N _t	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
BRV 20-150	1	359/121	0,65 [0,30; 1,44]	ns	-0,03 [-0,08; 0,03]	ns	na

Rys 57. Wyniki metaanalizy. Nudności (OR).



Brywaracetam (Briviact®) w terapii wspomagającej w leczeniu napadów częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży w wieku od 16 lat z padaczką, z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej – analiza kliniczna

Rys 58. Wyniki metaanalizy. Nudności (RD).



6.5.8 Zakażenia górnych dróg oddechowych

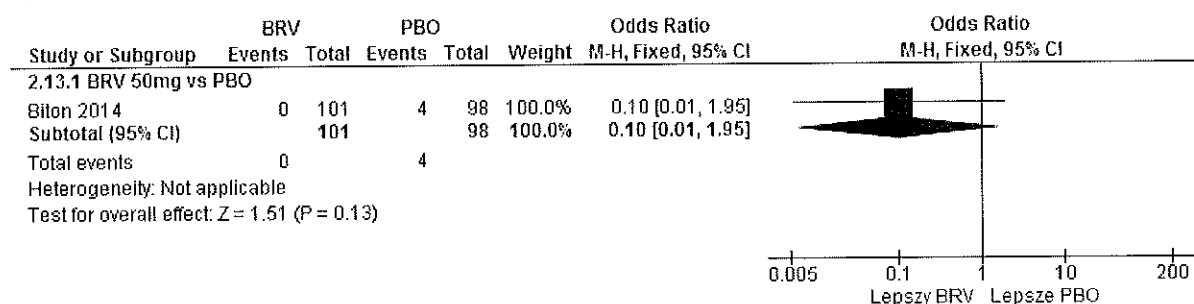
BRV 50 vs PBO

W grupie chorych przyjmujących brywaracetam w dawce 50 mg/d i 200 mg/d częstość występowania zakażenia górnych dróg oddechowych była zbliżona do obserwowanej w grupie placebo zarówno dla parametru względnego jak i bezwzględnego. OR=0,10 [95%CI: 0,01; 1,95], p=ns; RD=-0,04 [95%CI: -0,08; 0,00], p=ns.

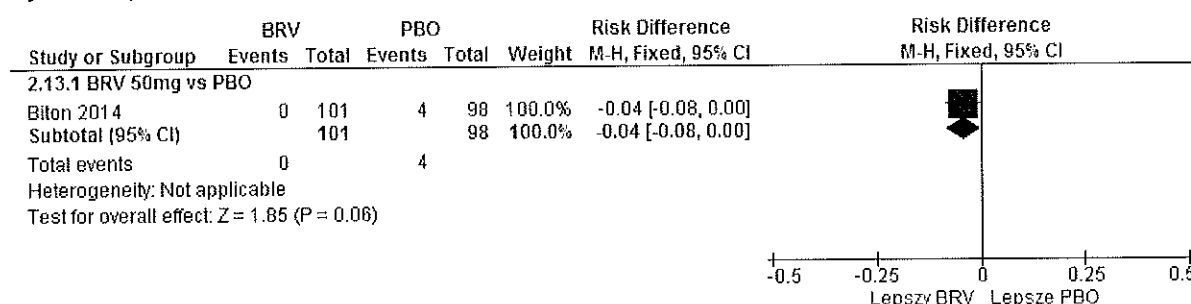
Tab. 66. Wyniki metaanalizy. Zakażenia górnych dróg oddechowych.

Dawka, mg	Liczba badań	N _i /N _k	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
BRV 50	1	101/98	0,10 [0,01; 1,95]	ns	-0,04 [-0,08; 0,00]	ns	na

Rys 59. Wyniki metaanalizy. Zakażenia górnych dróg oddechowych (OR).



Rys 60. Wyniki metaanalizy. Zakażenia górnych dróg oddechowych (RD).



6.5.9 Wymioty

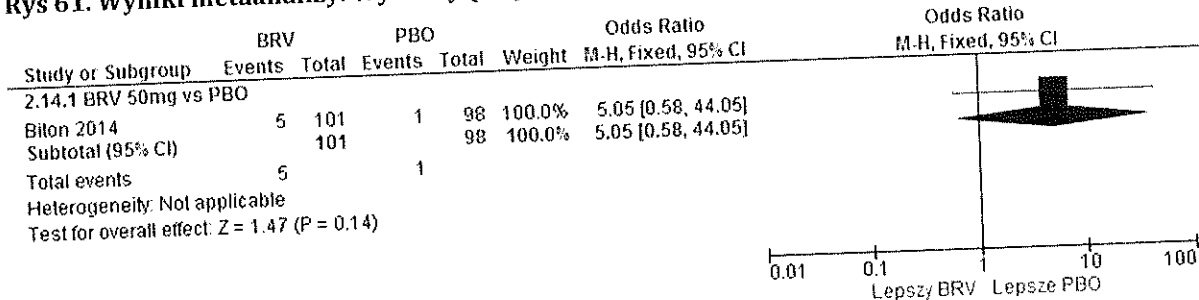
BRV 50 vs PBO

W grupie chorych przyjmujących brywaracetam w dawce 50 mg/d i 200 mg/d częstość występowania wymiotów była zbliżona do obserwowanej w grupie placebo zarówno dla parametru względnego jak i bezwzględnego. OR=5,05 [95%CI: 0,58; 44,05], p=ns; RD=0,04 [95%CI: -0,01; 0,09], p=ns.

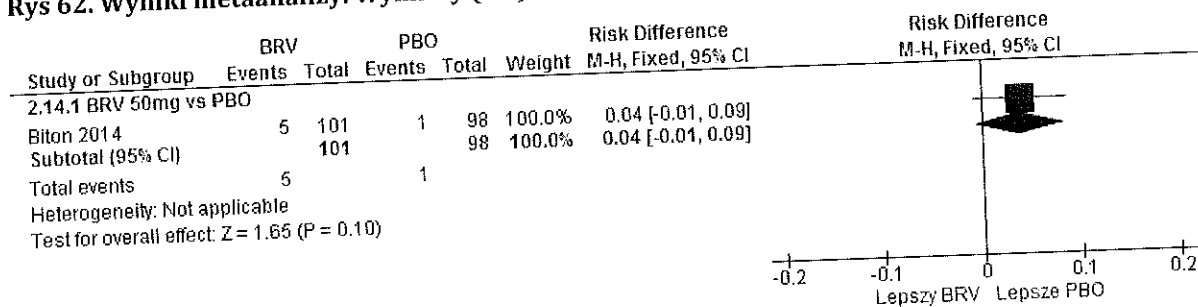
Tab. 67. Wyniki metaanalizy. Wymioty

Dawka, mg	Liczba badań	N _i /N _k	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
BRV 50	1	101/98	5,05 [0,58; 44,05]	ns	0,04 [-0,01; 0,09]	ns	na

Rys 61. Wyniki metaanalizy. Wymioty (OR).



Rys 62. Wyniki metaanalizy. Wymioty (RD).



6.6 BRV vs LAK – porównanie pośrednie

W porównaniu pośrednim analizowano najmniejsze oraz największe zgodne z Charakterystykami Produktów Leczniczych dawki leków (BRV 50 mg vs LAK 200 mg oraz BRV 200 mg vs LAK 400 mg), zgodnie z metodyką zastosowaną w badaniu Brigo 2016 (rozdział 4.1), a także elastyczne dawkowanie brywaracetamu z najmniejszą i największą dawką lakozamidu (BRV 20-150 mg vs LAK 200 mg oraz BRV 20-150 mg vs LAK 400 mg).

6.7 Zdarzenia niepożądane ogółem

BRV 50 vs LAK 200 i BRV 200 vs LAK 400

Wyniki porównania pośredniego wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem, pomiędzy brywaracetamem w dawce 50 mg i lakozamidem w dawce 200 mg (OR=0,95 [95%CI: 0,48; 1,87], p=ns; RD=0,00 [95%CI: -0,16; 0,16], p=ns). W przypadku porównania największych dawek (BRV 200mg vs LAK 400mg) wyniki porównania pośredniego wskazują na istotnie statystycznie mniejszą częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem w grupie brywaracetamu dla parametru względnego oraz na brak istotnych statystycznie różnic dla parametru bezwzględnego (OR=0,61 [95%CI: 0,38; 0,99], p<0,05; RD=-0,08 [95%CI: -0,18; 0,02], p=ns).

Tab. 68. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: BRV 50 mg vs LAK 200 mg. Zdarzenia niepożądane ogółem.

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	n	Interwencja vs Komparator OR [95% CI], p RD [95% CI], p	BRV 50mg vs LAK 200mg OR [95% CI], p RD [95% CI], p
BRV PBO	1	99 100	62 53	1,49 [0,84; 2,62], p=ns 0,10 [-0,04; 0,23], p=ns	
LAK PBO	2	270 260	189 155	1,57 [1,09; 2,27], p=0,01 0,10 [0,02; 0,18], p=0,01	0,95 [0,48; 1,87], p=ns 0,00 [-0,16; 0,16], p=ns

Tab. 69. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: BRV 200 mg vs LAK 400mg. Zdarzenia niepożądane ogółem.

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	n	Interwencja vs Komparator OR [95% CI], p RD [95% CI], p	BRV 200mg vs LAK 400mg OR [95% CI], p RD [95% CI], p
BRV PBO	1	250 261	167 155	1,38 [0,96; 1,97], p=ns 0,07 [-0,01; 0,16], p=ns	
LAK PBO	3	471 364	387 234	2,25 [1,62; 3,12], p<0,00001 0,15 [0,09; 0,21], p<0,00001	0,61 [0,38; 0,99], p<0,05 -0,08 [-0,18; 0,02], p=ns

BRV 20-150 vs LAK 200 i BRV 20-150 vs LAK 400

Wyniki porównania pośredniego wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem, pomiędzy brywaracetamem w dawce 20-150 mg i lakoamidem w dawce 200 mg (OR=0,66 [95%CI: 0,37; 1,16], p=ns; RD=-0,09 [95%CI: -0,22; 0,04], p=ns). W przypadku porównania brywaracetamu 20-150 mg z lakoamidem 400 mg wyniki porównania pośredniego wskazują na istotnie statystycznie mniejszą częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem w grupie brywaracetamu dla parametru względnego i bezwzględnego (OR=0,46 [95%CI: 0,27; 0,79], p<0,05; RD=-0,14 [95%CI: -0,26; -0,02], p<0,05).

Tab. 70. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: BRV 20-150mg vs LAK 200mg. Zdarzenia niepożądane ogółem.

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	n	Interwencja vs Komparator OR [95% CI], p RD [95% CI], p	BRV 20-150 vs LAK 200mg OR [95% CI], p RD [95% CI], p
BRV PBO	1	359 121	237 79	1,03 [0,67; 1,59], p=ns 0,01 [-0,09; 0,11], p=ns	
LAK PBO	2	270 260	189 155	1,57 [1,09; 2,27], p=0,01 0,10 [0,02; 0,18], p=0,01	0,66 [0,37; 1,16], p=ns -0,09 [-0,22; 0,04], p=ns

Tab. 71. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: BRV 20-150 mg vs LAK 400 mg. Zdarzenia niepożądane ogółem.

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	n	Interwencja vs Komparator OR [95% CI], p RD [95% CI], p	BRV 20-150 vs LAK 400mg OR [95% CI], p RD [95% CI], p
BRV PBO	1	359 121	237 79	1,03 [0,67; 1,59], p=ns 0,01 [-0,09; 0,11], p=ns	
LAK PBO	3	471 364	387 234	2,25 [1,62; 3,12], p<0,00001 0,15 [0,09; 0,21], p<0,00001	0,46 [0,27; 0,79], p<0,05 -0,14 [-0,26; -0,02], p<0,05

6.8 Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia

BRV 50 vs LAK 200 i BRV 200 vs LAK 400

Wyniki porównania pośredniego wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia, pomiędzy brywaracetamem w dawce 50 mg i lakoamidem w dawce 200 mg (OR=1,12 [95%CI: 0,33; 3,86], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,06; 0,04], p=ns). W przypadku porównania największych dawek (BRV 200mg vs LAK 400mg) wyniki porównania pośredniego wskazują na istotnie statystycznie mniejszą częstość występowania zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia w grupie brywaracetamu dla parametru bezwzględnego oraz na brak istotnych statystycznie różnic dla parametru względnego (OR=0,46 [95%CI: 0,18; 1,22], p=ns; RD=-0,09 [95%CI: -0,15; -0,03], p<0,05).

Tab. 72. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: BRV 50mg vs LAK 200mg. Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia.

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	n	Interwencja vs Komparator OR [95% CI], p RD [95% CI], p	BRV 50mg vs LAK 200mg OR [95% CI], p RD [95% CI], p
BRV PBO	2	200 198	11 6	1,87 [0,68; 5,15], p=ns 0,02 [-0,01; 0,06], p=ns	
LAK PBO	2	270 260	22 13	1,67 [0,82; 3,40], p=ns 0,03 [-0,01; 0,07], p=ns	1,12 [0,33; 3,86], p=ns -0,01 [-0,06; 0,04], p=ns

Tab. 73. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: BRV 200mg vs LAK 400mg. Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia.

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	n	Interwencja vs Komparator OR [95% CI], p RD [95% CI], p	BRV 200mg vs LAK 400mg OR [95% CI], p RD [95% CI], p
BRV PBO	1	250 261	17 10	1,83 [0,82; 4,08], p=ns 0,03 [-0,01; 0,07], p=ns	
LAK PBO	3	471 364	81 18	3,95 [2,31; 6,76], p<0,00001 0,12 [0,08; 0,16], p<0,00001	0,46 [0,18; 1,22], p=ns -0,09 [-0,15; -0,03], p<0,05

BRV 20-150 vs LAK 200 i BRV 20-150 vs LAK 400

Wyniki porównania pośredniego wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia, pomiędzy brywaracetamem w dawce 20-150 mg i lakoamidem w dawce 200 mg (OR=0,75 [95%CI: 0,23; 2,40], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,08; 0,04], p=ns). W przypadku porównania brywaracetamu 20-150 mg z lakoamidem 400 mg wyniki porównania pośredniego wskazują na istotnie statystycznie mniejszą częstość występowania zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia w grupie brywaracetamu dla parametru względnego i bezwzględnego (OR=0,32 [95%CI: 0,11; 0,92], p<0,05; RD=-0,11 [95%CI: -0,17; -0,05], p<0,05).

Tab. 74. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: BRV 20-150mg vs LAK 200mg. Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia.

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	n	Interwencja vs Komparator OR [95% CI], p RD [95% CI], p	BRV 20-150 vs LAK 200mg OR [95% CI], p RD [95% CI], p
BRV PBO	1	359 121	22 6	1,25 [0,50; 3,16], p=ns 0,01 [-0,03; 0,06], p=ns	
LAK PBO	2	270 260	22 13	1,67 [0,82; 3,40], p=ns 0,03 [-0,01; 0,07], p=ns	0,75 [0,23; 2,40], p=ns -0,02 [-0,08; 0,04], p=ns

Tab. 75. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: BRV 20-150mg vs LAK 400mg. Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia.

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	n	Interwencja vs Komparator OR [95% CI], p RD [95% CI], p	BRV 20-150 vs LAK 400mg OR [95% CI], p RD [95% CI], p
BRV PBO	1	359 121	22 6	1,25 [0,50, 3,16], p=ns 0,01 [-0,03, 0,06], p=ns	
LAK PBO	3	471 364	81 18	3,95 [2,31; 6,76], p<0,00001 0,12 [0,08; 0,16], p<0,00001	0,32 [0,11; 0,92], p<0,05 -0,11 [-0,17; -0,05], p<0,05

6.9 Ciężkie zdarzenia niepożądane

BRV 50 vs LAK 200 i BRV 200 vs LAK 400

Wyniki porównania pośredniego wskazują brak istotnych statystycznie różnic w częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych pomiędzy brywaracetamem w dawce 50 mg i lakoamidem w dawce 200 mg (OR=0,55 [95%CI: 0,15; 2,03], p=ns; RD=-0,03 [95%CI: -0,08; 0,02], p=ns) oraz pomiędzy brywaracetamem 200 mg i lakoamidem 400 mg (OR=0,93 [95%CI: 0,14; 1,45], p=ns; RD=-0,04 [95%CI: -0,08; 0,002], p=ns).

Tab. 76. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: BRV 50mg vs LAK 200mg. Ciężkie zdarzenia niepożądane.

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	n	Interwencja vs Komparator OR [95% CI], p RD [95% CI], p	BRV 50mg vs LAK 200mg OR [95% CI], p RD [95% CI], p
BRV PBO	2	200 198	7 6	1,16 [0,40; 3,39], p=ns 0,01 [-0,03; 0,04], p=ns	
LAK PBO	2	270 260	23 11	2,10 [0,99; 4,39], p=0,05 0,04 [0,001; 0,08], p=0,04	0,55 [0,15; 2,03], p=ns -0,03 [-0,08; 0,02], p=ns

Tab. 77. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: BRV 200mg vs LAK 400mg. Ciężkie zdarzenia niepożądane.

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	n	Interwencja vs Komparator OR [95% CI], p RD [95% CI], p	BRV 200mg vs LAK 400mg OR [95% CI], p RD [95% CI], p
BRV	1	250	8	0,93 [0,35; 2,44], p=ns	X
PBO		261	9	-0,00 [-0,03; 0,03], p=ns	
LAK	3	471	34	2,05 [1,08; 3,90], p=0,03	0,93 [0,14; 1,45], p=ns
PBO		364	14	0,04 [0,01; 0,07], p=0,04	-0,04 [-0,08; 0,002], p=ns

BRV 20-150 vs LAK 200 i BRV 20-150 vs LAK 400

Wyniki porównania pośredniego wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych, pomiędzy brywaracetamem w dawce 20-150 mg i lakoamidem w dawce 200 mg (OR=0,33 [95%CI: 0,11; 1,00], p=ns; RD=-0,06 [95%CI: -0,12; 0,004], p=ns). W przypadku porównania brywaracetamu 20-150 mg z lakoamidem 400 mg wyniki porównania pośredniego wskazują na istotnie statystycznie mniejszą częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w grupie brywaracetamu dla parametru względnego i bezwzględnego (OR=0,93 [95%CI: 0,12; 0,96], p<0,05; RD=-0,06 [95%CI: -0,12; -0,002], p<0,05).

Tab. 78. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: BRV 20-150mg vs LAK 200mg. Ciężkie zdarzenia niepożądane.

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	n	Interwencja vs Komparator OR [95% CI], p RD [95% CI], p	BRV 20-150mg vs LAK 200mg OR [95% CI], p RD [95% CI], p
BRV	1	359	19	0,70 [0,31; 1,58], p=ns	X
PBO		121	9	-0,02 [-0,07; 0,03], p=ns	
LAK	2	270	23	2,10 [0,99; 4,39], p=0,05	0,33 [0,11; 1,00], p=ns
PBO		260	11	0,04 [0,001; 0,08], p=0,04	-0,06 [-0,12; 0,004], p=ns

Tab. 79. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: BRV 20-150mg vs LAK 400mg. Ciężkie zdarzenia niepożądane.

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	n	Interwencja vs Komparator OR [95% CI], p RD [95% CI], p	BRV 20-150mg vs LAK 400mg OR [95% CI], p RD [95% CI], p
BRV PBO	1	359 121	19 9	0,70 [0,31; 1,58], p=ns -0,02 [-0,07; 0,03], p=ns	
LAK PBO	3	471 364	34 14	2,05 [1,08; 3,90], p=0,03 0,04 [0,01; 0,07], p=0,04	0,93 [0,12; 0,96], p<0,05 -0,06 [-0,12; -0,002], p<0,05

6.10 Pozostałe zdarzenia niepożądane

6.10.1 Zawroty głowy z zaburzeniami równowagi

BRV 50 vs LAK 200 i BRV 200 vs LAK 400

Wyniki porównania pośredniego wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w częstości występowania zawrotów głowy z zaburzeniami równowagi pomiędzy brywaracetamem w dawce 50 mg i lakoamidem w dawce 200 mg (OR=0,67 [95%CI: 0,27; 1,67], p=ns; RD=-0,05 [95%CI: -0,12; 0,02], p=ns) oraz pomiędzy brywaracetamem 200 mg i lakoamidem 400 mg dla parametru względnego. Dla parametru bezwzględnego wyniki porównania pośredniego wskazują na istotnie statystycznie mniejszą częstość występowania zawrotów głowy z zaburzeniami równowagi na korzyść brywaracetamu: OR=0,74 [0,33; 1,62], p=ns; RD=-0,10 [95%CI: -0,17; -0,03], p<0,05).

Tab. 80. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: BRV 50mg vs LAK 200mg. Zawroty głowy z zaburzeniami równowagi.

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	n	Interwencja vs Komparator OR [95% CI], p RD [95% CI], p	BRV 50mg vs LAK 200mg OR [95% CI], p RD [95% CI], p
BRV PBO	2	200 198	23 14	1,71 [0,85; 3,43], p=ns 0,04 [-0,01; 0,10], p=ns	
LAK PBO	2	270 260	43 18	2,54 [1,41; 4,55], p=0,002 0,09 [0,04; 0,14], p=0,001	0,67 [0,27; 1,67], p=ns -0,05 [-0,12; 0,02], p=ns

Tab. 81. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: BRV 200mg vs LAK 400mg. Zawroty głowy z zaburzeniami równowagi.

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	n	Interwencja vs Komparator OR [95% CI], p RD [95% CI], p	BRV 200mg vs LAK 400mg OR [95% CI], p RD [95% CI], p
BRV PBO	1	250 261	36 13	3,21 [1,66; 6,21], p=0,0005 0,09 [0,04; 0,15], p=0,0003	
LAK PBO	3	471 364	139 29	4,36 [2,82; 6,73], p<0,00001 0,19 [0,14; 0,24], p<0,00001	0,74 [0,33; 1,62], p=ns -0,10 [-0,17; -0,03], p<0,05

BRV 20-150 vs LAK 200 i BRV 20-150 vs LAK 400

Wyniki porównania pośredniego wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w częstości występowania zawrotów głowy z zaburzeniami równowagi pomiędzy brywaracetamem w dawce 20-150 mg i lakoamidem w dawce 200 mg (OR=0,61 [95%CI: 0,22; 1,70], p=ns; RD=-0,06 [95%CI: -0,13; 0,01], p=ns). Wyniki porównania pośredniego w przypadku porównania brywaracetamu 20-150 mg z lakoamidem w dawce 400 mg wskazują na istotnie statystyczną mniejszą częstość występowania zawrotów głowy z zaburzeniami równowagi (OR=0,35 [95%CI: 0,14; 0,92], p<0,05; RD=-0,16 [95%CI: -0,23; -0,09], p<0,05).

Tab. 82. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: BRV 20-150mg vs LAK 200mg. Zawroty głowy z zaburzeniami równowagi.

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	n	Interwencja vs Komparator OR [95% CI], p RD [95% CI], p	BRV 20-150mg vs LAK 200mg OR [95% CI], p RD [95% CI], p
BRV PBO	1	359 121	31 7	1,54 [0,66; 3,59], p=ns 0,03 [-0,02; 0,08], p=ns	
LAK PBO	2	270 260	43 18	2,54 [1,41; 4,55], p=0,002 0,09 [0,04; 0,14], p=0,001	0,61 [0,22; 1,70], p=ns -0,06 [-0,13; 0,01], p=ns

Tab. 83. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: BRV 20-150mg vs LAK 400mg. Zawroty głowy z zaburzeniami równowagi.

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	n	Interwencja vs Komparator OR [95% CI], p RD [95% CI], p	BRV 20-150mg vs LAK 400mg OR [95% CI], p RD [95% CI], p
BRV PBO	1	359 121	31 7	1,54 [0,66; 3,59], p=ns 0,03 [-0,02; 0,08], p=ns	
LAK PBO	3	471 364	139 29	4,36 [2,82; 6,73], p<0,00001 0,19 [0,14; 0,24], p<0,00001	0,35 [0,14; 0,92], p<0,05 -0,16 [-0,23; -0,09], p<0,05

6.10.2 Zawroty głowy z uczuciem wirowania

BRV 50 vs LAK 200

Wyniki porównania pośredniego wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w częstości występowania zawrotów głowy z uczuciem wirowania pomiędzy brywaracetamem w dawce 50 mg i lakoamidem w dawce 200 mg dla parametru względnego. Dla parametru bezwzględnego wyniki porównania pośredniego wskazują na istotnie statystycznie mniejszą częstość występowania zawrotów głowy z uczuciem wirowania na korzyść brywaracetamu. OR=0,17 [95%CI: 0,02; 1,60], p=ns; RD=-0,06 [95%CI: -0,12; 0,003], p<0,05).

Tab. 84. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: BRV 50mg vs LAK 200mg. Zawroty głowy z uczuciem wirowania.

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	n	Interwencja vs Komparator OR [95% CI], p RD [95% CI], p	BRV 50mg vs LAK 200mg OR [95% CI], p RD [95% CI], p
BRV PBO	1	99 100	2 3	0,67 [0,11; 4,08], p=ns -0,01 [-0,05; 0,03], p=ns	
LAK PBO	1	163 163	11 3	3,86 [1,06; 14,10], p=0,04 0,05 [0,01; 0,09], p=0,03	0,17 [0,02; 1,60], p=ns -0,06 [-0,12; -0,003], p<0,05

6.10.3 Zmęczenie

BRV 50 vs LAK 200 i BRV 200 vs LAK 400

Wyniki porównania pośredniego wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w częstości występowania zmęczenia pomiędzy brywaracetamem w dawce 50 mg i lakoamidem w dawce 200 mg (OR=2,15 [95%CI: 0,55; 8,38], p=ns; RD=0,02 [95%CI: -0,04; 0,08],

p=ns) oraz pomiędzy brywaracetamem 200 mg i lakoamidem 400 mg OR=1,57 [95%CI: 0,55; 4,47], p=ns], RD=0,04 [95%CI: -0,02; 0,10], p=ns).

Tab. 85. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: BRV 50mg vs LAK 200mg. Zmęczenie.

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	n	Interwencja vs Komparator OR [95% CI], p RD [95% CI], p	BRV 50mg vs LAK 200mg OR [95% CI], p RD [95% CI], p
BRV PBO	2	200 198	14 4	3,63 [1,18; 11,23], p=0,03 0,05 [0,01; 0,09], p=0,02	
LAK PBO	2	270 260	19 11	1,69 [0,79; 3,64], p=ns 0,03 [-0,01; 0,07], p=ns	2,15 [0,55; 8,38], p=ns 0,02 [-0,04; 0,08], p=ns

Tab. 86. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: BRV 200mg vs LAK 400mg. Zmęczenie.

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	n	Interwencja vs Komparator OR [95% CI], p RD [95% CI], p	BRV 200mg vs LAK 400mg OR [95% CI], p RD [95% CI], p
BRV PBO	1	250 261	29 10	3,29 [1,57; 6,91], p=0,002 0,08 [0,03; 0,12], p=0,0009	
LAK PBO	2	267 260	23 11	2,10 [0,99; 4,42], p=0,05 0,04 [0,001; 0,08], p=0,04	1,57 [0,55; 4,47], p=ns 0,04 [-0,02; 0,10], p=ns

BRV 20-150 vs LAK 200 i BRV 20-150 vs LAK 400

Wyniki porównania pośredniego wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w częstości występowania zmęczenia również pomiędzy brywaracetamem w elastycznej dawce 20-150 mg i lakoamidem w dawce 200 mg (OR=1,16 [95%CI: 0,34; 4,002], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,05; 0,07], p=ns) oraz pomiędzy brywaracetamem w dawce 20-150 mg i lakoamidem 400 mg (OR=0,93 [95%CI: 0,27; 3,18], p=ns; RD=0,00 [95%CI: -0,06; 0,06], p=ns).

Tab. 87. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: BRV 20-150mg vs LAK 200mg. Zmęczenie.

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	n	Interwencja vs Komparator OR [95% CI], p RD [95% CI], p	BRV 20-150mg vs LAK 200mg OR [95% CI], p RD [95% CI], p
BRV PBO	1	359 121	28 5	1,96 [0,74, 5,20], p=ns 0,04 [-0,01, 0,08], p=ns	
LAK PBO	2	270 260	19 11	1,69 [0,79; 3,64], p=ns 0,03 [-0,01, 0,07], p=ns	1,16 [0,34; 4,002], p=ns 0,01 [-0,05; 0,07], p=ns

Tab. 88. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: BRV 20-150mg vs LAK 400mg. Zmęczenie.

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	n	Interwencja vs Komparator OR [95% CI], p RD [95% CI], p	BRV 20-150mg vs LAK 400mg OR [95% CI], p RD [95% CI], p
BRV PBO	1	359 121	28 5	1,96 [0,74; 5,20], p=ns 0,04 [-0,01; 0,08], p=ns	
LAK PBO	2	267 260	23 11	2,10 [0,99; 4,42], p=0,05 0,04 [0,001; 0,08], p=0,04	0,93 [0,27; 3,18], p=ns 0,00 [-0,06; 0,06], p=ns

6.10.4 Ból głowy

BRV 50 vs LAK 200 i BRV 200 vs LAK 400

Wyniki porównania pośredniego wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w częstości występowania bólu głowy pomiędzy brywaracetamem w dawce 50 mg i lakoamidem w dawce 200 mg (OR=0,98 [95%CI: 0,43; 2,23], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,08; 0,096], p=ns) oraz pomiędzy brywaracetamem 200 mg i lakoamidem 400 mg (OR=0,60 [95%CI: 0,28; 1,30], p=ns); RD=-0,05 [95%CI: -0,11; 0,01], p=ns).

Tab. 89. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: BRV 50mg vs LAK 200mg. Ból głowy.

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	n	Interwencja vs Komparator OR [95% CI], p RD [95% CI], p	BRV 50mg vs LAK 200mg OR [95% CI], p RD [95% CI], p
BRV PBO	2	200 198	31 23	1,39 [0,78; 2,48], p=ns 0,04 [-0,03; 0,11], p=ns	

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	n	Interwencja vs Komparator OR [95% CI], p RD [95% CI], p	BRV 50mg vs LAK 200mg OR [95% CI], p RD [95% CI], p
LAK	2	270	30	1,42 [0,79; 2,55], p=ns	0,98 [0,43; 2,23], p=ns
PBO		260	21	0,03 [-0,02; 0,08], p=ns	

Tab. 90. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: BRV 200mg vs LAK 400mg. Ból głowy.

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	n	Interwencja vs Komparator OR [95% CI], p RD [95% CI], p	BRV 200mg vs LAK 400mg OR [95% CI], p RD [95% CI], p
BRV	1	250	20	0,94 [0,50; 1,78], p=ns	X
PBO		261	22	-0,00 [-0,05; 0,04], p=ns	
LAK	3	471	65	1,57 [0,99; 2,45], p=0,05	0,60 [0,28; 1,30], p=ns
PBO		364	33	0,05 [0,001; 0,09], p=0,04	-0,05 [-0,11; 0,01], p=ns

BRV 20-150 vs LAK 200 i BRV 20-150 vs LAK 400

Wyniki porównania pośredniego wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w częstości występowania bólu głowy pomiędzy brywaracetamem w elastycznej dawce 20-150 mg a lakoamidem w dawce 200 mg (OR=0,47 [95%CI: 0,21; 1,04], p=ns; RD=-0,09 [95%CI: -0,18; 0,004], p=ns). W przypadku porównania brywaracetamu 20-150 mg z lakoamidem 400 mg wyniki porównania pośredniego wskazują na istotnie statystycznie mniejszą częstość występowania bólu głowy w grupie brywaracetamu dla parametru względnego i bezwzględnego (OR=0,43 [95%CI: 0,21; 0,86], p<0,05; RD=-0,11 [95%CI: -0,20; -0,02], p<0,05).

Tab. 91. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: BRV 20-150mg vs LAK 200mg. Ból głowy.

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	n	Interwencja vs Komparator OR [95% CI], p RD [95% CI], p	BRV 20-150mg vs LAK 200mg OR [95% CI], p RD [95% CI], p
BRV	1	359	51	0,67 [0,39; 1,14], p=ns	X
PBO		121	24	-0,06 [-0,14; 0,02], p=ns	
LAK	2	270	30	1,42 [0,79; 2,55], p=ns	0,47 [0,21; 1,04], p=ns
PBO		260	21	0,03 [-0,02; 0,08], p=ns	-0,09 [-0,18; 0,004], p=ns

Tab. 92. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: BRV 20-150mg vs LAK 400mg. Ból głowy.

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	n	Interwencja vs Komparator OR [95% CI], p RD [95% CI], p	BRV 20-150mg vs LAK 400mg OR [95% CI], p RD [95% CI], p
BRV PBO	1	359 121	51 24	0,67 [0,39, 1,14], p=ns -0,06 [-0,14, 0,02], p=ns	
LAK PBO	3	471 364	65 33	1,57 [0,99; 2,45], p=0,05 0,05 [0,001; 0,09], p=0,04	0,43 [0,21; 0,86], p<0,05 -0,11 [-0,20; -0,02], p<0,05

6.10.5 Senność

BRV 50 vs LAK 200 i BRV 200 vs LAK 400

Wyniki porównania pośredniego wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w częstości występowania senności pomiędzy brywaracetamem w dawce 50 mg i lakoamidem w dawce 200 mg (OR=1,53 [95%CI: 0,53; 4,42], p=ns; RD=0,04 [95%CI: -0,03; 0,11], p=ns) oraz pomiędzy brywaracetamem 200 mg i lakoamidem 400 mg (OR=1,56 [95%CI: 0,70; 3,49], p=ns); RD=0,06 [95%CI: -0,009; 0,13], p=ns).

Tab. 93. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: BRV 50mg vs LAK 200mg. Senność.

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	n	Interwencja vs Komparator OR [95% CI], p RD [95% CI], p	BRV 50mg vs LAK 200mg OR [95% CI], p RD [95% CI], p
BRV PBO	2	200 198	23 13	1,84 [0,90; 3,75], p=ns 0,05 [-0,01; 0,10], p=ns	
LAK PBO	2	270 260	15 12	1,20 [0,55; 2,62], p=ns 0,01 [-0,03; 0,05], p=ns	1,53 [0,53; 4,42], p=ns 0,04 [-0,03; 0,11], p=ns

Tab. 94. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: BRV 200mg vs LAK 400mg. Senność.

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	n	Interwencja vs Komparator OR [95% CI], p RD [95% CI], p	BRV 200mg vs LAK 400mg OR [95% CI], p RD [95% CI], p
BRV PBO	1	250 261	42 20	2,43 [1,38; 4,28], p=0,002 0,09 [0,03; 0,15], p=0,002	

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	n	Interwencja vs Komparator OR [95% CI], p RD [95% CI], p	BRV 200mg vs LAK 400mg OR [95% CI], p RD [95% CI], p
LAK	3	471	40	1,56 [0,88; 2,77], p=ns	1,56 [0,70; 3,49], p=ns 0,06 [-0,009; 0,13], p=ns
PBO		364	19	0,03 [-0,01; 0,06], p=ns	

BRV 20-150 vs LAK 200 i BRV 20-150 vs LAK 400

Wyniki porównania pośredniego wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w częstości występowania senności pomiędzy brywaracetamem w dawce 20-150 mg i lakoza-midem w dawce 200 mg (OR=2,43 [95%CI: 0,71; 8,32], p=ns; RD=0,06 [95%CI: -0,004; 0,12], p=ns) oraz pomiędzy brywaracetamem 20-150 mg i lakoza-midem 400 mg (OR=1,87 [95%CI: 0,61; 5,68], p=ns); RD=0,04 [95%CI: -0,02; 0,10], p=ns).

Tab. 95. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: BRV 20-150mg vs LAK 200mg. Senność.

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	n	Interwencja vs Komparator OR [95% CI], p RD [95% CI], p	BRV 20-150mg vs LAK 200mg OR [95% CI], p RD [95% CI], p
BRV	1	359	40	2,91 [1,12, 7,55], p=0,03	X
PBO		121	5	0,07 [0,02, 0,12], p=0,004	
LAK	2	270	15	1,20 [0,55; 2,62], p=ns	2,43 [0,71; 8,32], p=ns 0,06 [-0,004; 0,12], p=ns
PBO		260	12	0,01 [-0,03; 0,05], p=ns	

Tab. 96. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: BRV 20-150mg vs LAK 400mg. Senność.

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	n	Interwencja vs Komparator OR [95% CI], p RD [95% CI], p	BRV 20-150mg vs LAK 400mg OR [95% CI], p RD [95% CI], p
BRV	1	359	40	2,91 [1,12, 7,55], p=0,03	X
PBO		121	5	0,07 [0,02, 0,12], p=0,004	
LAK	3	471	40	1,56 [0,88; 2,77], p=ns	1,87 [0,61; 5,68], p=ns 0,04 [-0,02; 0,10], p=ns
PBO		364	19	0,03 [-0,01; 0,06], p=ns	

6.10.6 Zapalenie nosogardła

BRV 50 vs LAK 200

Wyniki porównania pośredniego wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w częstości występowania zapalenia nosogardła pomiędzy brywaracetamem w dawce 50 mg i lakoamidem w dawce 200 mg (OR=2,23 [95%CI: 0,32; 15,52], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,04; 0,06], p=ns).

Tab. 97. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: BRV 50mg vs LAK 200mg. Zapalenie nosogardła.

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	n	Interwencja vs Komparator OR [95% CI], p RD [95% CI], p	BRV 50mg vs LAK 200mg OR [95% CI], p RD [95% CI], p
BRV	2	200	6	3,01 [0,60; 15,10], p=ns	X
PBO		198	2	0,02 [-0,01; 0,05], p=ns	
LAK	1	163	8	1,35 [0,46; 3,98], p=ns	2,23 [0,32; 15,52], p=ns
PBO		163	6	0,01 [-0,03; 0,06], p=ns	

BRV 20-150 vs LAK 200

Wyniki porównania pośredniego wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w częstości występowania zapalenia nosogardła pomiędzy brywaracetamem w dawce 20-150 mg i lakoamidem w dawce 200 mg (OR=0,42 [95%CI: 0,10; 1,72], p=ns; RD=-0,04 [95%CI: -0,11; 0,03], p=ns).

Tab. 98. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: BRV 20-150mg vs LAK 200mg. Zapalenie nosogardła.

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	n	Interwencja vs Komparator OR [95% CI], p RD [95% CI], p	BRV 20-150mg vs LAK 200mg OR [95% CI], p RD [95% CI], p
BRV	1	359	14	0,57 [0,23; 1,40], p=ns	X
PBO		121	8	-0,03 [-0,08; 0,02], p=ns	
LAK	1	163	8	1,35 [0,46; 3,98], p=ns	0,42 [0,10; 1,72], p=ns
PBO		163	6	0,01 [-0,03; 0,06], p=ns	

6.10.7 Nudności

BRV 50 vs LAK 200

Wyniki porównania pośredniego wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w częstości występowania nudności pomiędzy brywaracetamem w dawce 50 mg i lakoamidem w dawce 200 mg (OR=0,55 [95%CI: 0,15; 2,05], p=ns; RD=-0,03 [95%CI: -0,09; 0,03], p=ns).

Tab. 99. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: BRV 50mg vs LAK 200mg. Nudności.

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	n	Interwencja vs Komparator OR [95% CI], p RD [95% CI], p	BRV 50mg vs LAK 200mg OR [95% CI], p RD [95% CI], p
BRV	2	200	7	0,98 [0,34; 2,86], p=ns	X
PBO		198	7	-0,00 [-0,04; 0,04], p=ns	
LAK	2	270	20	1,77 [0,83; 3,80], p=ns	0,55 [0,15; 2,05], p=ns
PBO		260	11	0,03 [-0,01; 0,07], p=ns	-0,03 [-0,09; 0,03], p=ns

BRV 20-150 vs LAK 200

Wyniki porównania pośredniego wskazują także na brak istotnych statystycznie różnic w częstości występowania nudności pomiędzy brywaracetamem w elastycznej dawce 20-150 mg i lakoamidem w dawce 200 mg (OR=0,37 [95%CI: 0,12; 1,095], p=ns; RD=-0,06 [95%CI: -0,13; 0,008], p=ns).

Tab. 100. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: BRV 20-150mg vs LAK 200mg. Nudności.

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	n	Interwencja vs Komparator OR [95% CI], p RD [95% CI], p	BRV 20-150mg vs LAK 200mg OR [95% CI], p RD [95% CI], p
BRV	1	359	20	0,65 [0,30; 1,44], p=ns	X
PBO		121	10	-0,03 [-0,08; 0,03], p=ns	
LAK	2	270	20	1,77 [0,83; 3,80], p=ns	0,37 [0,12; 1,095], p=ns
PBO		260	11	0,03 [-0,01; 0,07], p=ns	-0,06 [-0,13; 0,008], p=ns

6.10.8 Zakażenia górnych dróg oddechowych

BRV 50 vs LAK 200

Wyniki porównania pośredniego wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w częstości występowania zakażenia górnych dróg oddechowych pomiędzy brywaracetamem w dawce 50 mg i lakoamidem w dawce 200 mg (OR=0,10 [95%CI: 0,006; 1,62], p=ns; RD=-0,04 [95%CI: -0,14; 0,06], p=ns).

Tab. 101. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: BRV 50mg vs LAK 200mg. Zakażenia górnych dróg oddechowych.

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	n	Interwencja vs Komparator OR [95% CI], p RD [95% CI], p	BRV 50mg vs LAK 200mg OR [95% CI], p RD [95% CI], p
BRV PBO	1	101 98	0 4	0,10 [0,01; 1,95], p=ns -0,04 [-0,08; 0,00], p=ns	
LAK PBO	1	107 97	12 11	0,99 [0,41; 2,35], p=ns -0,00 [-0,09; 0,09], p=ns	0,10 [0,006; 1,62], p=ns -0,04 [-0,14; 0,06], p=ns

6.10.9 Wymioty

BRV 50 vs LAK 200

Wyniki porównania pośredniego wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w częstości występowania wymiotów pomiędzy brywaracetamem w dawce 50 mg i lakoamidem w dawce 200 mg (OR=1,92 [95%CI: 0,18; 20,48], p=ns; RD=0,00 [95%CI: -0,06; 0,06], p=ns).

Tab. 102. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: BRV 50mg vs LAK 200mg. Wymioty.

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	n	Interwencja vs Komparator OR [95% CI], p RD [95% CI], p	BRV 50mg vs LAK 200mg OR [95% CI], p RD [95% CI], p
BRV PBO	1	101 98	5 1	5,05 [0,58; 44,05], p=ns 0,04 [-0,01; 0,09], p=ns	
LAK PBO	2	270 260	16 6	2,63 [1,01; 6,84], p=0,05 0,04 [0,00; 0,07], p=0,04	1,92 [0,18; 20,48], p=ns 0,00 [-0,06; 0,06], p=ns

7 Wyniki badań skuteczności praktycznej

Spośród prac zidentyfikowanych w procesie przeszukiwania poszczególnych baz (PubMed, Embase, The Cochrane Library) eliminowano powtórzenia, a następnie prace oceniano pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem raportu. Zidentyfikowano 2 prace, których pełne teksty oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji i wykluczenia. Diagram wg QUOROM/PRISMA, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań dotyczących efektywności praktycznej przedstawiono w aneksie 15.4.

Listę publikacji włączonych do opracowania przedstawiono w aneksie 15.9.

Ostatecznie do przeglądu badań skuteczności praktycznej brywaracetamu w analizowanej populacji chorych włączono 2 badania, których ogólną charakterystykę przedstawiono w Tab. 103.

Tab. 103. Charakterystyka badań jednoramiennych skuteczności praktycznej włączonych do opracowania.

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji, n	Czas obserwacji	Populacja	Interwencje
Steinig 2017	jednoramienne	retrospektywne badanie kohortowe	Badanie przeprowadzono w 3 szpitalach uniwersyteckich we Frankfurcie, Greifswald i Münster	262	3-12 miesięcy	Pacjenci z padaczką ogniskową, idiopatyczną i uogólnioną	<ul style="list-style-type: none"> • Brywaracetam (BRV) • Lewetyracetam (LEV) • Dodatkowe leki przeciwpadaczkowe (AED)
Steinhoff 2017	jednoramienne	retrospektywne	Badanie przeprowadzono w 1 ośrodku w Niemczech	101	6 miesięcy	Pacjenci z padaczką	<ul style="list-style-type: none"> • Brywaracetam (BRV) • Lewetyracetam (LEV) • Dodatkowe leki przeciwpadaczkowe (AED)

Steinig 2017

Celem badania Steinig 2017 była ocena czynników wskazujących na skuteczność, pozostanie przy leczeniu i profil bezpieczeństwa brywaracetamu jako terapii wspomagającej w praktyce klinicznej.

W ramach wieloośrodkowego, retrospektywnego badania kohortowego przeprowadzono rekrutację pacjentów, którzy rozpoczęli terapię BRV między lutym a listopadem 2016 r z czasem obserwacji od 3 do 12 miesięcy.

Wszyscy pacjenci, którzy przyjmowali przynajmniej jedną dawkę BRV zostali włączeni do badania. Jedynym kryterium wykluczenia pacjentów był natomiast brak kontynuacji leczenia.

Wyniki

W sumie 268 pacjentów rozpoczęło terapię brywaracetamem na co najmniej 3 miesiące przed zakończeniem trwania badania. Spośród 262 pacjentów (średnia wieku 40, w przedziale 5-81 lat, 129 mężczyzn) leczonych BRV u 227 (87%) pacjentów rozpoznano padaczkę ogniskową, u 19 (7%) osób rozpoznano padaczkę uogólnioną idiopatyczną oraz u 8 (3%) pacjentów rozpoznano padaczkę uogólnioną, natomiast 8 (3%) nie zostało sklasyfikowanych. Średni czas trwania padaczki u pacjentów poddanych badaniu to $21,6 \pm 14,7$ lat (mediana wynosiła 20 lat, zakres 0,1–71 lat)

Przed rozpoczęciem terapii BRV, pacjenci przyjmowali średnio $2,4 \pm 0,9$ dodatkowych leków przeciwpadaczkowych. W przeszłości pacjenci nie osiągnęli średniej liczby $4,4 \pm 3,8$ związanej z przyjmowaniem dodatkowych leków przeciwpadaczkowych, a tylko 26 pacjentów (10%) nie przyjmowało LEV w ciągu całego życia.

Pacjenci przyjmujący LEV przeszli na terapię BRV ($n = 133$) przy średnim stosunku 15:1 (średnia 14,8: 1, w zakresie od 2:1 do 40:1). Średni stosunek był znacznie niższy w odniesieniu do pacjentów, którzy otrzymywali dobową dawkę LEV wynoszącą 2000 mg (mediana 10: 1, średnia 11,6: 1, zakres od 2:1 do 40:1) w porównaniu z pacjentem, który przyjmował dobową dawkę LEV przekraczającą 2000 mg (mediana 15: 1, średnia 17,9: 1, zakres od 9:1 do 40: 1; $p < 0,001$).

Długość przyjmowania BRV przez pacjentów wahała się od 1 dnia do 12 miesięcy, przy średnim czasie retencji (pozostania przy leczeniu) wynoszącym 6,1 miesiąca, co skutkowało całkowitym czasem przejmowania BRV wynoszącym 1,544 miesiące. Prawdopodobieństwo pozostania przy terapii BRV u wszystkich chorych wyniosło 79,4% w ciągu 3 miesięcy, natomiast w ciągu 6 miesięcy 75,8%.

W ciągu 3 miesięcy 50% redukcję częstości napadów padaczkowych uzyskano u 41,2% pacjentów a u 14,9% odnotowano brak napadów. W okresie 6 miesięcy u 40,5% pacjentów przyjmujących BRV zaobserwowano 50% redukcję częstości napadów padaczkowych a u 15,3% uzyskano całkowity brak napadów. Jest to nieco zaskakujące, biorąc pod

uwagę fakt, że większość pacjentów była leczona LEV, a wcześniejsze przyjmowanie LEV było związane z niższym poziomem współczynnika odpowiedzi. Odpowiedzi na napady padaczkowe zgodnie z charakterystyką kliniczną zostały przedstawione w Tab. 104. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem BRV były obserwowane u 37,8% pacjentów, przy czym najczęstsze to senność, zawroty głowy oraz behawioralne zdarzenia niepożądane. Zdarzenia niepożądane związane natomiast tylko z LEV były raportowane u 30 pacjentów (50,8%). Szczegółowe dane dotyczące zdarzeń niepożądanych raportowanych w badaniu Steinig 2017 przedstawiono w Tab. 105.

Wnioski

Badanie wykazało, iż brywaracetam w szerokim zastosowaniu klinicznym jest dobrze tolerowanym lekiem przeciwpadaczkowym z 50% współczynnikiem redukcji częstości napadów, odpowiadającym częstości obserwacji w próbach klinicznych, pomimo, iż 90% pacjentów przyjmowało wcześniej LEV.

Dodatkowo wyniki badania wskazują, że zmianę terapii na BRV można rozważyć u pacjentów z behawioralnymi zdarzeniami niepożądanymi (które wystąpiły w wyniku decyzji związanych z leczeniem, podejmowanych przez pacjentów w trakcie badania) wywołanymi przez LEV.

Tab. 104. Charakterystyka kliniczna i obserwacja wyników w ciągu 3 miesięcy w badaniu Steinig 2017.

Pacjenci		Brak kontynuacji n=55 (21,0%)	Wzrost częstotli- wości napadów n=12 (4,6%)	Brak odpowiedzi n=70 (26,7%)	>25% odpowiedź n=17 (6,5%)	>50% od- powieź n=38 (14,5%)	>75% od- powieź n=31 (11,8%)	Brak napadów n=39 (14,9%)
N=262		% (n)						
Przedział wiekowy								
<18	9	33,3 (3)	0	0	11,1 (1)	22,2 (2)	11,1 (1)	22,2 (2)
18-40	128	18,8 (24)	4,7 (6)	28,1 (36)	5,5 (7)	16,4 (21)	15,6 (20)	10,9 (14)
41-64	109	20,2 (22)	5,5 (6)	30,3 (33)	7,3 (8)	11,9 (13)	9,2 (10)	15,6 (17)
65 +	16	37,5 (6)	0	6,3 (1)	6,3 (1)	12,5 (2)	0	37,5 (6)
Płeć								
Mężczyźni	129	19,4 (25)	5,4 (7)	27,1 (35)	6,2 (8)	15,5 (20)	13,2 (17)	13,2 (17)
Kobiety	133	22,6 (30)	3,8 (5)	26,3 (35)	6,8 (9)	13,5 (18)	10,5 (14)	16,5 (22)
Zespoły padaczkowe								
Idiopatyczna uogólniona padaczka	19	31,6 (6)	0	10,5 (2)	5,3 (1)	21,1 (4)	15,8 (3)	15,8 (3)
Symptomatyczna lub kryptogenna pa-	227	19,4 (44)	4,8 (11)	27,8 (63)	7,0 (16)	14,5 (33)	11,0 (25)	15,4 (35)
Symptomatyczna padaczka uogólniona	8	25 (2)	0	25 (2)	0	12,5 (1)	25 (2)	12,5 (1)
Nieznany zespół padaczki	8	37,5 (3)	12,5 (1)	37,5 (3)	0	0	12,5 (1)	0
LEV status								
Przejsie z LEV na BRV	133	23,3 (31)	3,8 (5)	32,3 (43)	4,5 (6)	12,8 (17)	9,8 (13)	13,5 (18)
Terapia BRV z wcześniejszym przyjmowa- niem LEV	103	18,4 (19)	5,8 (6)	25,2 (26)	9,7 (10)	13,6 (14)	12,6 (13)	14,6 (15)
Terapia BRV bez wcześniejszego przyjmo- wania LEV	26	19,2 (5)	3,8 (1)	3,8 (1)	3,8 (1)	26,9 (7)	19,2 (5)	23,1 (6)
Liczba AED na początku terapii BRV								
1 AED	45	20 (9)	4,4 (2)	11,1 (5)	6,7 (3)	24,4 (11)	6,7 (3)	26,7 (12)
2 AED	113	23,9 (27)	1,8 (2)	28,3 (32)	3,5 (4)	15,0 (17)	13,3 (15)	14,2 (16)

Pacjenci		Brak kontynuacji n=55 (21,0%)	Wzrost częstotli- wości napadów n=12 (4,6%)	Brak odpowiedzi n=70 (26,7%)	>25% odpowiedź n=17 (6,5%)	>50% od- powieź n=38 (14,5%)	>75% od- powieź n=31 (11,8%)	Brak napadów n=39 (14,9%)
N=262		% (n)						
≥3 AED	104	18,3 (19)	7,7 (8)	31,7 (33)	9,6 (10)	9,6 (10)	12,5 (13)	10,6 (11)
Wcześniejsze nieudane próby leczenia								
AED								
0-1 AED	63	25,4 (16)	4,8 (3)	23,8 (15)	3,2 (2)	14,3 (9)	6,3 (4)	22,2 (14)
2-3 AED	64	15,6 (10)	3,1 (2)	26,6 (17)	4,7 (3)	15,6 (10)	15,6 (10)	18,8 (12)
4-5 AED	51	25,5 (13)	5,9 (3)	23,5 (12)	7,8 (4)	9,8 (5)	11,8 (6)	15,7 (8)
>6 AED	79	19,0 (15)	3,8 (3)	31,6 (25)	10,1 (8)	16,5 (13)	12,7 (10)	6,3 (5)
Dwaka BRV w ciągu 3 miesięcy								
100 mg/d	99	22,2 (22)	2,0 (2)	25,3 (25)	9,1 (9)	10,1 (10)	11,1 (11)	20,2 (20)
101-200 mg/d	145	17,9 (26)	5,5 (8)	27,6 (40)	5,5 (8)	17,9 (26)	13,1 (19)	12,4 (18)
>200 mg/d	18	38,9 (7)	11,1 (2)	27,8 (5)	0	11,1 (2)	5,6 (1)	5,6 (1)
Etiologia								
Schorzenia naczyniowo-mózgowe	24	38,1 (8)	0	28,6 (6)	4,8 (1)	9,5 (2)	9,5 (2)	9,5 (2)
Dysplazja/stwardnienie skroniowe	49	21,7 (10)	6,5 (3)	39,1 (18)	6,5 (3)	13 (6)	6,5 (2)	6,5 (3)
Guz	22	29,4 (5)	5,9 (1)	23,5 (4)	5,9 (1)	17,6 (3)	5,9 (1)	11,8 (2)
Inne objawowe przyczyny	65	5,0 (3)	5,0 (3)	28,3 (17)	13,3 (8)	16,7 (10)	15,0 (9)	16,7 (10)
Idiopatyczne/o niejasnym pochodzeniu	111	22,6 (24)	4,7 (5)	21,7 (23)	2,8 (3)	16 (17)	12,3 (13)	19,8 (21)

BRV, brivaracetam; LEV, levetiracetam; AED leki przeciwpadaczkowe (ang. *anti-epileptic drugs*)

Tab. 105. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem raportowane w badaniu Steinig 2017.

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (n=262)	Zgłoszone, n(%)	Zdarzenia prowadzące do wycofania z badania, n
Schorzenia centralnego układu nerwowego		
Uspokojenie/senność	42 (16,0%)	8
Zawroty głowy	31 (11,8%)	8
Ból głowy	12 (4,6%)	
Ataksja	8 (3,1%)	
Dezorientacja	7 (2,6%)	1
Bezsenna	6 (2,3%)	2
Podwójne/niewyraźne widzenie	5 (1,9%)	
Upośledzenie pamięci	5 (1,9%)	2
Drżenie	4 (1,5%)	
Trudności w znalezieniu właściwych słów	1 (0,4%)	
Psychiatryczne		
Zmiany nastroju (depresja)	24 (9,1%)	5
Irytacja	11 (4,2%)	2
Agresja	10 (3,8%)	2
Objawy psychotyczne	3 (1,1%)	2
Niepokój	2 (0,8%)	
Inne		
Nudności/wymioty	11 (4,2%)	3
Brak apetytu	6 (2,3%)	
Problemy trawienne	3 (1,1%)	
Reakcje alergiczne/wysypka	2 (0,8%)	1
Problemy z utrzymaniem moczu	1 (0,4%)	1
Tachykardia	1 (0,4%)	
Wypadanie włosów	1 (0,4%)	

Steinhoff 2017

Celem badania Steinhoff 2017 była ocena skuteczności brywaracetamu w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Od lutego 2016 do maja 2016 sukcesywnie zbierano dane od pacjentów ambulatoryjnych i hospitalizowanych w centrum Kork Epilepsy Center, którzy byli leczeni za pomocą brywaracetamu. Po minimalnym okresie obserwacji wynoszącym sześć miesięcy retrospektywnie przeanalizowano skuteczność BRV.

Wyniki

Analizowano dane zebrane od 101 pacjentów (średni wiek 42 lat, zakres 18-81 lat, 54 kobiety). Mediana liczby leków przeciwpadaczkowych stosowanych przed BRV wyniosła 10 (zakres 2-18). Po zainicjowaniu terapii BRV, trzech pacjentów było leczonych wyłącznie LEV, którzy następnie przeszli na monoterapię BRV. Pozostałe 98 pacjentów otrzymało BRV jako uzupełniający lek przeciwpadaczkowy. Ich leczenie podstawowe obejmowało 1 lek przeciwpadaczkowy w przypadku 35% pacjentów, 2 leki przeciwpadaczkowe w 46%, 3 LPP w odniesieniu do 16% osób oraz 4 LPP w 4%.

Początkowa dawka BRV wynosiła co najmniej 50 mg na dobę, natomiast średnia dawka podtrzymująca wynosiła 168,6 mg (mediana 200 mg, zakres 50-400 mg).

Chorym leczonym lewetyracetamem (LEV) zmieniono terapię na BRV zgodnie z następującym schematem:

- 1000 mg LEV na 50 mg BRV,
- 2000 mg LEV na 100 mg BRV,
- 3000 mg LEV na 200 mg BRV.

Biorąc pod uwagę ocenę skuteczności leczenia BRV, w przypadku 27,8% (n=28) pacjentów odnotowano 50% redukcję częstości napadów w czasie trzech miesięcy obserwacji. W odniesieniu do 7 pacjentów (7% wszystkich) zaraportowano natomiast całkowity brak napadów.

Działania niepożądane wystąpiły u 37 pacjentów (37%). Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi były zawroty głowy (16%) i senność (11%).

Współczynnik pozostania przy leczeniu po sześciu miesiącach wyniósł 51,5% (n=52). Zgodnie z opinią pacjentów (30,6%), głównym powodem przerwania leczenia był brak skuteczności leczenia brywaracetamem.

Wnioski

Należy podkreślić, iż populacja chorych w badaniu **reprezentowała grupę poważnie trudną w leczeniu**. Tak jak wskazano powyżej, mediana liczby wcześniejszych leków przeciwpadaczkowych wynosiła 10, a wielu z nich wciąż było na nowych lekach przeciwpadaczkowych wprowadzonych przed BRV.

Pomimo ograniczeń wskazanych w badaniu, brywaracetam wydaje się być preparatem dobrze tolerowanym.

8 Wyniki badań dodatkowych

W trakcie przeszukiwania baz MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library* oraz *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) zidentyfikowano dodatkowo 8 badań dotyczących oceny skuteczności klinicznej i/lub bezpieczeństwa stosowania brywaracetamu oraz jakości życia, których nie zakwalifikowano do badań pierwotnych i wtórnych.

Celem badania **Ben-Menachem 2016** była ocena skuteczności, bezpieczeństwa i tolerancji na terapię wspomagającą brywaracetamem, selektywnym ligandem o wysokim powinowactwie do białka SV2A w leczeniu częściowych (ogniskowych) napadów padaczkowych (POS) u dorosłych. Dane uzyskano od pacjentów (w wieku 16 – 80 lat) z niekontrolowanymi częściowymi napadami padaczkowymi, leczonych 1 lub 2 lekami przeciwpadaczkowymi i otrzymującymi BRV w dawkach 50, 100 lub 200 mg dziennie lub placebo, w ramach badań klinicznych III fazy. Identyfikatory badań, z których uzyskano dane to: (NCT00490035: Ryvlin 2014, NCT0046426: Klein 2015, NCT01261325: Biton 2014). Badania składały się z 8-tygodniowej fazy wstępnej oraz 12-tygodniowej fazy leczenia. Pacjenci, otrzymujący jednocześnie lewetyracetam zostali wykluczeni z analizy. W populacji, w której oceniano skuteczność (n=1 160) procentowa redukcja częstotliwości napadów częściowych w porównaniu z placebo w ciągu 28 dni wynosiła 19,5% (8,0%; 29,6%) dla dawki brywaracetamu 50 mg/d vs PBO (p=0,0015), 24,4% (16,8%; 31,2%) dla dawki 100 mg/d vs PBO (p=0,00001) oraz 24% (15,3%; 31,8%) dla dawki 200 mg/d vs PBO (p=0,00001). Odsetek chorych z co najmniej 50% redukcją napadów padaczkowych wyniósł odpowiednio 34,2% (50 mg/d, p=0,0015), 39,5% (100 mg/d, p=0,00001) i 37,8% (200 mg/d, p=0,00003) vs 20,3% dla placebo (p=0,01). W populacji, w której oceniano bezpieczeństwo (n= 1 262) od 90% do blisko 94% pacjentów ukończyło poszczególne badania. Zdarzenia niepożądane (TEAEs) zgłaszało 68% pacjentów leczonych BRV (n=5 803) i 62% osób w grupie placebo (n=5 459). Poważne zdarzenia niepożądane odnotowano u 3% w grupie BRV i 2,8% w grupie placebo. W grupie chorych przyjmujących BRV zmarło 3 pacjentów, natomiast w grupie kontrolnej (placebo) zmarł 1 pacjent. Wyniki dla poszczególnych zdarzeń niepożądanych są następujące: senność: BRV 15,2% vs PBO 8,5%, zawroty głowy: BRV 11,2% vs PBO 7,2%, ból głowy: BRV 9,6% vs PBO 10,2% oraz zmęczenie: BRV 8,7 vs PBO 3,7%.

Celem badania **Brodie 2016** była ocena skuteczności i bezpieczeństwa brywaracetamu jako terapii wspomagającej w leczeniu padaczki ogniskowej u pacjentów w wieku ≥ 65 r.ż. Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa uzyskano z trzech badań randomizowanych z podwójnie ślepą próbą: NCT00490035, NCT00464269 i NCT01261325. 32 pacjentów w wieku ≥ 65 r.ż. zostało losowo przydzielonych do grupy badanej (BRV) lub kontrolnej (PBO). Spośród grupy 30 pacjentów blisko 94% ukończyło badanie. W populacji chorych, u których oceniano bezpieczeństwo (n=32) zdarzenia niepożądane (TEAEs) zgłaszało 73% pacjentów leczonych BRV i 88% osób w grupie placebo. Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych zaliczono: ból głowy (PBO 25% vs BRV 12,5%), parestezje (PBO 0% vs BRV 12,5%), senność (PBO 50% vs BRV 12,5%). W populacji chorych, u

których oceniano skuteczność (n=31) mediana procentowej redukcji częstotliwości napadów częściowych w stosunku do wartości początkowej wynosiła 14% w grupie placebo i 25,5%, 49,6%, 74,9% odpowiednio dla dawek brywaracetamu 50, 100 i 200 mg/d. Natomiast $\geq 50\%$ redukcja częstotliwości napadów wyniosła 14,3% w grupie placebo oraz 25%, 50% i 66,7% odpowiednio dla dawek brywaracetamu 50, 100 i 200 mg/d.

Celem badania **Moseley 2016** była ocena skuteczności leczenia wtórnie uogólnionych napadów toniczno-klonicznych brywaracetamem. Dane uzyskano z trzech badań randomizowanych z podwójnie ślełą próbą: NCT00490035, NCT00464269: XX i NCT01261325 i dotyczyły one dorosłych pacjentów z napadami ogniskowymi, którzy jednocześnie przyjmowali 1-2 leki przeciwpadaczkowe. Pacjentów przydzielono losowo do grupy kontrolnej z placebo oraz badanej z BRV 50-200 mg/d bez zwiększania dawki w czasie 12-tygodniowego okresu leczenia. W populacji chorych, u których oceniono skuteczność (n=409) mediana procentowej redukcji częstotliwości napadów toniczno-klonalnych w stosunku do wartości początkowej wyniosła w grupie placebo 33,3%, a w grupie BRV dla dawki 50 mg/d, 66,6% (p<0,001), dla dawki 100 mg/d 61,2% (p=0,002) oraz dla dawki 200 mg/d, 82,1% (p<0,001). $\geq 50\%$ redukcja częstości napadów w grupie placebo wynosiła 33%, natomiast w grupach brywaracetamu odpowiednio: BRV 50 mg/day: 61,3% (p=0,003); BRV 100 mg/day, 55% (p<0,001) oraz BRV 200 mg/d, 64% (p<0,001). Odsetek chorych wolnych od napadów wynosił: w grupie placebo: 14,8%, w grupach brywaracetamu odpowiednio: BRV 50 mg/d 22,6%, BRV 100 mg/d 31% i BRV 200 mg/day 36%. W populacji chorych, u których oceniano bezpieczeństwo (n=487) w grupie placebo 60,6% chorych zgłaszało zdarzenia niepożądane występujące w trakcie leczenia, a w grupie BRV ≥ 50 mg/day 65% chorych. Poważne zdarzenia niepożądane zgłaszało 3,1% chorych w grupie placebo vs 3,9% w grupie BRV ≥ 50 mg/d. Przerwanie leczenia z powodu ZN odnotowano u 3,9% osób w grupie placebo vs 6,3% w grupie BRV ≥ 50 mg/d.

Celem badania **Toledo 2016** było zebranie danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa brywaracetamu jako terapii wspomagającej leczenie niekontrolowanej padaczki ogniskowej u dorosłych pacjentów biorących udział w badaniach fazy IIb (NCT00175929, NCT00175825), III/IIIb (NCT00490035, NCT00464269, NCT00504881 i NCT01261325) oraz długoterminowych badaniach (NCT00175916, NCT00150800, NCT01339559). Dane zbierano do 17 stycznia 2014 r. Z populacji 2 186 pacjentów (97,3% z POS i 2,7% z innymi typami napadów), którzy otrzymali BRV 50-200 mg/d, 2051 (93,8%) osób ukończyło badania podstawowe, a następnie kontynuowało obserwacje długoterminowe. Dane dotyczące bezpieczeństwa uzyskano od 2 186 i otrzymano następujące wyniki: ≥ 1 TEAE zgłosiło 1,848 chorych (84,5%). Do najczęstszych ZN zaliczono: ból głowy (20,9%), zawroty głowy (17,5%), senność (15,2%), zapalenie nosogardła (13,2%), zmęczenie (11,3%) i drgawki (10,6%). Poważne ZN wystąpiły u 401 pacjentów (18,3%). Wyniki dotyczące skuteczności uzyskano od 1 836 pacjentów. Mediana procentowej redukcji napadów w stosunku do wartości początkowej w ciągu 28 dni wyniosła

8,9%, a $\geq 50\%$ redukcję napadów osiągnęło 48,7% osób. Odsetek chorych wolnych od napadów wynosił odpowiednio 4,9%, 4,2%, 3,0% i 3,3% osób w okresie ≥ 6 , 12, 24 oraz 60 miesięcy.

Celem badania **Klein 2016** była ocena utrzymującej się $\geq 50\%$ redukcji napadów padaczkowych (SRS, *ang. sustained $\geq 50\%$ responder status*) u pacjentów przyjmujących brywaracetamem jako terapię wspomagającą leczenie padaczki ogniskowej. Dane zebrano od pacjentów w wieku ≥ 16 z dobrze scharakteryzowanymi niekontrolowanymi częściowymi napadami padaczkowymi, leczonych 1 lub 2 lekami przeciwpadaczkowymi, którzy przyjmowali brywaracetam w dawce 50 mg, 100 mg, i 200 mg lub placebo w trzech randomizowanych badaniach klinicznych III fazy. Wartość SRS oszacowano na podstawie metody Kaplan-Meier. Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli utrzymującą się $\geq 50\%$ redukcję napadów padaczkowych podczas 1 dnia obserwacji wynosił 15,5%, 18,1% i 19,4% odpowiednio w grupie BRV 50, 100 i 200 mg/d oraz 6,7% w grupie z placebo. W 7 dniu obserwacji uzyskano następujące wyniki: BRV 50 (16,8%), BRV 100 (19,9%) i BRV 200 (20,6%) vs PBO (7,2%) a w 14 dniu obserwacji: BRV 50 (19,9%), BRV 100 (22,0%), BRV 200 (24,3%) vs PBO (9,6%). Dla porównania, średnie standardowe wyniki dla SRS wynosiły: 34,2%, 39,5% i 37,8% odpowiednio dla dawek: BRV 50, BRV 100 i BRV 200 w porównaniu z 20,3%, które osiągnięto w grupie z placebo. Ponadto zdarzeniami niepożądanymi zgłaszanymi u $\geq 5\%$ osób przyjmujących brywaracetam (BRV vs PBO) w 1 tygodniu leczenia, była senność (11,2% vs 4,8%), zawroty głowy związane z zaburzeniami równowagi (8,0% vs 2,4%) oraz zmęczenie (5,7% vs 1,1%).

W publikacji **Mukuria 2016** jakość życia chorych biorących udział w 3 randomizowanych badaniach klinicznych (N=1 095 chorych leczonych brywaracetamem, okres obserwacji 12 tyg. w 2 badaniach i 16 tyg. w 1 badaniu) oceniono przy pomocy kwestionariuszy EQ-5d-3L i QOLIE-31P. Uzyskano następujące wyniki dotyczące jakości życia:

- EQ-5d-3L, średnia (SD):
 - na początku badań: 0,759 (0,232);
 - na koniec okresu obserwacji: 0,777 (0,230);
- QOLIE-31P, średnia (SD):
 - na początku badań: 55,6 (16,0);
 - na koniec okresu obserwacji: 59,9 (16,1).

Zmianę jakości życia przedstawiono jednak jedynie dla chorych stosujących brywaracetam, bez uwzględnienia efektu placebo.

W badaniu **Brandt 2017** wpływ brywaracetamu jako terapii wspomagającej na jakość życia zależnego od zdrowia (HRQoL) została określona w analizie post-hoc danych zebranych z trzech randomizowanych, podwójnie zaślepionych, kontrolowanych przez placebo badaniach trzeciej fazy u chorych z napadami ogniskowymi opornymi na leczenie (NCT00490035, NCT00464269, i NCT01261325).

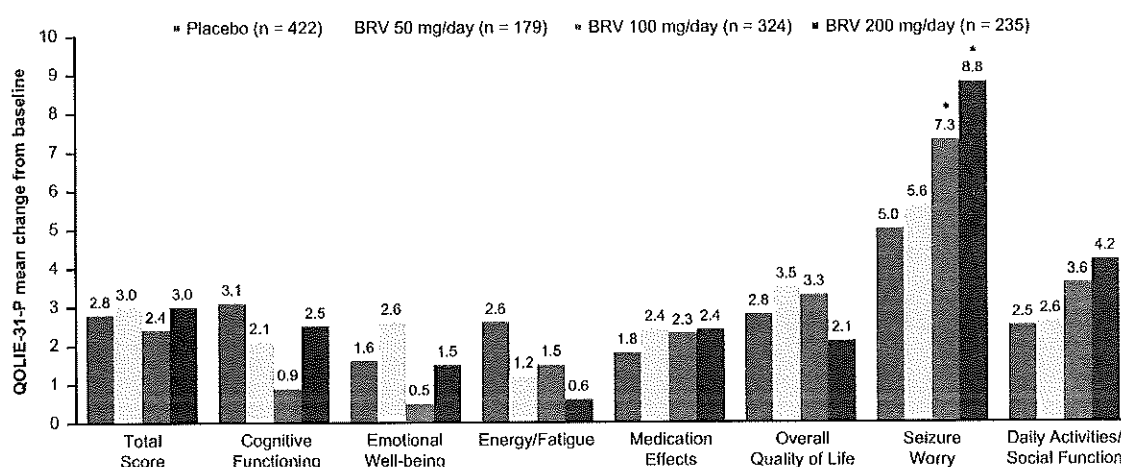
Kwestionariusz jakości życia chorych z padaczką (QOLIE-31-P) został uzupełniony na próbie losowej, w 4, 8 tygodniu (w dwóch z trzech badań), i 12 (koniec okresu badania).

Średnia zmiana od wartości początkowej do 12 tygodnia lub przedterminowe zakończenie oraz odsetek chorych z poprawą istotną z punktu widzenia klinicznego zostały zaraportowane dla grup przyjmujących placebo i brywaracetam z dawkami 50, 100, i 200 mg/dziennie.

Wyjściowo, średnie wyniki z QOLIE-31-P były podobne między grupami poddanymi leczeniu. W 12 tygodniu lub w przedterminowym zakończeniu badania, zmiany średniej (standardowe odchylenie) od wyjściowej w całkowitej punktacji w QOLIE-31-P wynosiły 2,8 (12,7), 3,0 (14,0), 2,4 (14,0), oraz 3,0 (12,1) punktów odpowiednio dla grup przyjmujących placebo oraz brywaracetam z dawkami 50, 100, i 200 mg/dziennie, wskazując nieznacznie na poprawioną jakość życia zależnego od zdrowia (HRQoL) z biegiem czasu w okresie badania, ale był podobny dla grup przyjmujących placebo i Brywaracetam, (Rys 63). Wszystkie zmiany wyników na podskali były pozytywne wskazując na stałą lub lepszą jakość życia HRQoL z biegiem czasu. Grupy z BRV z dawkami 100 i 200 mg/dziennie wykazały największe różnice w porównaniu z przyjmującymi placebo w punktacji podskali Seizure Worry (Niepokój spowodowany napadami) (7,3 i 8,8 vs 5,0 punktów). Około 40% chorych miało lepsze wyniki w QOLIE- 31-P poza progiem minimalnej istotnej zmiany (MIC). Podgrupa respondentów z częstotliwością napadów ogniskowych o wartości $\geq 50\%$ miała lepsze wyniki we wszystkich sposobach leczenia i we wszystkich podskalach niż ci, którzy byli w ogólnej badanej populacji.

W tej analizie wykazano, że leczenie wspomagające brywaracetamem, podobnie jak placebo wiąże się ze stabilnym lub poprawiającym ogólny poziom HRQoL w czasie. Wyniki te odzwierciedlają znaną skuteczność i profil bezpieczeństwa brywaracetamu.

Rys 63. Średnie zmiany QOLIE-31-P w stosunku do wartości początkowej do 12 tygodnia lub wcześniejszego zakończenia badania.



Badanie **Asadi-Pooya 2017** typu post-hoc zostało przeprowadzone w celu zbadania skuteczności leczenia wspomagającego BRV u pacjentów, którzy wcześniej przyjmowali lewetyracetam (LEV) oraz zbadania czy zmiany w skuteczności były powiązane z podobnym mechanizmem działania tych dwóch leków. Dane zostały zebrane z trzech badań trzeciej fazy (NCT00490035; NCT00464269; NCT01261325 - Biton 2014; Klein 2015; Rheims, Ryvlin 2014) od dorosłych z napadami ogniskowymi biorących 1–2 leków przeciwpadaczkowych, którzy otrzymali placebo lub BRV w dawce 50–200 mg/dziennie bez dostosowywania dawki w ciągu 12-tygodniowego okresu leczenia.

Chorzy, którzy równocześnie przyjmowali LEV zostali wyłączeni z analizy. Dokonano podziału chorych pod kątem wcześniejszego stosowania lewetyracetamu (LEV), karbamazepiny (CBZ), topiramatu (TPM), czy lamotryginy (LTG) w celu zbadania powszechnej tendencji do zmniejszenia reakcji w podgrupach wcześniej leczonych lekami przeciwpadaczkowymi w porównaniu z podgrupami uprzednio nieleczonymi lekami przeciwpadaczkowymi, niezależnie od mechanizmu działania.

Analizie poddano łącznie 1 160 pacjentów. Odsetek osób, które ukończyły badanie był podobny w obu podgrupach (w grupie, którzy przed badaniem nie przyjmowali LEV oraz w grupie z ekspozycją na LEV).

W porównaniu z placebo w odniesieniu do wszystkich dawek BRV odsetek pacjentów z 50% redukcją częstości napadów padaczkowych był większy w grupie osób, które przed badaniem nie przyjmowały LEV niż w grupie pacjentów, którzy wcześniej przyjmowali LEV.

Ponadto badanie wykazało, iż wcześniejsze niepowodzenie terapii powszechnie przepisywanymi lekami przeciwpadaczkowymi w tym między innymi lewetyracetamem związane jest z mniejszą odpowiedzią na BRV niezależnie od mechanizmu działania tych leków. Dodatkowo analiza post hoc wskazuje, iż niepowodzenie związane z wcześniejszym leczeniem LEV nie wyklucza stosowania BRV u pacjentów z padaczką.

9 Wyniki przeglądu rejestrów badań klinicznych

Poniżej przedstawiono listę badań klinicznych, które uzyskano w wyniku przeszukiwania rejestru clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu w celu odnalezienia badań zakończonych, ale nieopublikowanych, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania brywaracetamu w terapii wspomagającej w leczeniu napadów padaczkowych częściowych.

Tab. 106. Przegląd badań dostępnych na ClinicalTrials.gov – data ostatniego przeszukania: 02.06.2017 r.

Numer badania	Tytuł badania	Informacja o badaniu
Badania włączone do przeglądu		
NCT01261325	Brivaracetam Efficacy and Safety Study in Subjects With Partial Onset Seizures.	Badanie włączone do niniejszego przeglądu: Klein 2015
NCT00490035	Double-blind, Randomized Study Evaluating the Efficacy and Safety of Brivaracetam in Adults With Partial Onset Seizures.	Badanie włączone do niniejszego przeglądu: Ryvlin 2014
NCT00464269	Double-blind, Randomized Study Evaluating the Efficacy and Safety of Brivaracetam in Adults With Partial Onset Seizures.	Badanie włączone do niniejszego przeglądu: Biton 2014
Badania wykluczone z przeglądu		
NCT00761774	An Open-label, Multinational, Multicenter, Follow-up Study to Evaluate the Long-term Safety and Efficacy of Brivaracetam.	Brak wyników opublikowanych na stronie
NCT01339559	Brivaracetam Safety and Efficacy Follow-up Study in Subjects With Epilepsy (BRITE™).	Brak wyników opublikowanych na stronie
NCT01728077	Evaluation of Long-term Safety, and Efficacy of Brivaracetam (BRV) Used as Adjunctive Treatment in Subjects With Epilepsy.	Brak wyników opublikowanych na stronie
NCT00150800	This Trial, Evaluating the Long-term Safety and Tolerability of Brivaracetam Will Provide Subjects Suffering From Epilepsy, Who May Have Benefited From Brivaracetam as Adjunctive Treatment, the Opportunity to Receive Open Label Brivaracetam Treatment.	Brak wyników opublikowanych na stronie
NCT01364597	Open-label Long-term Study of Adjunctive Brivaracetam in Pediatric Subjects With Epilepsy.	Brak wyników opublikowanych na stronie

Numer badania	Tytuł badania	Informacja o badaniu
NCT00175916	Follow-up Trial to Evaluate Long-term Safety and Efficacy of Brivaracetam in Subjects Suffering From Epilepsy.	Brak wyników opublikowanych na stronie
NCT00504881	Brivaracetam as add-on Treatment in Adolescents and Adults Suffering From Epilepsy.	Brak wyników opublikowanych na stronie
NCT00357669	Brivaracetam as add-on Treatment of Unverricht-Lundborg Disease in Adolescents and Adults.	Brak wyników opublikowanych na stronie
NCT00160667	A Study Assessing Efficacy of Brivaracetam in Subjects With Persistent Pain After Shingles (Post-herpetic Neuralgia).	Brak wyników opublikowanych na stronie
NCT00422422	Open-label, Pharmacokinetic, Safety and Efficacy Study of Adjunctive Brivaracetam in Children With Epilepsy.	Niewłaściwa populacja
NCT02602860	A Brain Imaging Study With Positron Emission Tomography and the Radiotracer [11C]UCB-J to Estimate How Fast Brivaracetam and Levetiracetam Enter the Brain in Healthy Volunteers.	Brak wyników opublikowanych na stronie
NCT01796899	Comparison of Brivaracetam Oral Tablet (10 mg, 50 mg, 75 mg and 100 mg) and Brivaracetam Injection (100 mg) in Healthy Volunteers.	Brak wyników opublikowanych na stronie
NCT00175825	A Dose-ranging Study With Brivaracetam in Patients From 16 to 65 Years With Refractory Partial Onset Seizures.	Brak wyników opublikowanych na stronie
NCT02088957	Efficacy Evaluation of Intravenous Brivaracetam and Phenytoin in Subjects With No convulsive Electrographic Seizures.	Inna droga podania BRV
NCT00401648	Effect of Brivaracetam in Photosensitive Epileptic Subjects.	Brak wyników opublikowanych na stronie
NCT01710670	A Study to Investigate the Drug-Drug Interactions of Brivaracetam and Ethanol in Healthy Male Subjects.	Brak wyników opublikowanych na stronie
NCT00426673	An Open-Label Interaction Study to Look at the Effects of Brivaracetam on Phenytoin When Taken Together in 15 Adult Patients With Epilepsy.	Brak wyników opublikowanych na stronie
NCT00175929	A Study of Brivaracetam in Subjects With Partial Onset Seizures.	Brak wyników opublikowanych na stronie
NCT00368251	Brivaracetam as add-on Treatment of Unverricht-Lundborg Disease (ULD) in Adolescents and Adults.	Nie dotyczy leczenia padaczki

Brywaracetam (Briviact®) w terapii wspomagającej w leczeniu napadów częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży w wieku od 16 lat z padaczką, z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej – analiza kliniczna

Numer badania	Tytuł badania	Informacja o badaniu
NCT00699283	A Double-blind, Randomized Conversion to Monotherapy Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Brivaracetam in Subjects (≥ 16 to 75 Years Old) With Partial Onset Seizures.	Brak równoczesnej grupy kontrolnej (porównanie z historyczną grupą placebo)
NCT01405508	Safety and Tolerability of Intravenous Brivaracetam (Infusion or Bolus) as Adjunctive Antiepileptic Therapy.	Inna droga podania BRV
NCT00736931	Clinical Study in Healthy Volunteers to Investigate the Neurocognitive Effects of a New Antiepileptic Drug: Brivaracetam.	Badanie przeprowadzone u zdrowych osób
NCT01653262	Effect of Brivaracetam (BRV) on Nonpsychotic Behavioral Side Effects in Subjects Treated Previously With Levetiracetam (LEV).	Główny cel badania dotyczy redukcji niepsychotycznych zachowań u pacjentów z padaczką, którzy zmienili terapię LEV na BRV
NCT00698581	A Double-blind, Randomized Conversion to Monotherapy Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Brivaracetam in Subjects (≥ 16 to 75 Years Old) With Partial Onset Seizures.	17 tyg. okres obserwacji

Tab. 107. Przegląd badań dostępnych na Clinicaltrialsregister.eu- data ostatniego przeszukania: 02.06.2017 r.

Numer badania	Tytuł badania	Informacja o badaniu
Badania włączone do przeglądu		
N01252	A multi-center, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, randomized study: evaluation of the efficacy and safety of brivaracetam in subjects (≥ 16 to 70 years old) with Partial Onset Seizures.	Badanie włączone do niniejszego przeglądu: Ryvlin 2014
NCT01261325	A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of brivaracetam in subjects (≥16 to 80 years old) with partial onset seizures.	Badanie włączone do niniejszego przeglądu: Klein 2015
N01254	An international, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, flexible dose study: evaluation of the safety and efficacy of brivaracetam in subjects (≥16 to 70 years old) suffering from localization-related or generalized epilepsy.	Badanie włączone do niniejszego przeglądu: Kwan 2014
Badania wykluczone z przeglądu		

Numer badania	Tytuł badania	Informacja o badaniu
NCT00761774	An open-label, multinational, multicenter, follow-up study to evaluate the long-term safety and efficacy of brivaracetam, used at a flexible dose up to a maximum of 200 mg/day, in subjects aged 16 years or older suffering from epilepsy.	Brak wyników opublikowanych na stronie
NCT00464269	An International, Double-blind, Parallel-group, Placebo-controlled, Randomized Study: Evaluation of the Efficacy and Safety of Brivaracetam in Subjects (≥ 16 to 70 Years Old) With Partial Onset Seizures.	Brak wyników opublikowanych na stronie
N01266	Open-label, single-arm, multicenter, long-term Study to evaluate safety and efficacy of brivaracetam used as adjunctive treatment in pediatric subjects with epilepsy.	Brak wyników opublikowanych na stronie
N01258	A Multicenter, Open-label, Four-arm, Randomized trial, Evaluating the Safety and Tolerability of Brivaracetam Intravenous Infusion and Bolus, Administered in BID Regimen as an Adjunctive Antiepileptic Treatment in Subjects from 16 to 70 years Suffering from Epilepsy.	Dożylna droga podania BRV
NCT01339559	An open-label, multicenter, follow-up study to evaluate the long-term safety and efficacy of brivaracetam used as adjunctive treatment in subjects aged 16 years or older with epilepsy.	Brak wyników opublikowanych na stronie
N01187	A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel study to evaluate the efficacy and safety of brivaracetam used as adjunctive treatment for 12 weeks in adolescent and adult patients (≥ 16 years) with genetically ascertained Unverricht-Lundborg disease.	Nie dotyczy leczenia padaczki
NCT00175916	An open-label, multi-center, follow-up trial to evaluate long-term safety and efficacy of brivaracetam (ucb 34714) used as adjunctive treatment at a flexible dose up to a maximum of 200 mg/day in subjects aged 16 years or older suffering from epilepsy.	Brak wyników opublikowanych na stronie
N01372	An open-label, multicenter, follow-up study to evaluate the long-term safety and efficacy of brivaracetam used as adjunctive treatment in subjects aged 16 years or older with epilepsy.	Brak wyników opublikowanych na stronie
N01395	An Open-Label, Multicenter, Single-Arm Study to Evaluate the Reduction in Nonpsychotic Behavioral Side Effects in Subjects with Epilepsy Switching from Levetiracetam to Brivaracetam due to Nonpsychotic Behavioral Side Effects.	Główny cel badania dotyczy redukcji niepsychotycznych zachowań u pacjentów z padaczką, którzy zmienili terapię LEV na BRV

Brywaracetam (Briviact®) w terapii wspomagającej w leczeniu napadów częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży w wieku od 16 lat z padaczką, z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej – analiza kliniczna

Numer badania	Tytuł badania	Informacja o badaniu
N01236	A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel study to evaluate the efficacy and safety of brivaracetam used as adjunctive treatment for 12 weeks in adolescent and adult patients (≥ 16 years) with genetically ascertained Unverricht-Lundborg disease.	Nie dotyczy leczenia padaczki
N01263	Open-label, single-arm, multicenter, pharmacokinetic, safety, and efficacy study of adjunctive administration of brivaracetam in subjects from ≥ 1 month to < 16 years old with epilepsy.	Brak wyników opublikowanych na stronie
N01276	An international, double-blind, randomized, multi-center, parallel group, historical-control conversion to monotherapy study to evaluate the efficacy and safety of brivaracetam in subjects (≥ 16 to 75 years old) with partial onset seizures with or without secondary generalization.	Brak równoczesnej grupy kontrolnej (porównanie z historyczną grupą placebo)
N01306	An international, double-blind, randomized, multi-center, parallel group, historical-control conversion to monotherapy study to evaluate the efficacy and safety of brivaracetam in subjects (≥ 16 to 75 years old) with partial onset seizures with or without secondary generalization.	Brak równoczesnej grupy kontrolnej (porównanie z historyczną grupą placebo)
N01162	An exploratory, double blind, randomized, placebo-controlled, parallel group, multicenter study, for the assessment of efficacy, safety and tolerability of ucb 34714 50 mg oral capsules in b.i.d. administration at the doses of 200 mg/day and 400 mg/day, in subjects (at least 18 years old) suffering from post-herpetic neuralgia (PHN).	Nie dotyczy leczenia padaczki
N01349	A multicenter, open-label, single-arm study to evaluate the pharmacokinetics, efficacy, and safety of brivaracetam in neonates with repeated electroencephalographic seizures.	Brak wyników opublikowanych na stronie

10 Ograniczenia

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania brywaracetamu w leczeniu dorosłych i młodzieży w wieku od 16 lat z padaczką, z napadami częściowymi i częściowymi wtórnie uogólnionymi. Populację wnioskowaną ograniczono do chorych z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej. Nie odnaleziono dedykowanych badań przeprowadzonych w tak specyficznej zawężonej populacji chorych, a zatem analizę przeprowadzono na podstawie badań dotyczących wszystkich chorych w wieku od 16 lat z padaczką, z napadami częściowymi i częściowymi wtórnie uogólnionymi. W badaniach dla brywaracetamu ponad 70% chorych stosowało analizowaną interwencję jako terapię dodaną do ≥ 2 leków przeciwpadaczkowych, co jest zgodne z populacją wnioskowaną.

Do niniejszego przeglądu systematycznego skuteczności eksperymentalnej włączono badania z najwyższego poziomu wiarygodności, a więc randomizowane badania kliniczne. Dane uzupełniono zidentyfikowanymi badaniami obserwacyjnymi w ramach oceny skuteczności praktycznej.

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania brywaracetamu w leczeniu napadów częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży w wieku od 16 lat z padaczką oceniono na podstawie 4 randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących stosowanie brywaracetamu ze stosowaniem placebo (stałe dawki brywaracetamu: Biton 2014 [BRV 50 mg/d], Klein 2015 [BRV 100 i 200 mg/d], Ryvlin 2014 [BRV 50 i 100 mg/d]; elastyczne dawkowanie brywaracetamu: Kwan 2014 [BRV 20-150 mg/d]).

Nie odnaleziono opublikowanych badań bezpośrednio porównujących brywaracetam z lakozamidem. Na podstawie odnalezionych badań bezpośrednich zidentyfikowano placebo jako komparator pośredni.

Do przeglądu systematycznego, w celu przeprowadzenia porównania pośredniego, zakwalifikowano łącznie 7 badań:

- 3 badania porównujące stosowanie stałych dawek brywaracetamu z placebo (Biton 2014, Klein 2015, Ryvlin 2014);
- 1 badanie porównujące stosowanie elastycznego dawkowania brywaracetamu z placebo (Kwan 2014);
- 3 badania porównujące stosowanie lakozamidu z placebo (stałe dawki lakozamidu 200 i 400 mg/d: Chung 2010, Hałas 2009, Ben-Manachem 2007).

W porównaniu pośrednim analizowano najmniejsze oraz największe zgodne z Charakterystykami Produktów Lecniczych dawki leków (BRV 50 mg vs LAK 200 mg oraz BRV 200 mg vs LAK 400 mg), a także elastyczne dawkowanie brywaracetamu z najmniejszą i największą dawką lakozamidu (BRV 20-150 mg vs LAK 200 mg oraz BRV 20-150 mg vs LAK

400 mg). Porównanie brywaracetamu z placebo na podstawie badań bezpośrednich przedstawiono na potrzeby przeprowadzenia porównania pośredniego.

W kontekście zdefiniowanego problemu decyzyjnego ograniczeniem jest brak badań bezpośrednio porównujących brywaracetam z lakozamidem, a przeprowadzone porównanie pośrednie metodą Buchera za pomocą wspólnej referencji – placebo (kontynuacja dotychczasowej terapii), należy interpretować ostrożnie. Należy zaznaczyć jednak, że porównanie pośrednie stanowi aktualnie jedyną możliwość porównania brywaracetamu z lakozamidem.

Maksymalny czas stosowania brywaracetamu wynosił 12 tyg. w badaniach Biton 2014, Klein 2015 i Ryvlin 2014 oraz 16 tyg. w Badaniu Kwan 2014. Maksymalny czas stosowania lakozamidu wynosił 21 tyg. w badaniach Ben-Manachem 2007 i Chung 2010 oraz 18 tyg. w badaniu Halasz 2009.

Okres obserwacji, w którym oceniono skuteczności i bezpieczeństwo wynosił 12-tyg. w badaniach: Biton 2014, Klein 2015, Ryvlin 2014 oraz 16-tyg. w badaniu Kwan 2014.

We wszystkich włączonych do analizy badaniach analizę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa przeprowadzono zgodnie z zaplanowanym leczeniem (populacja ITT, ang. *intention-to-treat*).

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

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

Wszystkie badania włączone do przeglądu systematycznego według klasyfikacji doniesień naukowych były badaniami eksperymentalnymi z randomizacją (podtyp IIA).

Badania zakwalifikowane do przeglądu systematycznego charakteryzowały się wysoką jakością. W przypadku badań dla lakozamidu braki szczegółowych opisów metod w pełnotekstowych doniesieniach zostały uzupełnione na podstawie dostępnych danych nieopublikowanych. Przyjęto, że pozwala to na wnioskowanie o ogólnej, wysokiej jakości dowodów (wszystkie badania otrzymały maksymalną liczbę punktów).

Ograniczeniem porównania pośredniego mogą być różnice w charakterystyce populacji chorych. W badaniach dla BRV większość chorych wcześniej stosowała 2-4 LPP w ciągu 5 lat, a w badaniach dla lakozamidu ≥ 7 LPP w życiu, stąd podane w publikacjach informacje nie pozwalają jednoznacznie sformułować wniosku odnośnie różnic lub podobieństw populacji badań obu leków. Pewnym ograniczeniem może być także status zażywania przez chorych lewetyracetamu. W badaniach: Biton 2014, Kwan 2014 i Ryvlin 2014, Chung

2010 pacjenci otrzymywali lewetyracetam jako terapię dodaną do analizowanej interwencji. W badaniu Klein 2015 chorzy przyjmowali lewetyracetam jedynie przed rozpoczęciem badania.

Niemniej, ze względu na specyfikę padaczek oraz konieczność indywidualnego leczenia należy podkreślić, że istnieje grupa chorych, którzy skorzystają z nowych opcji terapeutycznych niezależnie od liczby stosowanych wcześniej leków. W związku z tym ewentualna heterogeniczność wydaje się być akceptowalna.

Ograniczeniem analizy jest także metodyka porównania pośredniego, a więc porównanie najmniejszych i największych dawek leków zgodnych z Charakterystykami Produktów Leczniczych dawki leków (BRV 50 mg vs LAK 200 mg oraz BRV 200 mg vs LAK 400 mg). Zastosowane podejście jest jednak zgodne z przedstawionym w najnowszym opublikowanym opracowaniu wtórnym Brigo 2016 oraz umożliwia bardziej przejrzystą analizę dostępnych danych. Ze względu na brak opublikowanych badań dla elastycznego dawkowania lakozamidu, w analizie przedstawiono porównanie pośrednie elastycznego dawkowania brywaracetamu z najmniejszą i największą dawką lakozamidu (BRV 20-150 mg vs LAK 200 mg oraz BRV 20-150 mg vs LAK 400 mg).

11 Dyskusja

Do analizy efektywności klinicznej i bezpieczeństwa włączono badania odnalezione w wyniku przeglądu systematycznego piśmiennictwa w systemach baz danych: MEDLINE, EMBASE, *The Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination*, na stronach agencji HTA zrzeszonych w INAHTA oraz na stronach agencji odpowiedzialnych za rejestrację leków. Poszukiwano badań z najwyższego poziomu wiarygodności, spełniających zdefiniowane kryteria włączenia. Jakość badań pierwotnych oceniano przy pomocy skali Jadad i COCHRANE, natomiast jakość badań wtórnych oceniono przy pomocy skali AMSTER.

W niniejszej analizie skuteczność i bezpieczeństwo brywaracetamu oceniano na podstawie badań z najwyższego poziomu wiarygodności, tj. na podstawie randomizowanych badań klinicznych oraz uzupełniono zidentyfikowanymi badaniami obserwacyjnymi w ramach oceny skuteczności praktycznej.

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania brywaracetamu w leczeniu dorosłych i młodzieży w wieku od 16 lat z padaczką, z napadami częściowymi i częściowymi wtórnie uogólnionymi. Populację wnioskowaną ograniczono do chorych z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej. Nie odnaleziono badań przeprowadzonych w tak specyficznej zawężonej populacji chorych, a zatem analizę przeprowadzono na podstawie badań dotyczących wszystkich chorych w wieku od 16 lat z padaczką, z napadami częściowymi i częściowymi wtórnie uogólnionymi. Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo stosowania brywaracetamu oraz lakozamidu, wykorzystano metodę porównania pośredniego (przez wspólną referencję – aktywne placebo – kontynuacja dotychczasowej terapii). W celu wykazania różnic pomiędzy analizowanymi terapiami przeprowadzono porównanie metodą Buchera.

Do dnia 26 maja 2017 r. do przeglądu systematycznego badań pierwotnych zakwalifikowano 4 randomizowane badania kliniczne bezpośrednio porównujące stosowanie brywaracetamu ze stosowaniem placebo (stałe dawki brywaracetamu: Biton 2014 [BRV 50 mg/d], Klein 2015 [BRV 100 i 200 mg/d], Ryvlin 2014 [BRV 50 i 100 mg/d]; elastyczne dawkowanie brywaracetamu: Kwan 2014 [BRV 20-150 mg/d]).

Wszystkie włączone do analizy badania miały charakter wielośrodkowy i międzynarodowy.

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

Maksymalny czas stosowania brywaracetamu wynosił 12 tyg. w badaniach Biton 2014, Klein 2015 i Ryvlin 2014 oraz 16 tyg. w badaniu Kwan 2014. Maksymalny czas stosowania lakozamidu wynosił 21 tyg. w badaniach Ben-Manachem 2007 i Chung 2010 oraz 18 tyg. w badaniu Halasz 2009.

Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa brywaracetamu w porównaniu z placebo włączono 2034 chorych (dane z 4 włączonych badań RCT), z czego 200 chorych przyjmowało BRV 50, 249 chorych – BRV 200 i 457 chorych – placebo (dane bez uwzględniania badania Kwan 2014 z elastycznym dawkowaniem brywaracetamu).

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

W sumie do analizy włączono 3139 chorych, z czego 741 chorych przyjmowało lakoamid, 808 chorych – brywaracetam i 821 chorych - placebo.

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

Populacja ITT (ang. *intention-to-treat*) w badaniach z brywaracetamem została zdefiniowana jako chorzy, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku (Biton 2014, Klein 2015, Kwan 2014, Ryvlin 2014), i u których oszacowano co najmniej raz parametr skuteczności poza oszacowaniem wyjściowym (Klein 2015)

Populacja mITT (ang. *modified intention-to-treat*) została zdefiniowana jako wszyscy chorzy ITT z wykluczeniem czterech pacjentów, którzy zostali wyłączeni z badania z powodu nieprzestrzegania wytycznych FDA. (Biton 2014)

Populacja ITT (ang. *intention-to-treat*) w badaniach lakoamidem (Ben-Manachem 2007 i Chung 2010, Halasz 2009) została zdefiniowana jako chorzy, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku, i u których oszacowano co najmniej raz parametr skuteczności poza oszacowaniem wyjściowym.

Badania BRV vs PBO:

W badaniach z udziałem brywaracetamu populację stanowili chorzy w wieku od 28,6 lat do 38,9 lat. W większości byli to przedstawiciele rasy kaukaskiej. Mediana częstości napadów padaczkowych w fazie wstępnej wynosiła od 1,8 w ciągu tygodnia do 10 w ciągu 28 dni. Chorzy w większości stosowali od 2 do 4 LPP w ciągu 5 lat przed włączeniem do badania, natomiast w czasie trwania badania stosowali zazwyczaj 2 dodatkowe LPP oprócz brywaracetamu lub placebo. Dane dotyczące leków przeciwpadaczkowych oraz liczby osób przyjmujących te leki w trakcie badania zostały zaprezentowane w Tab. 21.

Badania LAK vs PBO:

We wszystkich badaniach z udziałem lakoamidu średni wiek pacjentów (38,8 lat) był podobny do średniego wieku pacjentów biorących udział w badaniach dla brywaracetamu. We wszystkich badaniach zdecydowaną większość stanowili przedstawiciele rasy kaukaskiej ze zdiagnozowaną padaczką od średnio 23,9 lat, którzy dotychczas przyjmowali ≥ 7 LPP w życiu. Mediana częstości napadów w fazie wstępnej wynosiła 9,9-15,0/28 dni. W każdym badaniu największy odsetek pacjentów przyjmował dodatkowo do otrzymanego leczenia 2 leki przeciwpadaczkowe.

Mając na uwadze specyfikę choroby, w której istotne znaczenie ma indywidualizacja leczenia a co za tym idzie duża różnorodność decyzji terapeutycznych a także chorych, obserwowana w praktyce klinicznej, możliwa heterogeniczność populacji wydaje się być akceptowalna. Liczne rekomendacje i wytyczne - polskie oraz międzynarodowe - wskazują na konieczność indywidualizacji sposobów leczenia padaczki. Należy podkreślić stanowisko Polskiego Towarzystwa Neurologicznego z 2016: „Ważne jest, aby lekarz prowadzący dysponował szeroką gamą różnych opcji terapeutycznych w postępowaniu z tak złożonym zespołem chorobowym, jak padaczka.”⁵

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania brywaracetamu w leczeniu napadów częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży w wieku od 16 lat z padaczką oceniono na podstawie 4 randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących stosowanie brywaracetamu ze stosowaniem placebo (stałe dawki brywaracetamu: Biton 2014 [BRV 50 mg/d], Klein 2015 [BRV 100 i 200 mg/d], Ryvlin 2014 [BRV 50 i 100 mg/d]; elastyczne dawkowanie brywaracetamu: Kwan 2014 [BRV 20-150 mg/d]).

Nie odnaleziono opublikowanych badań bezpośrednio porównujących brywaracetam z lakozamidem. Na podstawie odnalezionych badań bezpośrednich zidentyfikowano placebo jako komparator pośredni. Takie podejście ma wiele ograniczeń, ale obecnie to jedyna możliwość porównania tych dwóch opcji terapeutycznych.

W porównaniu pośrednim analizowano najmniejsze oraz największe (zgodne z Charakterystykami Produktów Leczniczych) dawki leków (BRV 50 mg vs LAK 200 mg oraz BRV 200 mg vs LAK 400 mg), zgodnie z metodyką zastosowaną w badaniu Brigo 2016 (rozdział 4.1), a także elastyczne dawkowanie brywaracetamu z najmniejszą i największą dawką lakozamidu (BRV 20-150 mg vs LAK 200 mg oraz BRV 20-150 mg vs LAK 400 mg). Metodyka przeprowadzenia porównania pośredniego była zastosowana w badaniu Brigo 2016, a także w dokumencie IQWiG (Brivaracetam – Benefit assessment acc. to §35a Social Code Book V, maj 2016 r.), w którym podkreśla się znaczenie badania Kwan 2014 (z elastycznym dawkowaniem brywaracetamu). Wydają się więc, iż metodyka zastosowania w niniejszej analizie, która adresuje oba podejścia, jest właściwa.

Porównanie brywaracetamu z placebo na podstawie badań bezpośrednich przedstawiono na potrzeby przeprowadzenia porównania pośredniego.

W analizie skuteczności oceniono następujące punkty końcowe:

- odsetek chorych z $\geq 50\%$ redukcją częstości napadów padaczkowych częściowych;
- odsetek chorych, u których nie wystąpiły napady padaczkowe.

Wytyczne kliniczne Europejskiej Agencji Leków (EMA) dotyczące leczenia padaczki z 2010 r. wskazują, iż ocenę skuteczności leczenia należy przeprowadzić przede wszystkim w oparciu o **odsetek chorych z $\geq 50\%$ redukcją częstości napadów padaczkowych**, stanowiący jednocześnie pierwszorzędowy punkt końcowy oraz w oparciu o drugorzę-

dowe punkty końcowe tj.: **odsetek pacjentów, u których nie wystąpiły napady padaczkowe**, czas zatrzymania leczenia, nasilenie napadów, pomiar stężenia leku w osoczu, skala pomiaru zdolności do pracy, skala pomiaru częstotliwości napadów i zdarzeń niepożądanych oraz wyniki badania EEG.

Należy podkreślić, iż także w wytycznych NICE z 2004 r. ostatnio zaktualizowanych i opublikowanych w lutym 2016 r. za **istotny wynik zdrowotny wskazywane jest zmniejszenie częstości napadów padaczkowych o 50%**, a brak osiągnięcia tak zdefiniowanego punktu końcowego może zostać uznany za brak skuteczności dotychczasowego leczenia.

Na podstawie porównania pośredniego wykazano **zbliżoną skuteczność brywaracetamu i lakozamidu w zakresie odsetka chorych z $\geq 50\%$ redukcją częstości napadów padaczkowych oraz odsetka chorych, u których nie wystąpiły napady padaczkowe** (chorych wolnych od napadów padaczkowych). Porównywalną skuteczność wykazano zarówno dla porównania brywaracetamu z lakozamidem w stałych dawkach (BRV 50 vs LAK 200; BRV 200 vs LAK 400) jak i dla porównania uwzględniającego badanie z elastycznym sposobem dawkowania (BRV 20-150 vs LAK 200; BRV 20-150 vs LAK 400).

Profil bezpieczeństwa brywaracetamu był zbliżony do obserwowanego dla lakozamidu. Jednak w przypadku porównania elastycznego dawkowania brywaracetamu z maksymalną dawką lakozamidu u chorych leczonych lakozamidem istotnie statystycznie częściej obserwowano w szczególności zdarzenia niepożądane ogółem, zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia, ciężkie zdarzenia niepożądane, zawroty głowy z zaburzeniem równowagi i bóle głowy.

Na podstawie zidentyfikowanych dowodów naukowych nie ma podstaw do wskazania terapii bardziej efektywnej i lepiej tolerowanej. Brywaracetam może być uznany za terapię o porównywalnej skuteczności oraz zbliżonym profilu bezpieczeństwa w porównaniu z lakozamidem, przy korzyściach klinicznych obu preparatów znacznie przewyższających ryzyko ich stosowania.

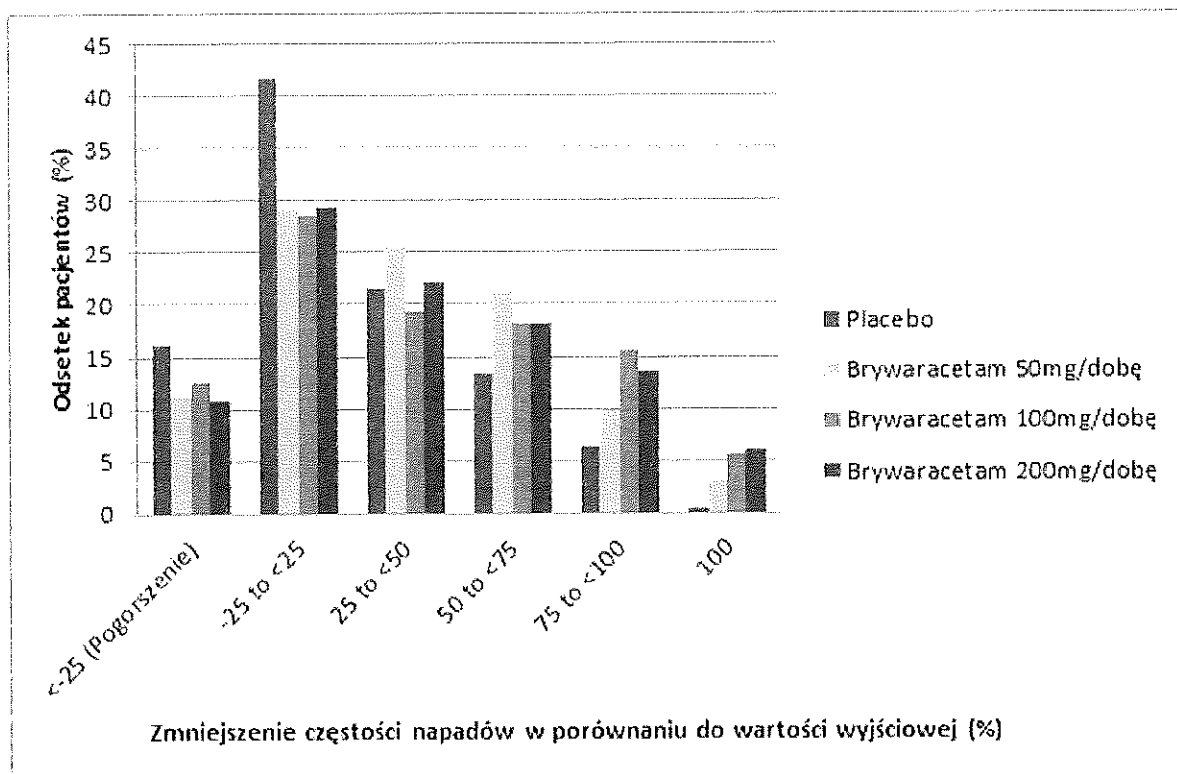
Podobną metodykę dotyczącą porównania pośredniego, tj. porównanie najmniejszych i największych zgodnych z Charakterystykami Produktów Leczniczych dawek leków (BRV 50 mg vs LAK 200 mg oraz BRV 200 mg vs LAK 400 mg) zastosowano także w opracowaniu wtórnym **Brigo 2016**. Wyniki tego badania również wskazują, iż skuteczność oraz profil bezpieczeństwa brywaracetamu jest zbliżony do lakozamidu.

Należy dodatkowo podkreślić, iż niezależnie od zastosowanej dawki brywaracetamu (50 mg, 100 mg, 200 mg) wyniki porównania bezpośredniego z placebo jednoznacznie wskazują na przewagę analizowanej interwencji. Ponadto żadna z tych dawek nie wyróżnia się istotnie pod względem skuteczności, co odpowiada zapisom dawkowania brywaracetamu w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Charakterystyka Produktu Leczniczego BRV wskazuje, iż w zbiorczej analizie danych z trzech kluczowych badań (**Biton 2014, Ryvlin 2014, Klein 2015**) nie zaobserwowano

różnic dotyczących skuteczności (mierzonej jako odsetek pacjentów, u których wystąpiła 50% reakcja na leczenie) w zakresie dawki od 50 mg/dobę do 200 mg/dobę, po skojarzeniu brywaracetamu z indukującymi i nieindukującymi lekami przeciwpadaczkowymi. W badaniach klinicznych napady padaczkowe nie wystąpiły w 12-tygodniowym okresie leczenia u 2,5% (4/161), 5,1% (17/332) i 4,0% (10/249) pacjentów przyjmujących brywaracetam w dawce, odpowiednio, 50 mg/dobę, 100 mg/dobę i 200 mg/dobę w porównaniu do 0,5% (2/418) pacjentów przyjmujących placebo.

Rys 64. Odsetek pacjentów według kategorii: zmiana częstości napadów po zastosowaniu brywaracetamu i placebo (ponad 12 tygodni), we wszystkich trzech kluczowych badaniach klinicznych prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby.²³



Zgodnie z **Charakterystyką Produktu Leczniczego BRV** najczęstszymi działaniami niepożądanymi (> 10%) w przypadku leczenia brywaracetamem były: senność (14,3%) i zawroty głowy (11,0%). Ich nasilenie było zwykle łagodne lub umiarkowane. Senność i zmęczenie (8,2%) zgłaszano częściej podczas zwiększania dawki. W ciągu pierwszych 7 dni leczenia zgłaszano podobne działania niepożądane jak w całym okresie leczenia.

Odsetek przypadków odstawienia leku z powodu działań niepożądanych wynosił 3,5%, 3,4% i 4,0% u pacjentów przydzielonych losowo do grupy przyjmującej brywaracetam w dawce, odpowiednio: 50 mg/dobę, 100 mg/dobę i 200 mg/dobę oraz 1,7% u pacjentów przyjmujących placebo. Działaniem niepożądanym najczęściej prowadzącym do odstawienia brywaracetamu były zawroty głowy (0,8%) i drgawki (0,8%).

W publikacji **Mukuria 2016** jakość życia chorych biorących udział w 3 randomizowanych badaniach klinicznych (N=1 095 chorych leczonych brywaracetamem, okres obserwacji 12 tyg. w 2 badaniach i 16 tyg. w 1 badaniu) oceniono przy pomocy kwestionariuszy EQ-5d-3L i QOLIE-31P. Uzyskano następujące wyniki dotyczące jakości życia:

- EQ-5d-3L, średnia (SD):
 - na początku badań: 0,759 (0,232);
 - na koniec okresu obserwacji: 0,777 (0,230);
- QOLIE-31P, średnia (SD):
 - na początku badań: 55,6 (16,0);
 - na koniec okresu obserwacji: 59,9 (16,1).

Zmianę jakości życia przedstawiono jednak jedynie dla chorych stosujących brywaracetam, bez uwzględnienia efektu placebo.

Dodatkowo w analizie Brandt 2017 wykazano, że leczenie wspomagające brywaracetamem, podobnie jak placebo wiąże się ze stabilnym lub poprawiającym ogólny poziom HRQoL (jakość życia zależnego od zdrowia) w czasie. Wyniki te odzwierciedlają znaną skuteczność i profil bezpieczeństwa brywaracetamu.

W dwóch badaniach 3 fazy, z randomizacją i kontrolą z użyciem placebo (**Biton 2014**, **Ryvlin 2014**), u 20% pacjentów podawano lewetyracetam, jako lek przeciwpadaczkowy stosowany jednocześnie z brywaracetamem. Chociaż liczba pacjentów była ograniczona, nie zaobserwowano, by brywaracetam był bardziej skuteczny niż placebo u pacjentów przyjmujących jednocześnie lewetyracetam, co może wiązać się z współzawodnictwem w miejscu wiązania SV2A. Nie odnotowano innych obserwacji dotyczących bezpieczeństwa lub tolerancji. Status zażywania lewetyracetamu przez pacjentów, uwzględniony w badaniach dla brywaracetamu przedstawia Tab. 108.

W trzecim badaniu (**Klein 2015**), wstępnie przygotowana analiza, wykazała przewagę brywaracetamu w dawkach 100 mg/dobę i 200 mg/dobę nad placebo, u pacjentów z wcześniejszą ekspozycją na lewetyracetam. Mniejsza skuteczność obserwowana u tych pacjentów w porównaniu z pacjentami, którzy nie stosowali wcześniej lewetyracetamu, była prawdopodobnie związana z większą liczbą stosowanych wcześniej leków przeciwpadaczkowych i większą częstością występowania napadów padaczkowych w punkcie wyjściowym. Status zażywania lewetyracetamu przez pacjentów przedstawiono w Tab. 108.

Badanie **Asadi-Pooya 2017** typu post-hoc zostało przeprowadzone w celu zbadania skuteczności leczenia wspomagającego BRV u pacjentów, którzy wcześniej przyjmowali lewetyracetam (LEV) oraz zbadania czy zmiany w skuteczności były powiązane z podobnym mechanizmem działania tych dwóch leków. Dane zostały zebrane z trzech badań trzeciej fazy (NCT00490035; NCT00464269; NCT01261325 - Biton 2014; Klein 2015; Rheims, Ryvlin 2014) od dorosłych z napadami ogniskowymi biorących 1–2 leków przeciwpadaczkowych, którzy otrzymali placebo lub BRV w dawce 50–200 mg/dziennie bez dostosowywania dawki w ciągu 12-tygodniowego okresu leczenia.

Analizie poddano łącznie 1 160 pacjentów. Odsetek osób, które ukończyły badanie był podobny w obu podgrupach (w grupie, którzy przed badaniem nie przyjmowali LEV oraz w grupie z ekspozycją na LEV). **W porównaniu z placebo w odniesieniu do wszystkich dawek BRV odsetek pacjentów z 50% redukcją częstości napadów padaczkowych był większy w grupie osób, które przed badaniem nie przyjmowały LEV niż w grupie pacjentów, którzy wcześniej przyjmowali LEV.** Ponadto badanie wykazało, iż wcześniejsze niepowodzenie terapii powszechnie przepisywanymi lekami przeciwpadaczkowymi w tym między innymi lewetyracetamem związane jest z mniejszą odpowiedzią na BRV niezależnie od mechanizmu działania tych leków. Dodatkowo analiza post hoc wskazuje, iż niepowodzenie związane z wcześniejszym leczeniem LEV nie wyklucza stosowania BRV u pacjentów z padaczką.

Badania skuteczności praktycznej włączone do niniejszej analizy pomimo ograniczeń związanych przede wszystkim ze specyfiką populacji chorych (badanie Steinhoff 2017), opisanych w rozdziale 7 wykazały, iż brywaracetam w szerokim zastosowaniu klinicznym jest dobrze tolerowanym lekiem przeciwpadaczkowym, odpowiadającym częstości obserwacji w próbach klinicznych, pomimo, iż 90% pacjentów, włączonych do badania przyjmowało wcześniej lewetyracetam (badanie Steinig 2017).

Tab. 108. Status zażywania lewetyracetamu przez pacjentów, uwzględniony w badaniach dla brywaracetamu.

Badanie	Liczebność populacji, n	Wcześniejsze zażywanie LEV, n (%)	Nigdy niezażywany LEV, n (%)	LEV+BRV, n (%)
Biton 2014				
BRV 50 mg	101	20 (19,8)	bd	19 (18,8)
PBO	98	22 (22,4)	bd	19 (19,4)
Klein 2015				
BRV 200 mg	249	134 (53,8)	115 (46,2)	bd
PBO	259	143 (55,2)	116 (44,8)	bd
Rymlin 2014				
BRV 50 mg	99	bd	bd	20 (20,2)
PBO	100	bd	bd	18 (18,0)

Należy także podkreślić, iż odsetek chorych z $\geq 50\%$ redukcją częstotliwości napadów padaczkowych jest numerycznie większy w przypadku pacjentów, którzy nie przyjmowali lewetyracetamu przed badaniem oraz u tych, którzy nie przyjmowali lewetyracetamu jednocześnie z brywaracetamem – co zostało odnotowane w Charakterystyce Produktu

Leczniczego Szczegółowe wyniki dla tej subpopulacji chorych zaprezentowano w Tab. 109.

Tab. 109. $\geq 50\%$ redukcja częstotliwości napadów padaczkowych. Wyniki dla subpopulacji.

Badanie	Liczebność subpopulacji (pacjenci, którzy przyjmowali LEV przed badaniem), n	Pacjenci, którzy przyjmowali LEV przed badaniem, n	Liczebność subpopulacji (pacjenci, którzy NIE przyjmowali LEV przed badaniem), n	Pacjenci, którzy NIE przyjmowali LEV przed badaniem, n	Liczebność subpopulacji (BRV+LEV), n	BRV+LEV, n	Liczebność subpopulacji (BRV), n	BRV, n
Biton 2014								
BRV 50 mg	20	7	62	25	19	1	bd	bd
PBO	22	4	55	9	19	3	bd	bd
Klein 2015								
BRV 200 mg	134	31,3*	115	45,2**	nd	nd	nd	nd
PBO	143	16,8	116	27,6	nd	nd	nd	nd
Kwan 2014								
BRV 20-150 mg	nd	nd	nd	nd	61	13,1	262	34,4
PBO	nd	nd	nd	nd	22	18,2	86	16,3
Ryvlin 2014								
BRV 50 mg	28	21,4	51	33,3	20	20,0	nd	nd
PBO	27	22,2	55	18,2	18	22,2	nd	nd

*p=0,007; **p=0,008

12 Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych

Nie odnaleziono badań przeprowadzonych w tak specyficznej zawężonej populacji chorych, a zatem analizę przeprowadzono na podstawie badań dotyczących wszystkich chorych w wieku od 16 lat z padaczką, z napadami częściowymi i częściowymi wtórnie uogólnionymi.

Do dnia 26 maja 2017 r. zidentyfikowano **4 randomizowane badania kliniczne** oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania brywaracetamu w bezpośrednim porównaniu z placebo (stałe dawki brywaracetamu: Biton 2014 [BRV 50 mg/d], Klein 2015 [BRV 100 i 200 mg/d], Ryvlin 2014 [BRV 50 i 100 mg/d]; elastyczne dawkowanie brywaracetamu: Kwan 2014 [BRV 20-150 mg/d]).

Nie odnaleziono opublikowanych badań bezpośrednio porównujących brywaracetam z lakozamidem. Na podstawie odnalezionych badań bezpośrednich zidentyfikowano placebo jako komparator pośredni.

Ocenę skuteczności brywaracetamu w porównaniu z lakozamidem przeprowadzono na podstawie 6 badań:

- 3 badań porównujących stosowanie brywaracetamu z placebo (stałe dawki brywaracetamu: Biton 2014 [BRV 50 mg/d], Klein 2015 [BRV 100 i 200 mg/d], Ryvlin 2014 [BRV 50 i 100 mg/d]);
- 3 badań porównujących stosowanie lakozamidu z placebo (stałe dawki lakozamidu 200 i 400 mg/d: Chung 2010, Halasz 2009, Ben-Manachem 2007).

W porównaniu pośrednim analizowano najmniejsze oraz największe zgodne z Charakterystykami Produktów Leczniczych dawki leków (BRV 50 mg vs LAK 200 mg oraz BRV 200 mg vs LAK 400 mg), zgodnie z metodyką zastosowaną w badaniu Brigo 2016 (rozdział 4.1), a także elastyczne dawkowanie brywaracetamu z najmniejszą i największą dawką lakozamidu (BRV 20-150 mg vs LAK 200 mg oraz BRV 20-150 mg vs LAK 400 mg).

Wyniki dla pozostałych, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, dawek brywaracetamu (100 mg) przedstawiono osobno w aneksie (rozdział 15.3).

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania **brywaracetamu w pośrednim porównaniu z lakozamidem:**

OCENA SKUTECZNOŚCI – BRV 50 vs LAK 200 i BRV 200 vs LAK 400 (stałe dawki)

- **odsetek chorych z $\geq 50\%$ redukcją częstości napadów padaczkowych**
 - brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy: BRV 50 mg i LAK 200 mg (OR=1,17 [0,64; 2,15], p=ns; RD=0,02 [-0,1; 0,14], p=ns) oraz BRV 200 mg i LAK 400 mg (OR=0,94 [0,57; 1,56], p=ns; RD=-0,02 [-0,12; 0,08], p=ns).
- **odsetek chorych, u których nie wystąpiły napady padaczkowe**
 - brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy: BRV 50 mg i LAK 200 mg (OR=4,87 [0,19; 121,90], p=ns; RD=0,01 [-0,04; 0,06], p=ns) oraz BRV 200

mg i LAK 400 mg (OR=1,96 [0,29; 13,23], p=ns; RD= 0,01 [-0,02; 0,04], p=ns).

OCENA SKUTECZNOŚCI – BRV 20-150 vs LAK 200 i LAK 400 (elastyczne dawkowanie)

- **odsetek chorych z ≥50% redukcją częstości napadów padaczkowych**
 - brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy: BRV 20-150 mg i LAK 200 mg (OR=1,35 [0,68; 2,65], p=ns; RD=0,04 [-0,08; 0,16], p=ns) oraz BRV 20-150 mg i LAK 400 mg (OR=0,94 [0,49; 1,77], p=ns; RD=-0,04 [-0,15; 0,07], p=ns).
- **odsetek chorych, u których nie wystąpiły napady padaczkowe**
 - brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy: BRV 20-150 mg i LAK 200 mg (OR=2,05 [0,09; 49,19], p=ns; RD=0,01 [-0,02; 0,04], p=ns) oraz BRV 20-150 mg i LAK 400 mg (OR=1,36 [0,06; 30,65], p=ns; RD= 0,00 [-0,03; 0,03], p=ns).

OCENA BEZPIECZEŃSTWA – BRV 50 i BRV 200 vs LAK 200 i LAK 400 (stałe dawki)

- **zdarzenia niepożądane ogółem**
 - brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy: BRV 50 mg i LAK 200 mg (OR=0,95 [95%CI: 0,48; 1,87], p=ns; RD= 0,00 [95%CI: -0,16; 0,16], p=ns)
 - brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy: BRV 200 mg i LAK 400 mg dla parametru bezwzględnego (RD=-0,08 [95%CI: -0,18; 0,02], p=ns) oraz istotnie statystycznie mniejsza częstość **w grupie BRV** pomiędzy: BRV 200 mg i LAK 400 mg dla parametru względnego (OR=0,61 [95%CI: 0,38; 0,99], p<0,05).
- **zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia**
 - brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy: BRV 50 mg i LAK 200 mg (OR=1,12 [95%CI: 0,33; 3,86], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,06; 0,04], p=ns)
 - brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy: BRV 200 mg i LAK 400 mg dla parametru względnego (OR=0,46 [95%CI: 0,18; 1,22], p=ns) oraz istotnie statystycznie mniejsza częstość **w grupie BRV** pomiędzy: BRV 200 mg i LAK 400 mg dla parametru bezwzględnego (RD=-0,09 [95%CI: -0,15; -0,03], p<0,05).
- **ciężkie zdarzenia niepożądane**
 - brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy: BRV 50 mg i LAK 200 mg (OR=0,55 [95%CI: 0,15; 2,03], p=ns; RD=-0,03 [95%CI: -0,08; 0,02], p=ns) oraz BRV 200 mg i LAK 400 mg (OR=0,93 [95%CI: 0,14; 1,45], p=ns), p=ns; RD=-0,04 [95%CI: -0,08; 0,002], p=ns).

pozostałe zdarzenia niepożądane:

- **zawroty głowy z zaburzeniami równowagi**
 - brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy: BRV 50 mg i LAK 200 mg (OR=0,67 [95%CI: 0,27; 1,67], p=ns; RD=-0,05 [95%CI: -0,12; 0,02], p=ns)

- brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy: BRV 200 mg i LAK 400 mg dla parametru względnego (OR=0,74 [95%CI: 0,33; 1,62], p=ns) oraz istotnie statystycznie mniejsza częstość **w grupie BRV** pomiędzy: BRV 200 mg i LAK 400 mg dla parametru bezwzględnego (RD=-0,10 [95%CI: -0,17; -0,03], p<0,05).
- **zawroty głowy z uczuciem wirowania**
 - brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy: BRV 50 mg i LAK 200 mg dla parametru względnego (OR=0,17 [95%CI: 0,02; 1,60], p=ns) oraz istotnie statystycznie mniejsza częstość **w grupie BRV** pomiędzy: BRV 50 mg i LAK 200 mg dla parametru bezwzględnego (RD=-0,06 [95%CI: -0,12; -0,003], p<0,05).
- **zmęczenie**
 - brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy: BRV 50 mg i LAK 200 mg (OR=2,15 [95%CI: 0,55; 8,38], p=ns; RD=0,02 [95%CI: -0,04; 0,08], p=ns) oraz BRV 200 mg i LAK 400 mg (OR=1,57 [95%CI: 0,55; 4,47], p=ns; RD=0,04 [95%CI: -0,02; 0,10], p=ns).
- **ból głowy**
 - brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy: BRV 50 mg i LAK 200 mg (OR=0,98 [95%CI: 0,43; 2,23], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,08; 0,096], p=ns) oraz BRV 200 mg i LAK 400 mg (OR=0,60 [95%CI: 0,28; 1,30], p=ns; RD=-0,05 [95%CI: -0,11; 0,01], p=ns).
- **senność**
 - brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy: BRV 50 mg i LAK 200 mg (OR=1,53 [95%CI: 0,53; 4,42], p=ns; RD=0,04 [95%CI: -0,03; 0,11], p=ns) oraz BRV 200 mg i LAK 400 mg (OR=1,56 [95%CI: 0,70; 3,49], p=ns; RD=0,06 [95%CI: -0,009; 0,13], p=ns).
- **zapalenie nosogardła**
 - brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy: BRV 50 mg i LAK 200 mg (OR=2,23 [95%CI: 0,32; 15,52], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,04; 0,06], p=ns).
- **nudności**
 - brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy: BRV 50 mg i LAK 200 mg (OR=0,55 [95%CI: 0,15; 2,05], p=ns; RD=-0,03 [95%CI: -0,09; 0,03], p=ns).
- **zakażenie górnych dróg oddechowych**
 - brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy: BRV 50 mg i LAK 200 mg (OR=0,10 [95%CI: 0,006; 1,62], p=ns; RD=-0,04 [95%CI: -0,14; 0,06], p=ns).
- **wymioty**
 - brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy: BRV 50 mg i LAK 200 mg (OR=1,92 [95%CI: 0,18; 20,48], p=ns; RD=0,00 [95%CI: -0,06; 0,06], p=ns).

**OCENA BEZPIECZEŃSTWA – BRV 20-150 vs LAK 200 i LAK 400 (elastyczne dawko-
wanie)**

- **zdarzenia niepożądane ogółem**
 - brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy: BRV 20-150 mg i LAK 200 mg (OR=0,66 [95%CI: 0,37; 1,16], p=ns; RD=-0,09 [95%CI: -0,22; 0,04], p=ns).
 - istotnie statystycznie mniejsza częstość **w grupie BRV** pomiędzy: BRV 20-150 mg i LAK 400 mg (OR=0,46 [95%CI: 0,27; 0,79], p<0,05; RD=-0,14 [95%CI: -0,26; -0,02], p<0,05).
- **zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia**
 - brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy: BRV 20-150 mg i LAK 200 mg (OR=0,75 [95%CI: 0,23; 2,40], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,08; 0,04], p=ns).
 - istotnie statystycznie mniejsza częstość **w grupie BRV** pomiędzy: BRV 20-150 mg i LAK 400 mg (OR=0,32 [95%CI: 0,11; 0,92], p<0,05; RD=-0,11 [95%CI: -0,17; -0,05], p<0,05).
- **ciężkie zdarzenia niepożądane**
 - brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy: BRV 20-150 mg i LAK 200 mg (OR=0,33 [95%CI: 0,11; 1,00], p=ns; RD=-0,06 [95%CI: -0,12; 0,004], p=ns).
 - istotnie statystycznie mniejsza częstość **w grupie BRV** pomiędzy: BRV 20-150 mg i LAK 400 mg (OR=0,93 [95%CI: 0,12; 0,96], p<0,05; RD=-0,06 [95%CI: -0,12; -0,002], p<0,05).

pozostałe zdarzenia niepożądane:

- **zawroty głowy z zaburzeniami równowagi**
 - brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy: BRV 20-150 mg i LAK 200 mg (OR=0,61 [95%CI: 0,22; 1,70], p=ns; RD=-0,06 [95%CI: -0,13; 0,01], p=ns).
 - istotnie statystycznie mniejsza częstość **w grupie BRV** pomiędzy: BRV 20-150 mg i LAK 400 mg (OR=0,35 [95%CI: 0,14; 0,92], p<0,05; RD=-0,16 [95%CI: -0,23; -0,09], p<0,05).
- **zmęczenie**
 - brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy: BRV 20-150 mg i LAK 200 mg (OR=1,16 [95%CI: 0,34; 4,002], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,05; 0,07], p=ns) oraz BRV 20-150 mg i LAK 400 mg (OR=0,93 [95%CI: 0,27; 3,18], p=ns; RD=0,00 [95%CI: -0,06; 0,06], p=ns).
- **ból głowy**
 - brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy: BRV 20-150 mg i LAK 200 mg (OR=0,47 [95%CI: 0,21; 1,04], p=ns; RD=-0,09 [95%CI: -0,18; 0,004], p=ns).
 - istotnie statystycznie mniejsza częstość **w grupie BRV** pomiędzy: BRV 20-150 mg i LAK 400 mg (OR=0,43 [95%CI: 0,21; 0,86], p<0,05; RD=-0,11 [95%CI: -0,20; -0,02], p<0,05).
- **senność**

- brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy: BRV 20-150 mg i LAK 200 mg (OR=2,43 [95%CI: 0,71; 8,32], p=ns; RD=0,06 [95%CI: -0,004; 0,12], p=ns) oraz BRV 20-150 mg i LAK 400 mg (OR=1,87 [95%CI: 0,61; 5,68], p=ns); RD=0,04 [95%CI: -0,02; 0,10], p=ns).
- **zapalenie nosogardła**
 - brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy: BRV 20-150 mg i LAK 200 mg (OR=0,42 [95%CI: 0,10; 1,72], p=ns; RD=-0,04 [95%CI: -0,11; 0,03], p=ns).
- **nudności**
 - brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy: BRV 20-150 mg i LAK 200 mg (OR=0,37 [95%CI: 0,12; 1,095], p=ns; RD=-0,06 [95%CI: -0,13; 0,008], p=ns).

Do dnia 26 maja 2017 r. zidentyfikowano **10 opracowań wtórnych** ze sprecyzowanym pytaniem klinicznym, wyszukiwaniem przeprowadzonym niezależnie przez co najmniej dwóch analityków w co najmniej dwóch bazach informacji medycznej dotyczących analizowanego problemu decyzyjnego, tj. oceny skuteczności klinicznej i/lub bezpieczeństwa stosowania brywaracetamu w leczeniu lekoopornej padaczki ogniskowej.

Podobną metodykę dotyczącą porównania pośredniego, tj. porównanie najmniejszych i największych dawek leków zgodnych z Charakterystykami Produktów Leczniczych dawki leków (BRV 50 mg vs LAK 200 mg oraz BRV 200 mg vs LAK 400 mg) zastosowano w jednym, zidentyfikowanym opracowaniu wtórnym **Brigo 2016**.

Wyniki z badania Brigo 2016 dla poszczególnych punktów końcowych przedstawiono poniżej:

- **odsetek pacjentów z $\geq 50\%$ redukcją częstości napadów padaczkowych**
 - BRV 50 mg vs LAK 200 mg: OR=1,58 [95%CI: 0,92; 2,70], p=ns
 - BRV 200 mg vs LAK 400 mg: OR=0,97 [95%CI: 0,59; 1,60], p=ns
- **odsetek pacjentów, u których nie wystąpiły napady padaczkowe**
 - BRV 50 mg vs LAK 200 mg: OR=3,76 [95%CI: 0,49; 29,01], p=ns
 - BRV 200 mg vs LAK 400 mg: OR=1,71 [95%CI: 0,23; 12,53], p=ns
- **zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia**
 - BRV 50 mg vs LAK 200 mg: OR=0,87 [95%CI: 0,28; 2,65], p=ns
 - BRV 200 mg vs LAK 400 mg: OR=0,49 [0,17; 1,37], p=ns

13 Tabelaryczne zestawienie wyników skuteczności i bezpieczeństwa

Tab. 110. Analiza skuteczności BRV vs LAK – zestawienie wyników.

	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p
Odsetek pacjentów z $\geq 50\%$ redukcją częstości napadów padaczkowych				
BRV 50 mg/d vs LAK 200 mg/d	1,17 [0,64; 2,15]	ns	0,02 [-0,1; 0,14]	ns
BRV 200 mg/d vs LAK 400 mg/d	0,94 [0,57; 1,56]	ns	-0,02 [-0,12; 0,08]	ns
BRV 20-150 mg/d (elastyczne dawkowanie) vs LAK 200 mg/d	1,35 [0,68; 2,65]	ns	0,04 [-0,08; 0,16]	ns
BRV 20-150 mg/d (elastyczne dawkowanie) vs LAK 400 mg/d	0,94 [0,49; 1,77]	ns	-0,04 [-0,15; 0,07]	ns
Odsetek pacjentów, u których nie wystąpiły napady padaczkowe				
BRV 50 mg/d vs LAK 200 mg/d	4,87 [0,19; 121,90]	ns	0,01 [-0,02; 0,04]	ns
BRV 200 mg/d vs LAK 400 mg/d	1,96 [0,29; 13,23]	ns	0,01 [-0,02; 0,04]	ns
BRV 20-150 mg/d (elastyczne dawkowanie) vs LAK 200 mg/d	2,05 [0,09; 49,19]	ns	0,01 [-0,02; 0,04]	ns
BRV 20-150 mg/d (elastyczne dawkowanie) vs LAK 400 mg/d	1,36 [0,06; 30,65]	ns	0,00 [-0,03; 0,03]	ns

Tab. 111. Analiza bezpieczeństwa BRV vs LAK – zestawienie wyników.

	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p
Zdarzenia niepożądane ogółem				
BRV 50 mg/d vs LAK 200 mg/d	0,95 [0,48; 1,87]	ns	0,00 [-0,16; 0,16]	ns
BRV 200 mg/d vs LAK 400 mg/d	0,61 [0,38; 0,99]	<0,05	-0,08 [-0,18; 0,02]	ns
BRV 20-150 mg/d (elastyczne dawkowanie) vs LAK 200 mg/d	0,66 [0,37; 1,16]	ns	-0,09 [-0,22; 0,04]	ns
BRV 20-150 mg/d (elastyczne dawkowanie) vs LAK 400 mg/d	0,46 [0,27; 0,79]	<0,05	-0,14 [-0,26; -0,02]	<0,05

	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p
Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia				
BRV 50 mg/d vs LAK 200 mg/d	1,12 [0,33; 3,86]	ns	-0,01 [-0,06; 0,04]	ns
BRV 200 mg/d vs LAK 400 mg/d	0,46 [0,18; 1,22]	ns	-0,09 [-0,15; -0,03]	<0,05
BRV 20-150 mg/d (elastyczne dawkowanie) vs LAK 200 mg/d	0,75 [0,23; 2,40]	ns	-0,02 [-0,08; 0,04]	ns
BRV 20-150 mg/d (elastyczne dawkowanie) vs LAK 400 mg/d	0,32 [0,11; 0,92]	<0,05	-0,11 [-0,17; -0,05]	<0,05
Ciężkie zdarzenia niepożądane				
BRV 50 mg/d vs LAK 200 mg/d	0,55 [0,15; 2,03]	ns	-0,03 [-0,08; 0,02]	ns
BRV 200 mg/d vs LAK 400 mg/d	0,93 [0,14; 1,45]	ns	-0,04 [-0,08; 0,002]	ns
BRV 20-150 mg/d (elastyczne dawkowanie) vs LAK 200 mg/d	0,33 [0,11; 1,00]	ns	-0,06 [-0,12; 0,004]	ns
BRV 20-150 mg/d (elastyczne dawkowanie) vs LAK 400 mg/d	0,93 [0,12; 0,96]	<0,05	-0,06 [-0,12; -0,002]	<0,05
Zawroty głowy z zaburzeniami równowagi				
BRV 50 mg/d vs LAK 200 mg/d	0,67 [0,27; 1,67]	ns	-0,05 [-0,12; 0,02]	ns
BRV 200 mg/d vs LAK 400 mg/d	0,74 [0,33; 1,62]	ns	-0,10 [-0,17; -0,03]	<0,05
BRV 20-150 mg/d (elastyczne dawkowanie) vs LAK 200 mg/d	0,61 [0,22; 1,70]	ns	-0,06 [-0,13; 0,01]	ns
BRV 20-150 mg/d (elastyczne dawkowanie) vs LAK 400 mg/d	0,35 [0,14; 0,92]	<0,05	-0,16 [-0,23; -0,09]	<0,05
Zawroty głowy z uczuciem wirowania				
BRV 50 mg/d vs LAK 200 mg/d	0,17 [0,02; 1,60]	ns	-0,06 [-0,12; -0,003]	<0,05
Zmęczenie				
BRV 50 mg/d vs LAK 200 mg/d	2,15 [0,55; 8,38]	ns	0,02 [-0,04; 0,08]	ns
BRV 200 mg/d vs LAK 400 mg/d	1,57 [0,55; 4,474]	ns	0,04 [-0,02; 0,10]	ns
BRV 20-150 mg/d (elastyczne dawkowanie) vs LAK 200 mg/d	1,16 [0,34; 4,002]	ns	0,01 [-0,05; 0,07]	ns

	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p
BRV 20-150 mg/d (elastyczne dawkowanie) vs LAK 400 mg/d	0,93 [0,27; 3,18]	ns	0,00 [-0,06; 0,06]	ns
Ból głowy				
BRV 50 mg/d vs LAK 200 mg/d	0,98 [0,43; 2,23]	ns	0,01 [-0,08; 0,10]	ns
BRV 200 mg/d vs LAK 400 mg/d	0,60 [0,28; 1,30]	ns	-0,05 [-0,11; 0,01]	ns
BRV 20-150 mg/d (elastyczne dawkowanie) vs LAK 200 mg/d	0,47 [0,21; 1,04]	ns	-0,09 [-0,18; 0,004]	ns
BRV 20-150 mg/d (elastyczne dawkowanie) vs LAK 400 mg/d	0,43 [0,21; 0,86]	<0,05	-0,11 [-0,20; -0,02]	<0,05
Senność				
BRV 50 mg/d vs LAK 200 mg/d	1,53 [0,53; 4,42]	ns	0,04 [-0,03; 0,11]	ns
BRV 200 mg/d vs LAK 400 mg/d	1,56 [0,70; 3,49]	ns	0,06 [-0,009; 0,13]	ns
BRV 20-150 mg/d (elastyczne dawkowanie) vs LAK 200 mg/d	2,43 [0,71; 8,32]	ns	0,06 [-0,004; 0,12]	ns
BRV 20-150 mg/d (elastyczne dawkowanie) vs LAK 400 mg/d	1,87 [0,61; 5,68]	ns	0,04 [-0,02; 0,10]	ns
Zapalenie nosogardła				
BRV 50 mg/d vs LAK 200 mg/d	2,23 [0,32; 15,52]	ns	0,01 [-0,04; 0,06]	ns
BRV 20-150 mg/d (elastyczne dawkowanie) vs LAK 200 mg/d	0,42 [0,10; 1,72]	ns	-0,04 [-0,11; 0,03]	ns
Nudności				
BRV 50 mg/d vs LAK 200 mg/d	0,55 [0,15; 2,05]	ns	-0,03 [-0,09; 0,03]	ns
BRV 20-150 mg/d (elastyczne dawkowanie) vs LAK 200 mg/d	0,37 [0,12; 1,095]	ns	-0,06 [-0,13; 0,01]	ns
Zakażenia górnych dróg oddechowych				
BRV 50 mg/d vs LAK 200 mg/d	0,10 [0,01; 1,62]	ns	-0,04 [-0,14; 0,06]	ns
Wymioty				
BRV 50 mg/d vs LAK 200 mg/d	1,92 [0,18; 20,48]	ns	0,00 [-0,06; 0,06]	ns

14 Wnioski

Skuteczność eksperymentalną i bezpieczeństwo stosowania brywaracetamu oceniono na podstawie **7 badań pierwotnych** (7 publikacji pełnotekstowych: 4 badania RCT dla brywaracetamu vs placebo i 3 badania RCT dla lakozamidu vs placebo).

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania brywaracetamu w leczeniu napadów częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży w wieku od 16 lat z padaczką, oceniono w oparciu o porównanie pośrednie z lakozamidem poprzez wspólny komparator – aktywne placebo (kontynuacja poprzedniej terapii).

W porównaniu pośrednim analizowano najmniejsze oraz największe zgodne z Charakterystykami Produktów Leczniczych dawki leków (BRV 50 mg vs LAK 200 mg oraz BRV 200 mg vs LAK 400 mg), zgodnie z metodyką zastosowaną w badaniu Brigo 2016, a także elastyczne dawkowanie brywaracetamu z najmniejszą i największą dawką lakozamidu (BRV 20-150 mg vs LAK 200 mg oraz BRV 20-150 mg vs LAK 400 mg).

Wyniki dla pozostałych uwzględnionych w badaniach, zgodnych z Charakterystyką Produktu Leczniczego, dawek brywaracetamu (100 mg) przedstawiono osobno (porównanie bezpośrednie z placebo).

Niezależnie od tego, którą dawkę brywaracetamu (50 mg, 100 mg, 200 mg) porównujemy z placebo to wyniki porównania bezpośredniego jednoznacznie wskazują na przewagę analizowanej interwencji (brywaracetamu). Ponadto żadna z tych dawek nie wyróżnia się pod względem skuteczności.

Na podstawie porównania pośredniego wykazano **zbliżoną skuteczność brywaracetamu i lakozamidu w zakresie odsetka chorych z $\geq 50\%$ redukcją częstości napadów padaczkowych oraz odsetka chorych, u których nie wystąpiły napady padaczkowe** (chorych wolnych od napadów padaczkowych). Porównywalną skuteczność wykazano zarówno dla porównania brywaracetamu z lakozamidem w stałych dawkach (BRV 50 vs LAK 200; BRV 200 vs LAK 400) jak i dla porównania uwzględniającego badanie z elastycznym sposobem dawkowania (BRV 20-150 vs LAK 200; BRV 20-150 vs LAK 400).

Profil bezpieczeństwa brywaracetamu był zbliżony do obserwowanego dla lakozamidu. Jednak w przypadku porównania elastycznego dawkowania brywaracetamu z maksymalną dawką lakozamidu u chorych leczonych lakozamidem istotnie statystycznie częściej obserwowano w szczególności zdarzenia niepożądane ogółem, zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia, ciężkie zdarzenia niepożądane, zawroty głowy z zaburzeniem równowagi i bóle głowy. Obserwowane różnice mogą wynikać z ograniczeń porównania (niższa od maksymalnej dawka brywaracetamu vs maksymalna dawka lakozamidu).

Na podstawie zidentyfikowanych dowodów naukowych nie ma podstaw do wskazania terapii bardziej efektywnej i lepiej tolerowanej. Brywaracetam może być uznany za terapię o porównywalnej skuteczności oraz nieznacznie różnym profilu

bezpieczeństwa w porównaniu z lakozamidem, przy korzyściach klinicznych obu preparatów znacznie przewyższających ryzyko ich stosowania.

W badaniach oceniających efektywność praktyczną brywaracetam był lekiem dobrze tolerowanym przy skuteczności odpowiadającej skuteczności obserwowanej w badaniach randomizowanych w porównywalnych populacjach.

Specyfika leczenia padaczki jest związana z indywidualizacją leczenia i poszukiwaniem nowych leków (schematów) leczenia, które będą skutecznie kontrolować napady padaczkowe u konkretnego chorego. Brywaracetam stanowi nową opcje terapeutyczną, oferując korzyści dla chorego na poziomie korzyści aktualnie refundowanego ze środków publicznych lakozamidu.

15 Aneks

15.1 Charakterystyka populacji pacjentów przyjmujących brywaracetam w dawce 100 mg

Tab. 112. Status zażywania lewetyracetamu przez pacjentów przyjmujących brywaracetam w dawce 100 mg

Badanie	Liczebność populacji, n	Wcześniejsze zażywanie LEV, n (%)	Nigdy niezażywany LEV, n (%)	LEV+BRV, n (%)
Klein 2015				
BRV 100 mg	252	136 (54,0)	116 (46,0)	bd
PBO	259	143 (55,2)	116 (44,8)	bd
Ryvlin 2014				
BRV 100 mg	100	bd	bd	20 (20,0)
PBO	100	bd	bd	18 (18,0)

Tab. 113. Status zażywania współistniejących leków przeciwpadaczkowych przez pacjentów przyjmujących brywaracetam w dawce 100 mg

Badanie	Liczebność populacji, n	Karbamazepina, n (%)	Lamotrygina, n (%)	LEWETYRA-CETAM, n (%)	Fenytoina, n (%)	Kwas walproinowy, n (%)	Okskarbazepina, n (%)	Walproinian, n (%)	Topiramat, n (%)	Lakozamid, n (%)
Klein 2015										
BRV 100 mg	252	94 (37,3)	69 (27,4)	bd	bd	bd	38 (15,1)	58 (23,0)	38 (15,1)	34 (13,5)
PBO	259	96 (37,1)	67 (25,9)	bd	bd	bd	32 (12,4)	60 (23,2)	48 (18,5)	36 (13,9)
Ryvlin 2014										
BRV 100 mg	100	40 (40,0)	20 (20,0)	20 (20,0)	bd	28 (28,0)	22 (22,0)	bd	bd	bd
PBO	100	42 (42,0)	22 (22,0)	18 (18,0)	bd	17 (17,0)	22 (22,0)	bd	bd	bd

** ITT population – populacja zdefiniowana jako chorzy, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku i u których raportowano wszystkie punkty końcowe związane z bezpieczeństwem.

† ITT focal population – populacja z napadami częściowymi, u których raportowano punkty końcowe związane z oceną skuteczności.

†† ITT generalized population – populacja z napadami uogólnionymi, u których raportowano punkty końcowe związane z oceną skuteczności.

Tab. 114. Charakterystyka populacji pacjentów zażywających brywaracetam w dawce 100 mg - cz. 1.

Badanie	Liczebność populacji, n	Mediana częstości napadów OGNI-SKOWYCH w fazie wstępnej	Mediana częstości napadów UOGÓLNIONYCH w fazie wstępnej	Wiek, średnia±SD (lata)	Mężczyźni, n (%)	Rasa kaukaska, n (%)	Rasa czarna, n (%)	Rasa azjatycka, n (%)	Rasa inna, n (%)	Masa ciała, średnia, SD (kg)	BMI, średnia, SD (kg/m ²)
BRYWARACETAM											
Klein 2015		<u>28 dni</u>									
BRV 100 mg	252	9,5	bd	39,1 (13,4)*	bd	bd	bd	bd	bd	74,1 (16,8)*	26,7 (5,7)*
PBO	259	10,0	bd	39,8 (12,5)*	bd	bd	bd	bd	bd	76,1 (20,0)*	26,7 (5,7)*
Ryvlin 2014		<u>1 tyg.</u>									
BRV 100 mg	100	2,02	bd	38,0 (13,1)	58 (58,0)	76 (76,0)	bd	bd	bd	72,0 (18,1)	bd
PBO	100	2,07	bd	36,4 (13,0)	54 (54,0)	77 (77,0)	bd	bd	bd	70,1 (17,3)	bd

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

* dotyczy populacji oceny bezpieczeństwa;

** ITT population – populacja zdefiniowana jako chorzy, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku i u których raportowano wszystkie punkty końcowe związane z bezpieczeństwem.

† ITT focal population – populacja z napadami częściowymi, u których raportowano punkty końcowe związane z oceną skuteczności.

†† ITT generalized population – populacja z napadami uogólnionymi, u których raportowano punkty końcowe związane z oceną skuteczności.

Tab. 115. Charakterystyka populacji pacjentów zażywających brywaracetam w dawce 100 mg – cz. 2.

Badanie	Liczebność populacji, n	Wiek zachorowania, lata, średnia (SD)	Czas od zdiagnozowania padaczki, średnia ± SD (lata)	Czas trwania padaczki, rok, średnia (SD)	Napady częściowe proste, n (%)	Napady częściowe złożone, n (%)	Napady częściowe wtórnie uogólnione, n (%)	Pacjenci stosujący dodatkowo 1 LPP, n (%)	Pacjenci stosujący dodatkowo 2 LPP, n (%)	Pacjenci stosujący dodatkowo ≥3 LPP, n (%)
BRYWARACETAM										
Klein 2015										
BRV 100 mg	252	17,4 (13,9)	bd,	22,2 (13,3)	bd	bd	bd	70 (27,8)	182 (72,2)	0,0 (0,0)
PBO	259	17,5 (13,4)	bd,	22,7 (13,3)	bd	bd	bd	75 (29,0)	181 (69,9)	3 (1,2)
Ryvlin 2014										
BRV 100 mg	100	15,9 (12,6)	bd,	22,1 (12,8)	bd	bd	bd	16 (16,0)	77 (77,0)	7 (7,0)
PBO	100	16,0 (12,9)	bd,	20,4 (12,3)	bd	bd	bd	14 (14,0)	83 (83,0)	3 (3,0)

LPP – lek przeciwpadaczkowy; SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); ^ toniczno-kloniczne.

Tab. 116. Charakterystyka populacji pacjentów zażywających brywaracetam w dawce 100 mg – cz. 3.

Badanie	Liczebność populacji, n	Stymulacja nerwu błędnego	Pacjenci stosujący 0-1 LPP w ciągu 5 lat, n (%)	Pacjenci stosujący 2-4 LPP w ciągu 5 lat, n (%)	Pacjenci stosujący ≥5 LPP w ciągu 5 lat, n (%)
BRYWARACETAM					
Klein 2015					
BRV 100 mg	252	bd	53 (21,0)	80 (31,7)	119 (47,2)
PBO	259	bd	46 (17,8)	92 (35,5)	121 (46,7)
Ryvlin 2014					
BRV 100 mg	100	bd	33 (33,0)	50 (50,0)	17 (17,0)
PBO	100	bd	33 (33,0)	48 (48,0)	19 (19,0)

LPP – lek przeciwpadaczkowy.

Tab. 117. Chorzy, którzy przyjmowali brywaracetam w dawce 100 mg, którzy nie ukończyli badania, n (%)

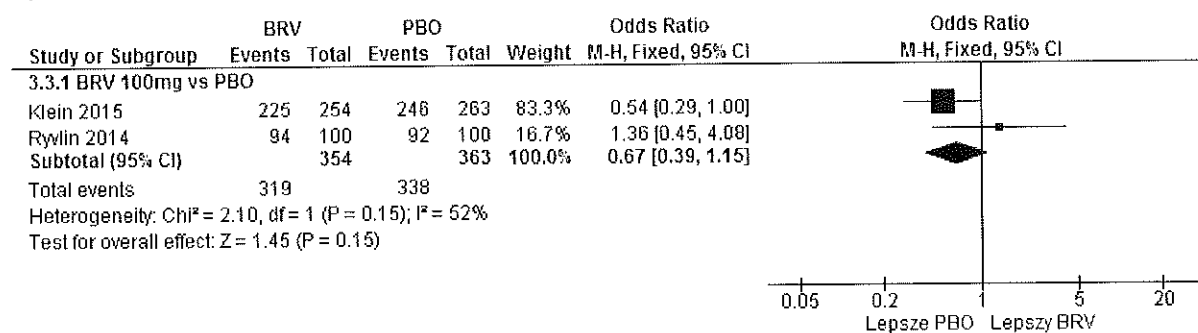
Badanie, grupa, randomizowani, n	ITT/mITT	Zdarzenia niepożądane, n (%)	Odstępstwa od protokołu, n (%)	Brak skuteczności, n (%)	Brak przestrzegania zaleceń przyjmowania leków, n (%)	Wycofanie zgody, n (%)	Utrata z obserwacji, n (%)	Inne, n (%)	Pacjenci, którzy ukończyli badanie, n (%)
BRYWARACETAM									
Klein 2015									
BRV 100 mg, n=254	252 (ITT)	21 (8,3)	3 (1,2)	1 (0,4)	bd	2 (0,8)	1 (0,4)	1 (0,4)	225 (88,6)
PBO, n=263	259 (ITT)	10 (3,8)	bd	1 (0,4)	bd	2 (0,8)	0 (0,0)	4 (1,5)	246 (93,5)
Ryvlin 2014									
BRV 100 mg, n=100	100	5 (5,0)	bd	0 (0,0)	bd	bd	bd	1 (1,0)	94 (94)
PBO, n=100	100	4 (4,0)	bd	0 (0,0)	bd	bd	bd	4 (4,0)	92 (92,0)

15.2 Pacjenci, którzy ukończyli badania - porównanie bezpośrednie BRV 100 vs PLA

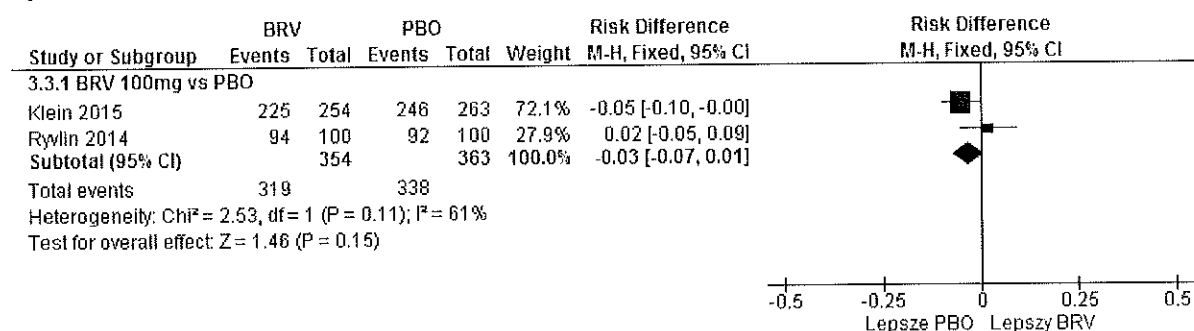
Tab. 118. Chorzy, którzy ukończyli badania.

	Liczba badań	N _i /N _k	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
BRV 100	2	354/363	0,67 [0,39; 1,15]	ns	-0,03 [-0,07; 0,01]	ns	na

Rys 65. Chorzy, którzy ukończyli badania (OR).



Rys 66. Chorzy, którzy ukończyli badania (RD).



15.3 Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa dla brywaracetamu w dawce 100 mg – porównanie bezpośrednie BRV 100 vs PLA

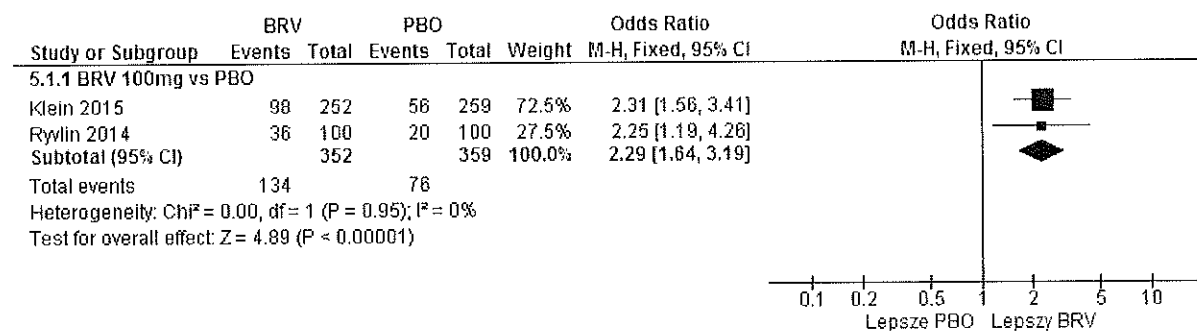
15.3.1 Ocena skuteczności

15.3.1.1 Odsetek pacjentów z $\geq 50\%$ redukcją częstości napadów padaczkowych

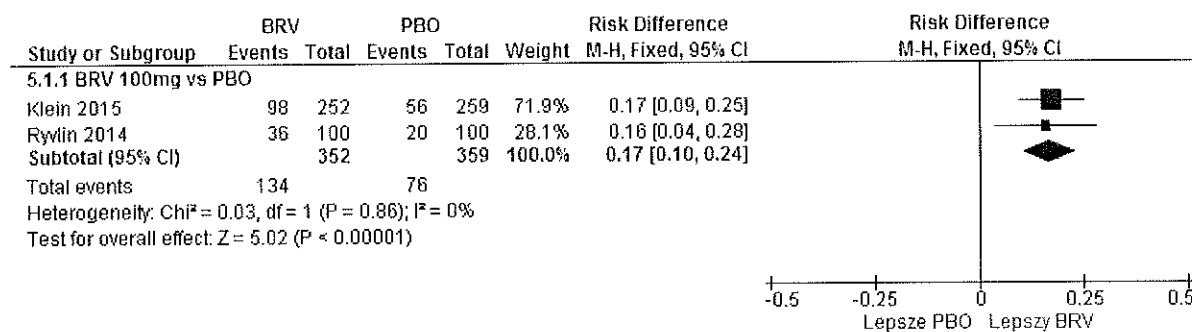
Tab. 119. Wyniki analizy skuteczności. 50% redukcja napadów padaczkowych częściowych.

Dawka, mg	Liczba badań	N _i /N _k	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
BRV 100	2	352/359	2,29 [1,64; 3,19]	<0,00001	0,17 [0,10, 0,24]	<0,00001	6 [5; 10]

Rys 67. Wyniki analizy skuteczności. 50% redukcja napadów padaczkowych częściowych (OR).



Rys 68. Wyniki analizy skuteczności. 50% redukcja napadów padaczkowych częściowych (RD).

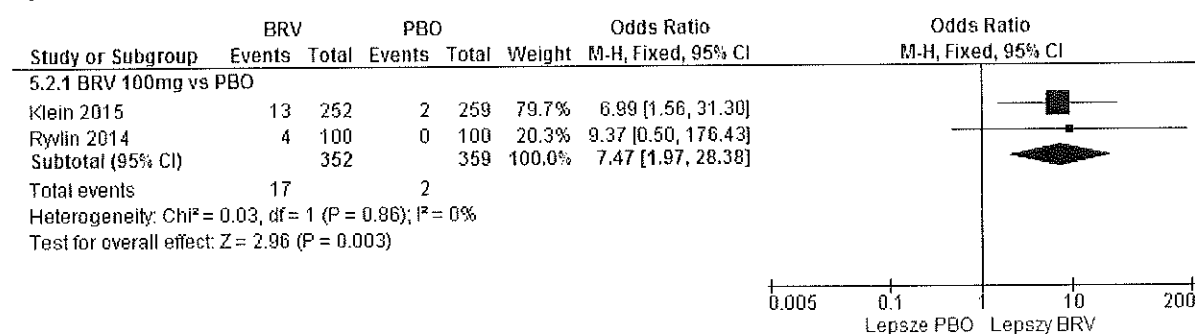


15.3.1.2 Odsetek pacjentów, u których nie wystąpiły napady padaczkowe

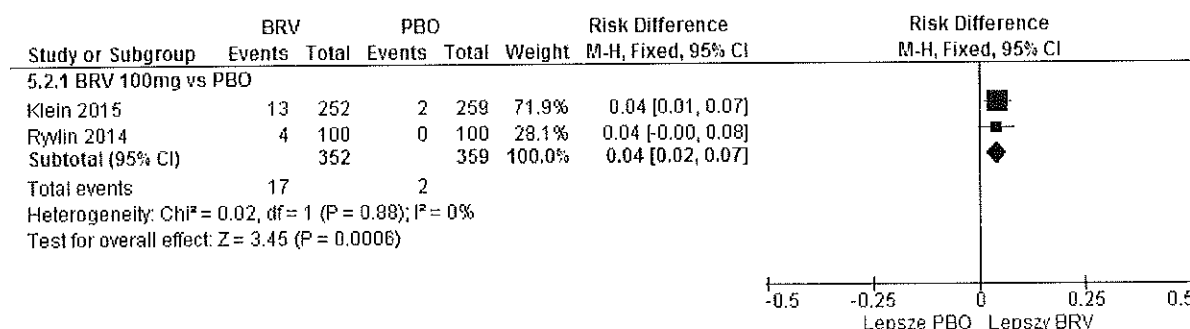
Tab. 120. Wyniki analizy skuteczności. Współczynnik nieobecności napadów.

Dawka, mg	Liczba badań	N _i /N _k	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
BRV 100	2	352/359	7,47 [1,97; 28,38]	0,003	0,04 [0,02; 0,07]	0,0006	24 [15; 54]

Rys 69. Wyniki analizy skuteczności. Współczynnik nieobecności napadów (OR).



Rys 70. Wyniki analizy skuteczności. Współczynnik nieobecności napadów (RD).



15.3.2 Ocena bezpieczeństwa

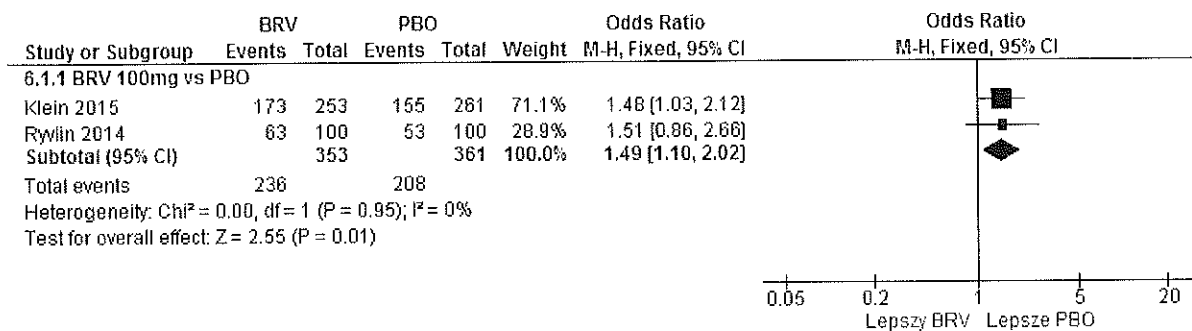
15.3.2.1 Zdarzenia niepożądane ogółem

Tab. 121. Wyniki analizy bezpieczeństwa. Zdarzenia niepożądane ogółem.

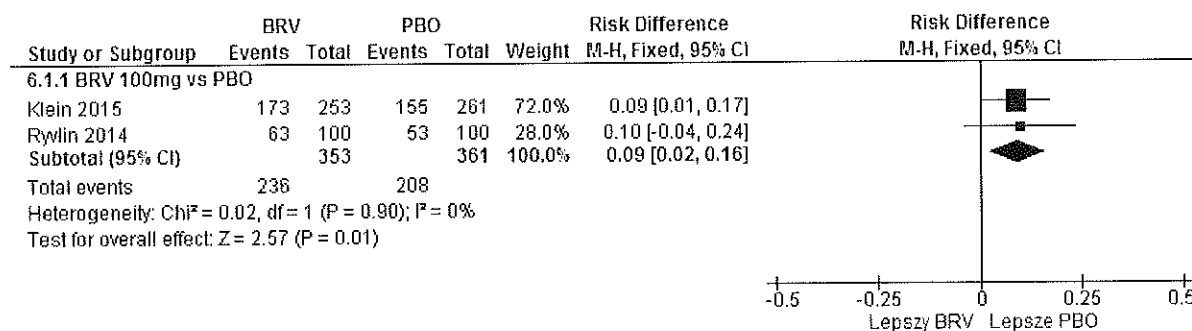
Dawka, mg	Liczba badań	N _i /N _k	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
BRV 100	2	353/361	1,49 [1,10; 2,02]	0,01	0,09 [0,02; 0,16]	0,01	10 [6; 45]

Brywaracetam (Briviact®) w terapii wspomagającej w leczeniu napadów częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży w wieku od 16 lat z padaczką, z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej – analiza kliniczna

Rys 71. Wyniki analizy bezpieczeństwa. Zdarzenia niepożądane ogółem (OR).



Rys 72. Wyniki analizy bezpieczeństwa. Zdarzenia niepożądane ogółem (RD).

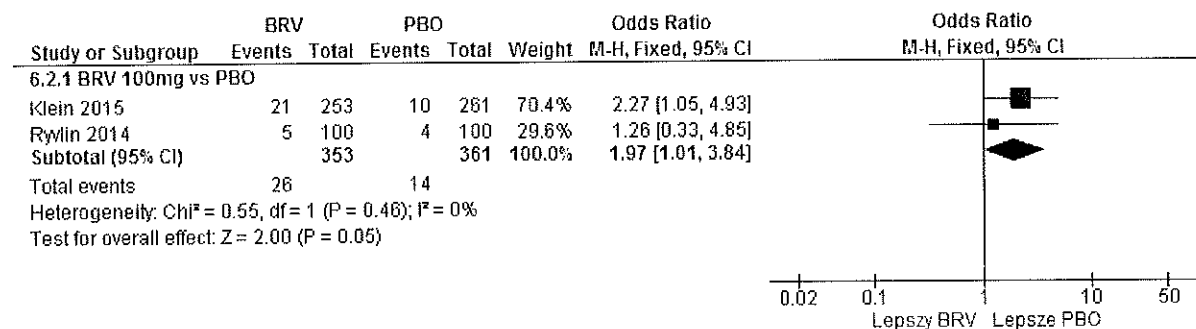


15.3.2.2 Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia

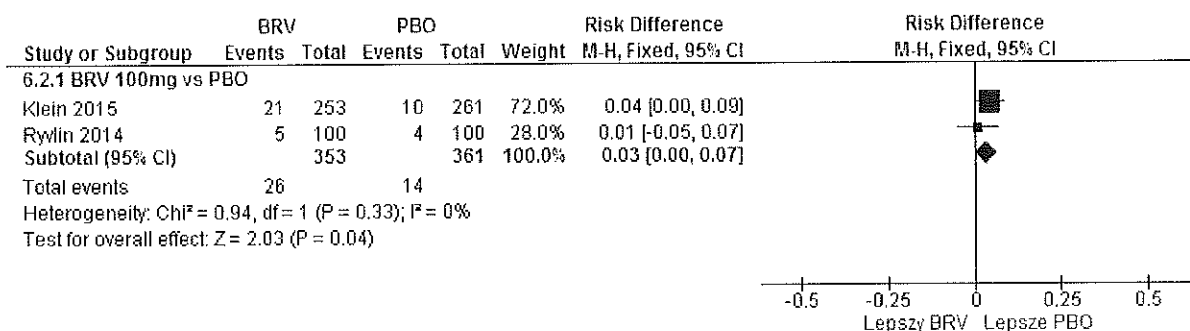
Tab. 122. Wyniki analizy bezpieczeństwa. Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia.

Dawka, mg	Liczba badań	N _i /N _k	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
BRV 100	2	353/361	1,97 [1,01; 3,84]	0,05	0,03 [0,00; 0,07]	0,04	28 [14; 817]

Rys 73. Wyniki analizy bezpieczeństwa. Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia (OR).



Rys 74. Wyniki analizy bezpieczeństwa. Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia (RD).

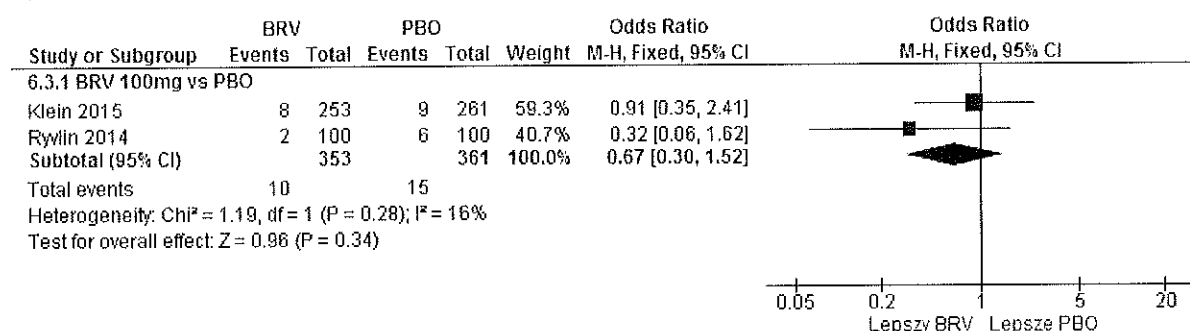


15.3.2.3 Ciężkie zdarzenia niepożądane

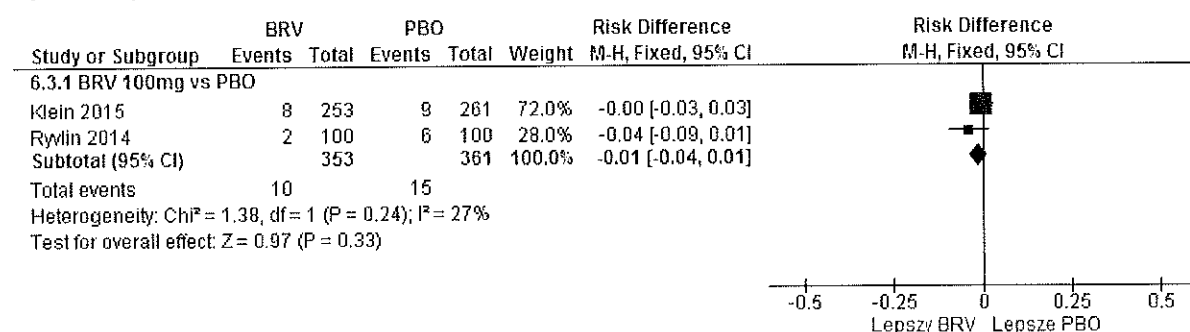
Tab. 123. Wyniki analizy bezpieczeństwa. Ciężkie zdarzenia niepożądane

Dawka, mg	Liczba badań	N_i/N_k	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
BRV 100	2	353/361	0,67 [0,30; 1,52]	ns	-0,01 [-0,04; 0,01]	ns	na

Rys 75. Wyniki analizy bezpieczeństwa. Ciężkie zdarzenia niepożądane (OR).



Rys 76. Wyniki analizy bezpieczeństwa. Ciężkie zdarzenia niepożądane (RD).



Brywaracetam (Briviact®) w terapii wspomagającej w leczeniu napadów częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży w wieku od 16 lat z padaczką, z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej – analiza kliniczna

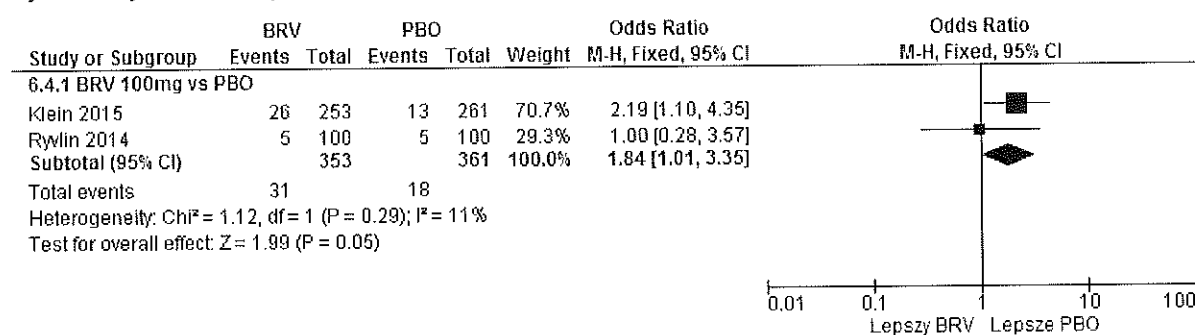
15.3.2.4 Pozostałe zdarzenia niepożądane

15.3.2.4.1 Zawroty głowy z zaburzeniami równowagi

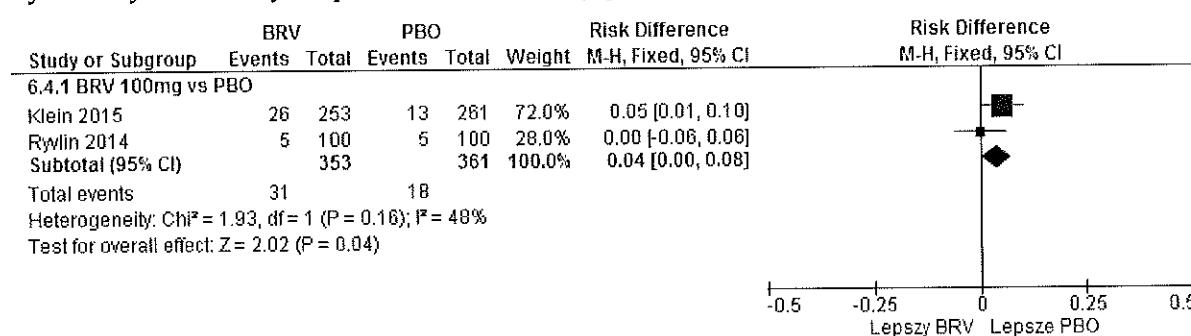
Tab. 124. Wyniki analizy bezpieczeństwa. Zawroty głowy z zaburzeniami równowagi.

Dawka, mg	Liczba badań	N _i /N _k	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
BRV 100	2	353/361	1,84 [1,01; 3,35]	0,05	0,04 [0,00; 0,08]	0,04	26 [13; 935]

Rys 77. Wyniki analizy bezpieczeństwa. Zawroty głowy z zaburzeniami równowagi (OR).



Rys 78. Wyniki analizy bezpieczeństwa. Zawroty głowy z zaburzeniami równowagi (RD).

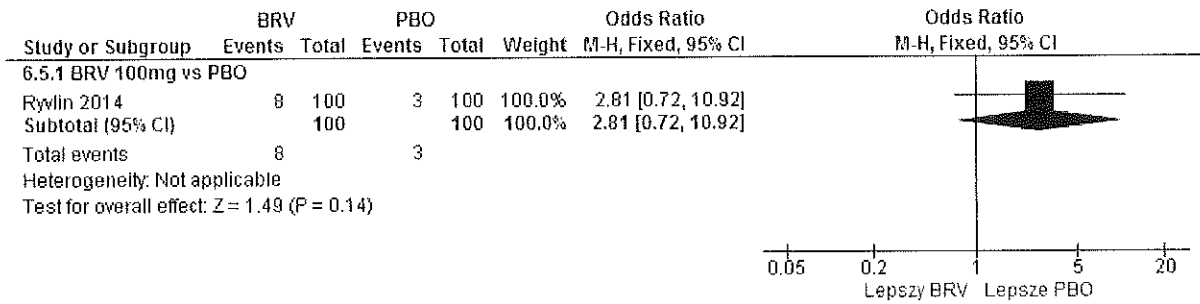


15.3.2.4.2 Zawroty głowy z uczuciem wirowania

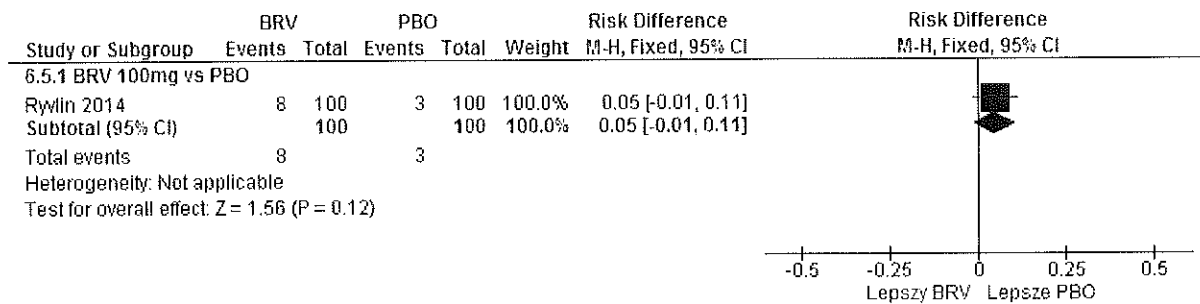
Tab. 125. Wyniki analizy bezpieczeństwa. Zawroty głowy z uczuciem wirowania.

Dawka, mg	Liczba badań	N _i /N _k	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
BRV 100	1	100/100	2,81 [0,72; 10,92]	ns	0,05 [-0,01; 0,11]	ns	na

Rys 79. Wyniki analizy bezpieczeństwa. Zawroty głowy z uczuciem wirowania (OR).



Rys 80. Wyniki analizy bezpieczeństwa. Zawroty głowy z uczuciem wirowania (RD).

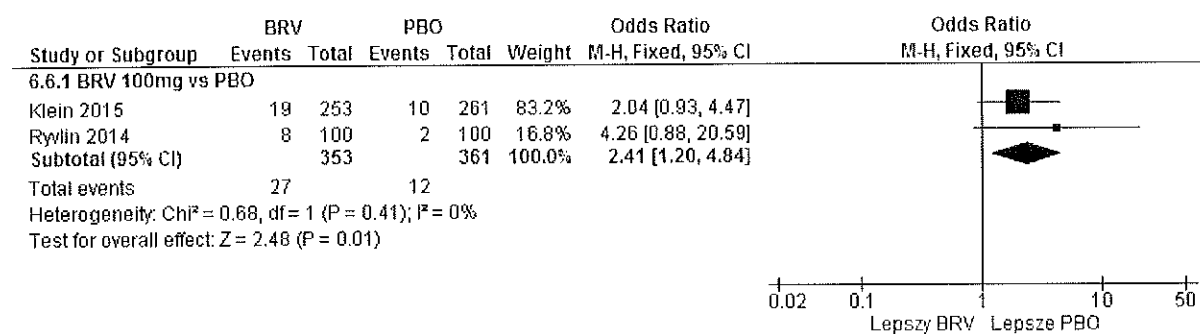


15.3.2.4.3 Zmęczenie

Tab. 126. Wyniki analizy bezpieczeństwa. Zmęczenie

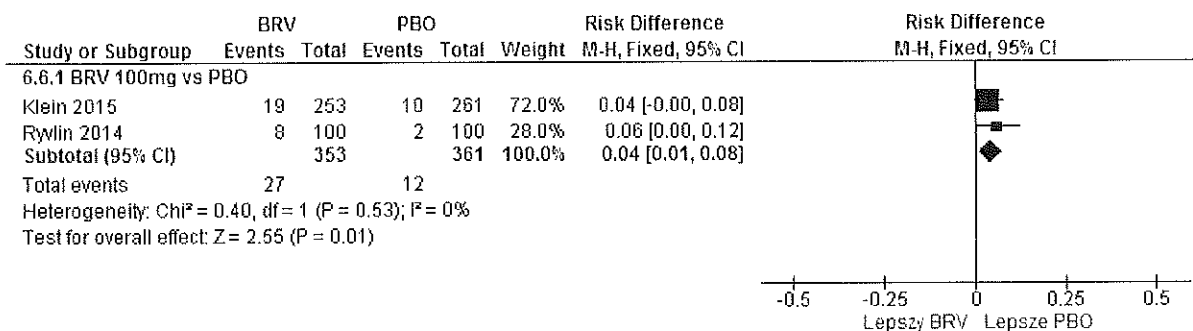
Dawka, mg	Liczba badań	N _i /N _k	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
BRV 100	2	353/361	2,41 [1,20; 4,84]	0,01	0,04 [0,01; 0,08]	0,01	23 [13; 100]

Rys 81. Wyniki analizy bezpieczeństwa. Zmęczenie (OR).



Brywaracetam (Briviact®) w terapii wspomagającej w leczeniu napadów częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży w wieku od 16 lat z padaczką, z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej – analiza kliniczna

Rys 82. Wyniki analizy bezpieczeństwa. Zmęczenie (RD).

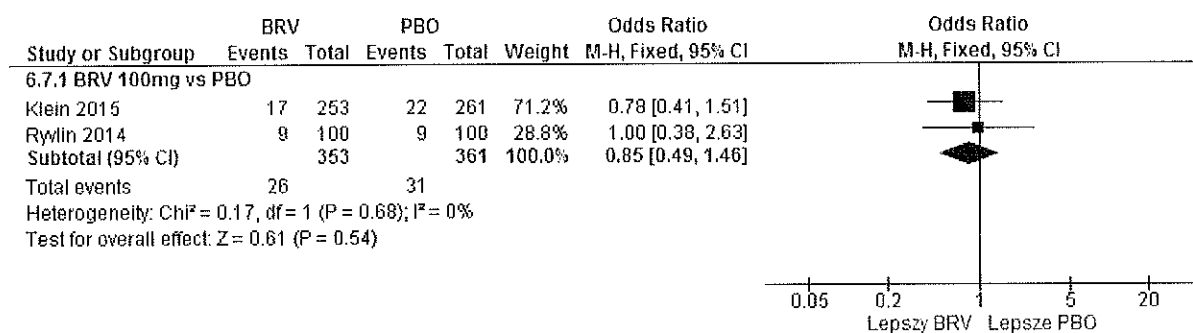


15.3.2.4.4 Ból głowy

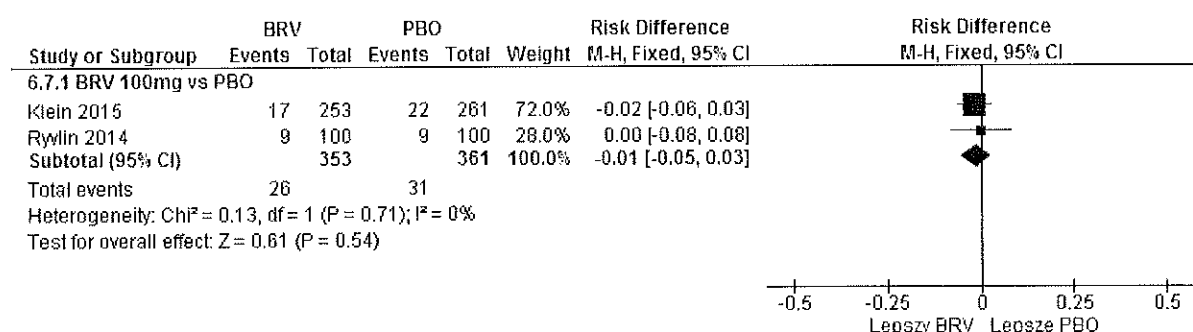
Tab. 127. Wyniki analizy bezpieczeństwa. Ból głowy

Dawka, mg	Liczba badań	N _i /N _k	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
BRV 100	2	353/361	0,85 [0,49; 1,46]	ns	-0,01 [-0,05; 0,03]	ns	na

Rys 83. Wyniki analizy bezpieczeństwa. Ból głowy (OR).



Rys 84. Wyniki analizy bezpieczeństwa. Ból głowy (RD).



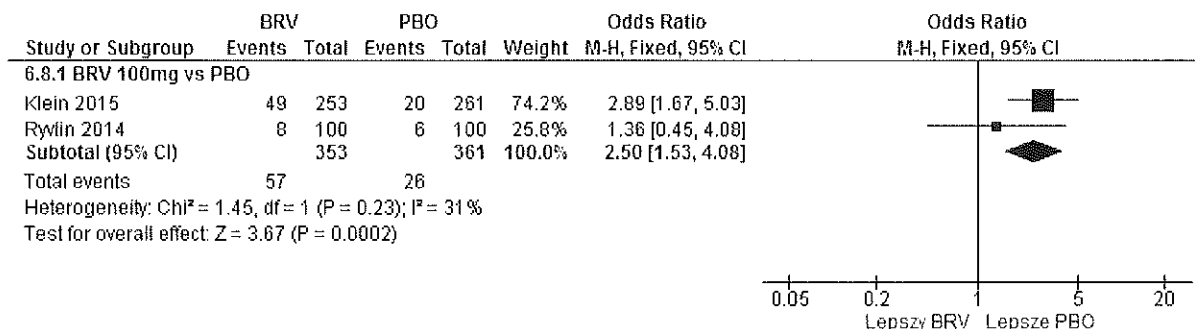
15.3.2.4.5 Senność

Tab. 128. Wyniki analizy bezpieczeństwa. Senność.

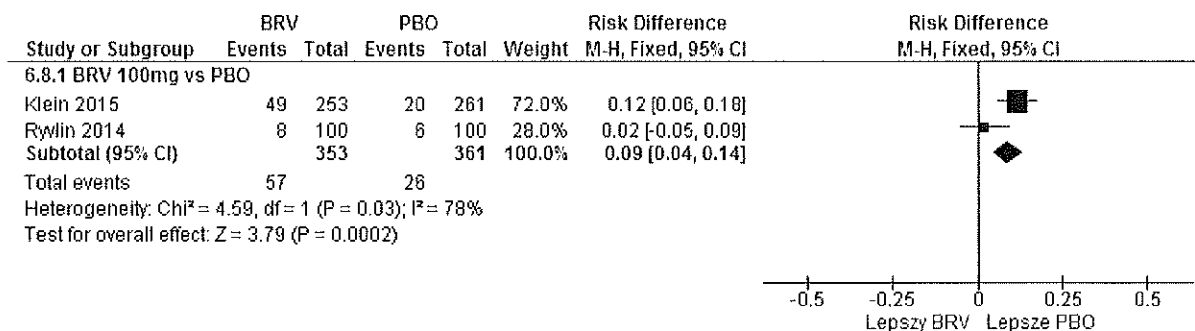
Dawka, mg	Liczba badań	N _i /N _k	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
-----------	--------------	--------------------------------	------------	---	------------	---	-------------

BRV 100	2	353/361	2,50 [1,53; 4,08]	0,0002	0,09 [0,04; 0,14]	0,0002	11 [7; 23]
---------	---	---------	----------------------	--------	----------------------	--------	---------------

Rys 85. Wyniki analizy bezpieczeństwa. Senność (OR).



Rys 86. Wyniki analizy bezpieczeństwa. Senność (RD).

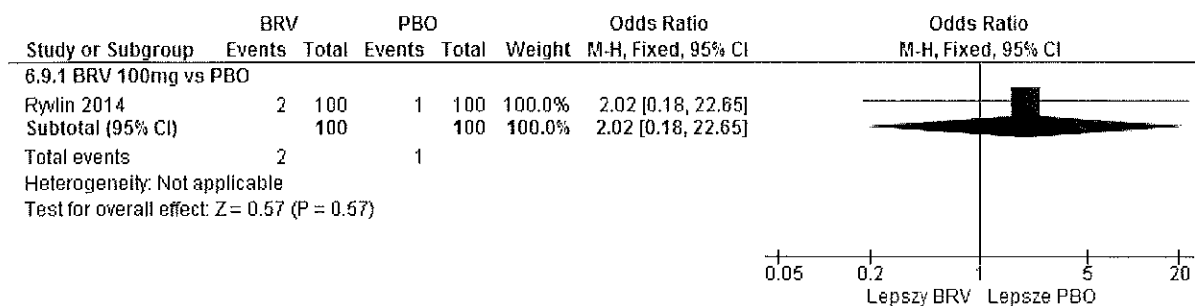


15.3.2.4.6 Zapalenie nosogardła

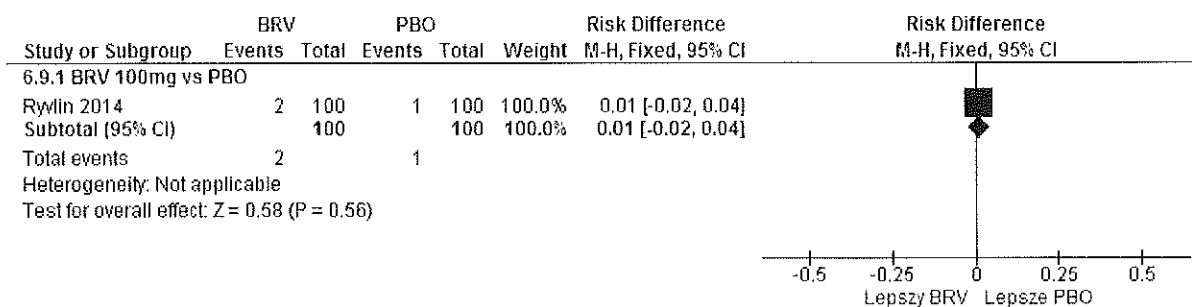
Tab. 129. Wyniki analizy bezpieczeństwa. Zapalenie nosogardła.

Dawka, mg	Liczba badań	N _i /N _k	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
BRV 100	1	100/100	2,02 [0,18; 22,65]	ns	0,01 [-0,02; 0,04]	ns	na

Rys 87. Wyniki analizy bezpieczeństwa. Zapalenie nosogardła (OR).



Rys 88. Wyniki analizy bezpieczeństwa. Zapalenie nosogardła (RD).

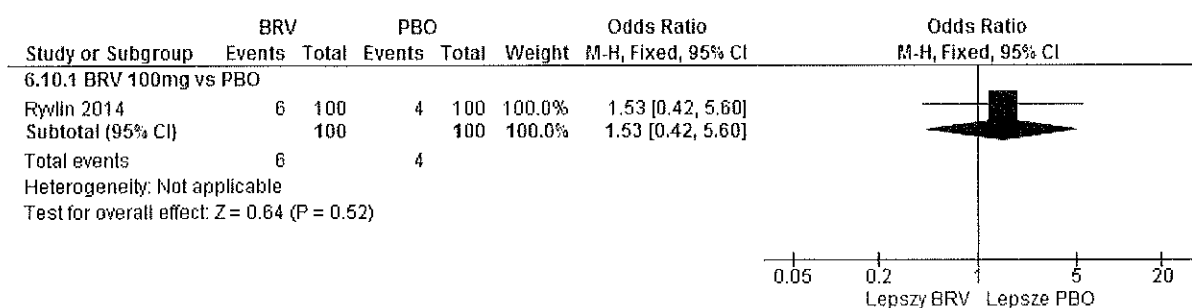


15.3.2.4.7 Nudności

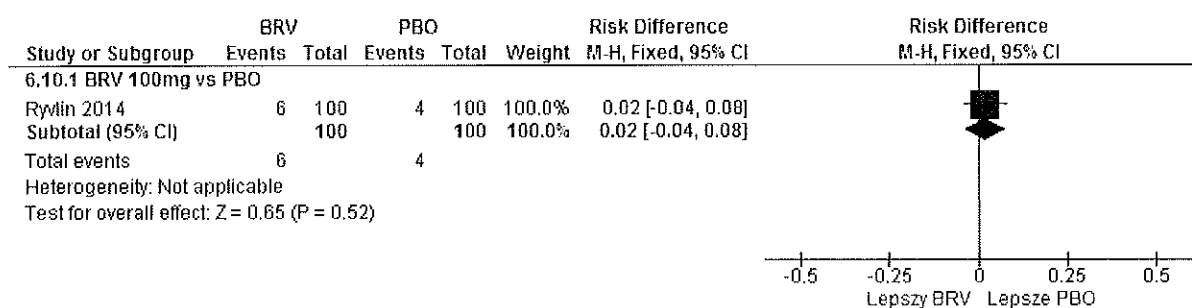
Tab. 130. Wyniki metaanalizy. Nudności.

Dawka, mg	Liczba badań	N _i /N _k	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
BRV 100	1	100/100	1,53 [0,42; 5,60]	ns	0,02 [-0,04; 0,08]	ns	na

Rys 89. Wyniki metaanalizy. Nudności (OR).

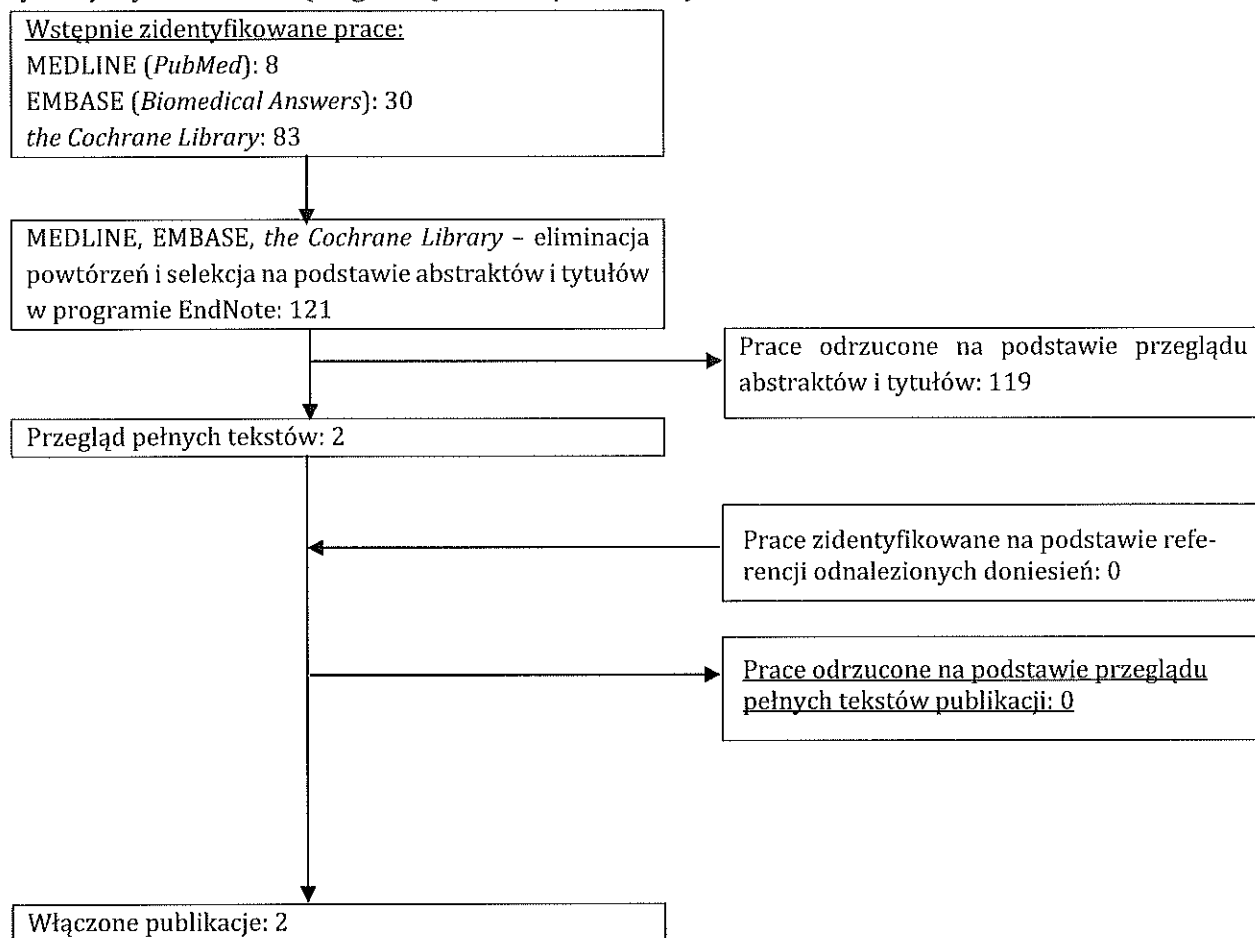


Rys 90. Wyniki metaanalizy. Nudności (RD).



15.4 Wyniki wyszukiwania badań – skuteczność praktyczna

Rys 91. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących efektywności praktycznej brywaracetamu (diagram QUOROM²⁰/PRISMA²¹).



15.5 Arkusz oceny badania wg Jadad

Tab. 131. Arkusz oceny badania wg Jadad.

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

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

15.6 Arkusz oceny badania wg skali Cochrane

Na podstawie Cochrane Handbook, rozdział 8:

- Randomizacja
 - właściwa – niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - niewłaściwa – wysokie ryzyko błędu systematycznego;
 - brak danych – nieznanne ryzyko błędu systematycznego.
- Ukrycie kodu randomizacji
 - poprawne – niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - niepoprawne – wysokie ryzyko błędu systematycznego;
 - brak danych – nieznanne ryzyko błędu systematycznego.
- Zaślepienie badaczy i pacjentów
 - badanie opisane jako zaślepienie lub badanie niez zaślepienie, jednak brak zaślepienia nie ma wpływu na wyniki – niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - badanie opisane jako niez zaślepienie; brak zaślepienia może mieć wpływ na wyniki – wysokie ryzyko błędu systematycznego;
 - brak danych na temat zaślepienia – nieznanne ryzyko błędu systematycznego.
- Zaślepienie oceny efektów
 - opisane i właściwe – niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - brak lub niewłaściwe – wysokie ryzyko błędu systematycznego;
 - brak danych – nieznanne ryzyko błędu systematycznego.
- Niekompletne dane zaadresowane
 - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $\leq 10\%$, przyczyny wykluczenia pacjentów zbilansowane pomiędzy grupami – niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $> 10\%$, przyczyny wykluczenia pacjentów niezbilansowane pomiędzy grupami – wysokie ryzyko błędu systematycznego;
 - brak danych na temat pacjentów, którzy nie ukończyli badania – nieznanne ryzyko błędu systematycznego.
- Selekttywne raportowanie
 - opis wyników dla wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu – niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - brak opisu wyników dla części lub wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu, niekompletny opis – wysokie ryzyko błędu systematycznego;
 - niewystarczające dane dla określenia, czy ryzyko błędu jest wysokie czy niskie – nieznanne ryzyko błędu systematycznego.
- Ogólna jakość
 - niskie ryzyko błędu systematycznego dla wszystkich kluczowych domen – potencjalny błąd z małym prawdopodobieństwem w poważny sposób wpłynie na wyniki – niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - niejasne ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen – potencjalny błąd, który poddaje w wątpliwość wyniki – nieznanne ryzyko błędu;
 - wysokie ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen – potencjalny błąd, który w poważny sposób osłabia pewność wyników – wysokie ryzyko błędu.

15.7 Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR

Tab. 132. Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR.

Ocena jakości badań wtórnych
<p>1. Czy badanie zaprojektowano <i>a priori</i>?</p> <p>Badane zagadnienie oraz kryteria włączenia powinny zostać ustalone przed przystąpieniem do wykonywania przeglądu.</p> <p><i>Uwaga: odpowiedź twierdząca – należy zaznaczyć, jeżeli w ocenianym przeglądzie znajdują się odniesienia do protokołu, akceptacji etycznej badania lub informacje odnośnie do wstępnie ustalonych/wcześniejszych opublikowanych celów badawczych.</i></p>
<p>2. Czy selekcja badań oraz ekstrakcja danych zostały powielone?</p> <p>Powinno być co najmniej dwóch niezależnych badaczy, a w przypadku niezgodności pomiędzy badaczami powinien być stosowany proces dochodzenia do konsensusu.</p> <p><i>Uwaga: 2 osoby wybierają badania, 2 osoby wykonują ekstrakcję danych lub jedna osoba kontroluje pracę drugiej osoby.</i></p>
<p>3. Czy wykonano kompleksowy przegląd dostępnej literatury?</p> <p>Przeszukane powinny zostać co najmniej dwa źródła elektroniczne. Autorzy powinni podać przedział czasu objęty wyszukiwaniem oraz podać dokładnie, jakie bazy zostały przeszukane. Powinny zostać podane słowa kluczowe lub terminy MESH, a tam, gdzie to możliwe, powinna zostać przedstawiona strategia wyszukiwania. Wyszukiwanie powinno zostać uzupełnione o przegląd referencji odnalezionych doniesień, informacje przedstawione w opublikowanych przeglądach, podręcznikach, wyspecjalizowanych rejestrach, bądź w oparciu o opinie ekspertów z danej dziedziny naukowej.</p> <p><i>Uwaga: jeżeli zostały przeszukane co najmniej 2 źródła danych + zastosowano 1 strategię uzupełniającą należy zaznaczyć odpowiedź twierdzącą (Cochrane register/Central liczą się jako 2 źródła, „szara literatura” liczy się jako uzupełniająca strategia).</i></p>
<p>4. Czy status publikacji (tzw. szara literatura) był stosowany jako kryterium włączenia?</p> <p>Autorzy powinni podkreślić, że wyszukiwali badań niezależnie od rodzaju ich publikacji. Autorzy powinni również podać, czy wykluczali jakiegokolwiek doniesienia (z przeglądu systematycznego) w oparciu o status publikacji, język itp.</p> <p><i>Uwaga: jeżeli w przeglądzie jest zaznaczone, że poszukiwano również tzw. „szarej literatury” lub „literatury nieopublikowanej” należy zaznaczyć odpowiedź twierdzącą. Baza danych SIGLE, dysertacje, materiały konferencyjne oraz rejestry badań klinicznych uznawane są za „szarą literaturę”. W przypadku wyszukiwania prowadzonego w źródle zawierającym zarówno „szarą”, jak i wiarygodną literaturę, autorzy powinni sprecyzować, że poszukiwali „szarej”/nieopublikowanej literatury.</i></p>
<p>5. Czy przedstawiono wykaz badań włączonych oraz wykluczonych?</p> <p><i>Uwaga: W przypadku badań wykluczonych z przeglądu mogą one zostać przedstawione w postaci referencji. W przypadku automatycznych odnośników, jeżeli link się nie otwiera należy zaznaczyć odpowiedź „nie”.</i></p>
<p>6. Czy przedstawiono charakterystykę badań włączonych do przeglądu?</p> <p>Dane pochodzące z oryginalnych badań dotyczące uczestników, interwencji oraz wyników zdrowotnych powinny zostać przedstawione w formie zagregowanej (np. tabeli) (przykładowe dane: wiek, płeć, stan choroby, czas trwania choroby lub informacje na temat innych schorzeń).</p> <p><i>Uwaga: charakterystyka badań nie musi być koniecznie przedstawiona w tabeli, o ile została opisana jak wyżej.</i></p>
<p>7. Czy dokonano oceny jakości badań włączonych do przeglądu?</p> <p><i>Uwaga: może uwzględniać narzędzia oceny jakości lub listę kontrolną (ang. checklist), np. skala oceny Jada, ocena ryzyka błędu, analiza wrażliwości itp. lub opis elementów jakościowych, z pewnego rodzaju wynikiem dla każdego badania (np. „niski” lub „wysoki”, o ile jasno jest opisane, które badania oceniane są</i></p>

jako „niskiej” lub „wysokiej” jakości; niedopuszczalne jest przedstawienie jednego wyniku/zakresu dla wszystkich badań łącznie).

8. Czy jakość badań włączonych do przeglądu została odpowiednio wykorzystana przy formułowaniu wniosków?

Uwaga: np.: "wyniki należy interpretować ostrożnie ze względu na słabą jakość badań włączonych do przeglądu", w przypadku zaznaczenia odpowiedzi negatywnej dla pytania nr 7, nie można na niniejsze pytanie zaznaczyć odpowiedzi twierdzącej.

9. Czy użyto właściwych metod w celu wykonania metaanalizy wyników?

W celu sprawdzenia homogeniczności analizowanych wyników autorzy przeglądu powinni wykonać odpowiednie testy (test jednorodności χ^2). W przypadku heterogeniczności, autorzy powinni zastosować model losowy.

Uwaga: odpowiedź twierdzącą należy zaznaczyć, jeżeli autorzy wspomnieli lub opisali heterogeniczność badań włączonych do przeglądu, tj. jeżeli wyjaśnili, że nie mogą wykonać metaanalizy ze względu na heterogeniczność badań.

10. Czy oceniono prawdopodobieństwo tendencyjności publikacyjnej (ang. *publication bias*)?

Ocena błędu publikacji powinna zawierać połączenie pomocy graficznych (np. wykres lejkowy, inne dostępne testy) lub testów statystycznych (np. test regresji Eggera, test Hedgesa-Olkena).

Uwaga: w przypadku braku wartości testowych lub wykresu lejkowego należy zaznaczyć odpowiedź negatywną. Wynik twierdzący można zaznaczyć, jeżeli w przeglądzie wspomniano, że nie można było ocenić tendencyjności publikacyjnej, ponieważ do analizy włączono mniej niż 10 badań.

11. Czy uwzględniono konflikt interesów?

Potencjalne źródła wsparcia powinny zostać wyraźnie wskazane zarówno w przeglądzie systematycznym, jak i włączonych badaniach.

Uwaga: aby zaznaczyć odpowiedź twierdzącą należy wykazać źródła finansowania lub wsparcia dla systematycznego przeglądu oraz dla każdego z badań włączonych do przeglądu.

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie można odpowiedzieć, Nie dotyczy; przy czym odpowiedź „Nie można odpowiedzieć” należy wybrać, gdy oceniana pozycja jest istotna, ale nie została opisana przez autorów; natomiast odpowiedź „Nie dotyczy” należy wybrać, gdy oceniana pozycja nie jest istotna, np. gdy metaanaliza nie była możliwa do wykonania lub autorzy nie podjęli próby wykonania metaanalizy. Interpretacja wyniku: <5 przegląd o niskiej jakości; ≥5 przegląd o umiarkowanej jakości; ≥9 przegląd o wysokiej jakości.

Opracowanie na podstawie: http://amstar.ca/Amstar_Checklist.php

15.8 Metoda Buchera

W celu analizy pośredniej skuteczności i bezpieczeństwa brywaracetamu w porównaniu z lakozamidem korzystano z metody Buchera,¹⁹ wykonując po kolei następujące kroki analizy (przykład dla parametru OR):

1. oszacowanie ilorazu szans (OR) wystąpienia poszczególnych punktów oceny skuteczności i bezpieczeństwa niezależnie w obu badaniach;
2. oszacowanie różnicy logarytmów ilorazu szans;
3. oszacowanie wyników OR przy użyciu funkcji eksponentialnej (EXP);
4. oszacowanie błędu standardowego dla poszczególnych logarytmów ilorazu szans, zgodnie z formułą:
$$\text{sqrt} \left(\left(\frac{1}{n_{\text{INTERWENCJA}}} - \frac{1}{N_{\text{INTERWENCJA}}} \right) + \left(\frac{1}{n_{\text{PLACEBO}}} - \frac{1}{N_{\text{PLACEBO}}} \right) \right)$$
5. oszacowanie błędu standardowego dla poszczególnych logarytmów ilorazu szans, zgodnie z formułą:
$$\text{sqrt} \left(\left(\frac{1}{n_{\text{KOMPARATOR}}} - \frac{1}{N_{\text{KOMPARATOR}}} \right) + \left(\frac{1}{n_{\text{PLACEBO}}} - \frac{1}{N_{\text{PLACEBO}}} \right) \right)$$
6. oszacowanie błędu standardowego różnicy logarytmów ilorazu szans jako pierwiastka sumy kwadratów indywidualnych błędów standardowych;
7. 95% przedziały ufności oszacowano przez dodawanie i odejmowanie wartości $1,96 \cdot \text{SE}$ od różnicy logarytmów ilorazu szans, a następnie przekształcenie przy użyciu funkcji EXP.

15.9 Spis badań włączonych do przeglądu

Tab. 133. Badania włączone do przeglądu systematycznego.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
BRYWARACETAM – BADANIA PIERWOTNE		
1	Biton 2014	Victor Biton, Samuel F, Berkovic, Bassel Abou-Khalil, Michael R. Sperling, Martin E. Johnson, and Sarah Lu. Brywaracetam as adjunctive treatment for uncontrolled partial epilepsy in adults: A phase III randomized, double-blind, placebo-controlled trial. <i>Epilepsia</i> , 55(1):57–66, 2014.
2	Klein 2015	Pavel Klein, Jimmy Schiemann, Michael R. Sperling, John Whitesides, Wei Liang, Tracy Stalvey, Christian Brandt, Patrick Kwan. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of adjunctive brywaracetam in adult patients with uncontrolled partial-onset seizures. <i>Epilepsia</i> , 56(12):1890–1898, 2015.
3	Kwan 2014	Patrick Kwan, Eugen Trinka, Wim Van Paesschen, Ivan Rektor, Martin E. Johnson, Sarah Lu. Adjunctive brywaracetam for uncontrolled focal and generalized epilepsies: Results of a phase III, double-blind, randomized, placebo-controlled, flexible-dose trial. <i>Epilepsia</i> , 55(1):38–46, 2014.
4	Ryvlin 2014	Philippe Ryvlin, Konrad J. Werhahn, Barbara Blaszczyk, Martin E. Johnson, Sarah Lu. Adjunctive brywaracetam in adults with uncontrolled focal epilepsy: Results from a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. <i>Epilepsia</i> , 55(1):47–56, 2014.
LAKOZAMID – BADANIA PIERWOTNE		
1	Chung 2010	Chung S, Sperling MR, Biton V, Krauss G, Hebert D, Rudd GD, Doty P; SP754 Study Group. Lacosamide as adjunctive therapy for partial-onset seizures: a randomized controlled trial. <i>Epilepsia</i> . 2010 Jun;51(6):958-67.
2	Halasz 2009	Halász P, Kälviäinen R, Mazurkiewicz-Beldzińska M, Rosenow F, Doty P, Hebert D, Sullivan T; SP755 Study Group. Adjunctive lacosamide for partial-onset seizures: Efficacy and safety results from a randomized controlled trial. <i>Epilepsia</i> . 2009 Mar;50(3):443-53.
3	Ben-Manachem 2007	Ben-Menachem E, Biton V, Jatuzis D, Abou-Khalil B, Doty P, Rudd GD. Efficacy and safety of oral lacosamide as adjunctive therapy in adults with partial-onset seizures. <i>Epilepsia</i> . 2007 Jul;48(7):1308-17.
BADANIA WTÓRNE		
1	Brigo 2016	Francesco Brigo, Nicola Luigi Bragazzic, Raffaele Nardone, Eugen Trinka. Efficacy and tolerability of brywaracetam compared to lacosamide, eslicarbazine acetate, and perampanel as adjunctive treatments in uncontrolled focal epilepsy: Results of an indirect comparison meta-analysis of RCTs. <i>Seizure</i> 42 (2016) 29–37.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
2	Gao 2013	Gao L., Xiab L., Zhaoc F. L., Li S. Ch. Clinical efficacy and safety of the newer antiepileptic drugs as adjunctive treatment in adults with refractory partial-onset epilepsy: A meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. <i>Epilepsy Research</i> (2013) 103, 31-44.
3	Lattanzi 2016	Simona Lattanzi, Claudia Cagnetti. Brywaracetam add-on for refractory focal epilepsy. <i>Neurology</i> 2016; 86:1-9.
4	Ma 2015	Junpeng Ma, Siqing Huang, Chao You. Adjunctive brywaracetam for patients with refractory partial seizure: A meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. <i>Epilepsy Research</i> 114 (2015) 59-65.
5	Rheims 2011	Sylvain Rheims, Emilio Perucca, Michel Cucherat, Philippe Ryvlin. Factors determining response to antiepileptic drugs in randomized controlled trials. A systematic review and meta-analysis. <i>Epilepsia</i> , 52(2):219-233, 2011.
6	Ryvlin 2011	Philippe Ryvlin, Michel Cucherat, Sylvain Rheims. Risk of sudden unexpected death in epilepsy in patients given adjunctive antiepileptic treatment for refractory seizures: a meta-analysis of placebo-controlled randomised trial. <i>Lancet Neurol</i> 2011; 10: 961-68.
7	Tian 2015	Xin Tian, Meizhen Yuan, Qingju Zhou & Xuefeng Wang. The efficacy and safety of brywaracetam at different doses for partial-onset epilepsy: a metaanalysis of placebo-controlled studies. <i>Expert Opin. Pharmacother.</i> (2015) 16(12):1755-176.
8	Zhang 2016	Zhang Lin, Li Shaoping, Li Hua, Zou Xiaoyi. Lewetyracetam vs. brywaracetam for adults with refractory focal seizures: A meta-analysis and indirect comparison. <i>Seizure</i> 39 (2016) 28-33.
9	Zhu 2016	Zhu Li-na, Chen Deng, Chen Tao, Xu Da, Chen Si-han, Liu Ling. The adverse event profile of brivaracetam: A meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Seizure</i> 45 (2017) 7-16.
10	Dasari 2017	Dasari A., Bansal D., Gudala K. Brivaracetam Add-on Therapy for Epilepsy: Evidence Based Meta-analysis and Metaregression of Randomized Controlled Trials. <i>Journal of Neurological Sciences [Turkish]</i> 34:(1)# 57; 1-15, 2017.
BADANIA OBSERWACYJNE		
1	Steinhoff 2017	Steinhoff B., Bacher M., Bucurenciu I., Hillenbrand B., Intravooth T., Kornmeier R., Kurth Ch., Stockinger J., Anke M. Staack. Real-life experience with brivaracetam in 101 patients with difficult-to-treat epilepsy—A monocenter survey. <i>Seizure</i> 48 (2017) 11-14.
2	Steinig 2017	Steinig I., Podewils F., Mo€ddel G., Bauer S., Martin Klein, Paule E., Reif P., Willems L., Philipp Zo€llner J., Kunz R. Runge U., Kurlemann G., Schubert-Bast S., Rosenow F., Strzelczyk A. Postmarketing experience with brivaracetam in the treatment of epilepsies: A multicenter cohort study from Germany. <i>Epilepsia</i> , **(*) :1-9, 2017 doi: 10.1111/epi.13768.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
POZOSTAŁE DOWODY NAUKOWE		
1	Ben-Menachem 2016	Ben-Menachem E., Mameniskiene R., Quarato P. P., Klein P., MB Gamage Ch. J., Schiemann J., Johnson M.E., Whitesides J., McDonough B., MB, BCh, BAO Klaus Eckhardt, MD. Efficacy and safety of brywaracetam for partial-onset seizures I 3 pooled clinical studies. <i>Neurology</i> 2016;87:314-323.
2	Brodie 2016	Brodie M.J., Whitesides J., Schiemann J., D'Souze J., Johnson M. E. Tolerability, safety, and efficacy of adjunctive brywaracetam for focal seizures in older patients: A pooled analysis from three phase III studies. <i>Epilepsy Research</i> 127 (2016) 114-118.
3	Moseley 2016	Moseley B. D., Michael R. Sperling ¹ , Ali A. Asadi-Pooya, Anyzeila Diaz, Elmoufti S., Schiemann J., Whitesides J. Efficacy, safety and tolerability of adjunctive brywaracetam for secondarily generalized tonic-clonic seizures: Pooled results from three Phase III studies. <i>Epilepsy Research</i> 127 (2016) 179-185
4	Toledo 2016	Toledo M., Whitesides J., Schiemann J., Johnson M.E., Eckhardt K., McDonough B., Borghs S., Kwan P. Safety, tolerability, and seizure control during long-term treatment with adjunctive brywaracetam for partial-onset seizures. <i>Epilepsia</i> , 1-13, 2016
5	Klein 2016	Klein P., Martin E. Johnson, Schiemann J., Whitesides J. Time to onset of sustained $\geq 50\%$ responder status in patients with focal (partial-onset) seizures in three phase III studies of adjunctive brivaracetam treatment. <i>Epilepsia</i> , **(*) :1-5, 2016
6	Mukuria 2016	Mukuria C., Young T., Keetharuth A., Borghs S., Brazier J. Sensitivity and responsiveness of the EQ-5D-3L in patients with uncontrolled focal seizures: an analysis of Phase III trials of adjunctive brivaracetam. <i>Qual Life Res</i> , DOI 10.1007/s11136-016-1483-3.
7	Brandt 2017	Brandt Ch., Borghs S., Elmoufti S., Mueller K., Townsend R., de la Loge Ch. Health-related quality of life in double-blind Phase III studies of brivaracetam as adjunctive therapy of focal seizures: A pooled, post-hoc analysis. <i>Epilepsy & Behavior</i> 69 (2017) 80-85.
8	Asadi-Pooya 2017	Asadi-Pooya A., Sperling R., Chung S., Klein P., Diaz A., Elmoufti S., Schiemann J., Whiteside J. Efficacy and tolerability of adjunctive brivaracetam in patients with prior antiepileptic drug exposure: a post-hoc study. <i>Epilepsy Research</i> . S0920-1211(16)30278-9.

15.10 Spis badań wykluczonych z przeglądu

Tab. 134. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego.

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
Badania pierwotne		
1	French J.A., Costantini C., Brodsky, A. P. von Rosenstiel. Adjunctive brywaracetam for refractory partial-onset seizures A randomized, controlled trial. <i>Neurology</i> 2010; 75:519–525.	badanie z krótkim okresem leczenia pacjentów BRV (7 miesięcy)
2	Klein P., Biton V., Dilley D., Barnes M., Schiemann J., Lu S. Safety and tolerability of adjunctive brywaracetam as intravenous infusion or bolus in patients with epilepsy. <i>Epilepsia</i> , 57(7):1130–1138, 2016.	inna droga podania BRV (dożylna)
3	Van Paesschen W., Hirsch E., Johnson M., Falter U., Rosenstiel P. Efficacy and tolerability of adjunctive brywaracetam in adults with uncontrolled partial-onset seizures: A phase IIb, randomized, controlled trial. <i>Epilepsia</i> , 54(1):89–97, 2013.	krótka faza podtrzymująca leczenie BRV (7 miesięcy)
4	Hong Z., Inoue Y., Liao W., Meng H., Wang X., Wang W., Zhou L., Zhang L., Du X., Tennigkeit F. Efficacy and safety of adjunctive lacosamide for treatment of partial-onset seizures in Chinese and Japanese adults: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. <i>Epilepsy Research</i> 127 (2016) 267-275	badanie dla LAK – dotyczy populacji chińskiej i japońskiej
5	Kasteleijn Nolst Trenite D.G.A., Genton P., Parain D., Masnou P., Steinhoff B.J., Jacobs T., Pigeolet E., Stockis A., Hirsch E. Evaluation of brywaracetam, a novel SV2A ligand, in the photosensitivity model. <i>Neurology</i> 2007; 69:1027–1034.	badanie nierandomizowane; nie dotyczy dawek BRV 50 mg i 200 mg
6	Pack A. Brywaracetam, a Novel Antiepileptic Drug: Is it Effective and Safe? Results from One Phase III Randomized Trial. <i>Epilepsy Currents</i> .	przeglądowy charakter publikacji
7	Rosillon D., Astruc B., Hulhoven R., Meeus M. A., Troenaru M. M., S. Watanabe & A. Stockis. Effect of brywaracetam on cardiac repolarisation – a thorough QT study. <i>Current Medical Research and Opinion</i> Vol. 24, No. 8, 2008, 2327–2337.	inny cel badania - nie dotyczy oceny skuteczności i bezpieczeństwa BRV
8	Kalviainen R., Genton P., Andermann E., Andermann F., Magaudda A., Frucht S. J., Schlit A.F., Gerard D., Christine de la Loge, and Philipp von Rosenstiel. Brywaracetam in Unverricht-Lundborg disease (EPM1): Results from two randomized, double-blind, placebo controlled studies. <i>Epilepsia</i> , 57(2):210–221, 2011.	BRV w leczeniu innej jednostki chorobowej
Badania wtórne		
1	Bodalia PN, Grosso AM, Sofat R, Macallister RJ, Smeeth L, Dhillon S, Casas JP, Wonderling D, Hingorani AD. Comparative Efficacy and	niewłaściwa interwencja

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
	Tolerability of Antiepileptic Drugs for Refractory Focal Epilepsy Systematic Review and Network Meta-Analysis reveals the need for long-term comparator trials. <i>Br J Clin Pharmacol.</i> 2013 Jan 28.	
2	Costa J, Fareleira F, Ascenção R, Borges M, Sampaio C, Vaz-Carneiro A. Clinical comparability of the new antiepileptic drugs in refractory partial epilepsy: a systematic review and meta-analysis. <i>Epilepsia.</i> 2011 Jul;52(7):1280-91.	niewłaściwa interwencja
3	Hemery C., Ryvlin P., Rheims S. Prevention of generalized tonic-clonic seizures in refractory focal epilepsy: A meta-analysis. <i>Epilepsia</i> ,55(11):1789–1799, 2014.	niewłaściwa interwencja
4	Beyenburg S., Stavem K., Schmidt D. Placebo-corrected efficacy of modern antiepileptic drugs for refractory epilepsy: Systematic review and meta-analysis. <i>Epilepsia</i> ,51(1):7–26 ,2010.	niewłaściwa interwencja
5	Beyenburg S., Stavem K., Schmidt D. Placebo-corrected efficacy of modern antiepileptic drugs for refractory epilepsy: Systematic review and meta-analysis.	niewłaściwa interwencja
6	Yasiry Z., Shorvon S.D. The relative effectiveness of five antiepileptic drugs in treatment of benzodiazepine-resistant convulsive status epilepticus: A meta-analysis of published studies. <i>Seizure</i> 23 (2014) 167–174.	niewłaściwa interwencja
7	Zaccara G., Giovannelli F, Gail S. Bell, Sander J.W. Network meta-analyses of antiepileptic drug efficacy and tolerability in drug-resistant focal epilepsies: a clinical perspective. <i>Eur J Clin Pharmacol</i> DOI 10.1007/s00228-014-1669-y.	niewłaściwa interwencja
8	Sheridan M. Hoy. Brivaracetam: A Review in Partial-Onset (Focal) Seizures in Patients with Epilepsy. <i>CNS Drugs</i> DOI 10.1007/s40263-016-0376-x	brak cech przeglądu systematycznego
9	Piedad J., Rickards H., Frank M.C. Besag, Andrea E. Cavanna. Beneficial and Adverse Psychotropic Effects of Antiepileptic Drugs in Patients with Epilepsy A Summary of Prevalence, Underlying Mechanisms and Data Limitations. <i>CNS Drugs</i> 2012; 26 (4): 319-335.	niewłaściwa interwencja
10	Zhou Q., Hu C.Y., Zhang W., Huang Y.H. Brywaracetam add-on therapy for epilepsy (Protocol).	brak wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa dla BRV
11	IQWiG-Berichte – Nr. 409. Brywaracetam (Epilepsie) – Addendum zum Auftrag A16-08.	brak cech przeglądu systematycznego
12	IQWiG Reports – Commission No. A16-08. Brywaracetam – Benefit assessment according to §35a Social Code Book	brak cech przeglądu systematycznego

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
13	Brandt Ch., May T. W., Bien Ch. G. Brywaracetam as adjunctive therapy for the treatment of partial-onset seizures in patients with epilepsy: the current evidence base. Ther Adv Neurol Disord 1 –9.	brak cech przeglądu systematycznego

15.11 Krytyczna ocena badań

Poniżej przedstawiono krytyczną ocenę 7 badań RCT i 10 opracowań wtórnych włączonych do niniejszego przeglądu systematycznego.

Tab. 135. Krytyczna ocena badań włączonych do przeglądu.

BADANIA PIERWOTNE - BRYWARACETAM

Biton 2014					
metoda badania	liczba ośrodków i ich lokalizacja	populacja (horyzont czasowy)	interwencje	punkty końcowe	ocena jakości badania
międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	85 ośrodków w 5 krajach	dorośli (16-70 lat) z niekontrolowanymi napadami padaczkowymi	BRV 5 mg/dzień (n=97) BRV 20 mg/dzień (n=100) BRV 50 mg/dzień (n=101) PBO (n=98)	<ul style="list-style-type: none"> • mediana częstotliwości napadów ogniskowych w ciągu 1-tyg • procentowa redukcja częstotliwości napadów ogniskowych w stosunku do placebo w ciągu 1-tyg • procentowa redukcja częstotliwości napadów ogniskowych w stosunku do placebo w ciągu 28-dni • mediana procentowej redukcji częstotliwości napadów częściowych w stosunku do wartości początkowej w ciągu 1-tyg • $\geq 50\%$ redukcja częstotliwości napadów • współczynnik wolny od napadów • wpływ różnych typów napadów ogniskowych na medianę procentowej redukcji częstotliwości napadów częściowych w stosunku do wartości początkowej w ciągu 1-tyg oraz na $\geq 50\%$ redukcję częstotliwości napadów • wpływ stosowania lewetyracetamu na medianę procentowej redukcji częstotliwości napadów częściowych w stosunku do wartości początkowej w ciągu 1-tyg oraz na $\geq 50\%$ redukcję częstotliwości napadów • zdarzenia niepożądane • poważne zdarzenia niepożądane • przerwanie badania • rutynowe badania laboratoryjne: badanie krwi i moczu, badania fizyczne i neurologiczne, podstawowe parametry fizjologiczne, masa ciała, elektrokardiografia 	wg AOTMIT: IIA wg JADAD: 5 wg COCHRANE: rozdz. 4.2
kryteria włączenia			kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> • wiek 16-70 lat • osoby z dobrze zdiagnozowaną padaczką częściową (wg klasyfikacji napadów padaczkowych ILAE 1989) • występowanie dwóch lub więcej napadów częściowych w ciągu miesiąca w okresie 3 miesięcy przed badaniem przesiewowym i 8 lub więcej częściowych napadów padaczkowych w 8-tygodniowym prospektywnym okresie wyjściowym 			<ul style="list-style-type: none"> • niemotoryczne proste napady częściowe będące jedynym rodzajem napadów padaczkowych • historia lub obecność wyłącznie napadów seryjnych (cluster) przed randomizacją • historia lub obecność stanu padaczkowego (w ciągu roku poprzedzającego badanie przesiewowe lub w okresie wyjściowym) lub napadów rzekomopadaczkowych • pacjenci z szybko postępującą chorobą mózgu lub guzem mózgu zostali wyłączone, podobnie jak pacjenci z innymi poważnymi chorobami niekontrolowanymi 		

<ul style="list-style-type: none"> pacjenci z niekontrolowanymi napadami przyjmujący jednocześnie 1 do 2 leków przeciwpadaczkowych w optymalnych, stabilnych dawkach przez okres ≥ 1 przed badaniem przesiewowym i przez cały okres leczenia dopuszczono stymulację nerwu błędnego, ale nie uznano jej za jednocześnie przyjmowany lek przeciwpadaczkowy benzodiazepiny przyjmowane częściej niż raz na tydzień z powodu jakichkolwiek wskazań uznano za jednocześnie stosowany lek przeciwpadaczkowy jednoczesne stosowanie LEV było ograniczone do 20% wszystkich randomizowanych pacjentów 	
komentarz -	

Klein 2015					
metoda badania	liczba ośrodków i ich lokalizacja	populacja (horyzont czasowy)	interwencje	punkty końcowe	ocena jakości badania
wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	147 ośrodków w 27 krajach	dorosli z niekontrolowanymi częściowymi napadami padaczkowymi	BRV 100 mg/dzień (n=252) BRV 200 mg/dzień (n=249) PBO (n=259)	<ul style="list-style-type: none"> procentowa redukcja skorygowanej po 28 dniach częstotliwości napadów częściowych w porównaniu z placebo $\geq 50\%$ redukcja częstotliwości napadów ogniskowych od początku do końca okresu leczenia mediana procentowej redukcji częstotliwości napadów częściowych w stosunku do wartości początkowej współczynnik wolny od napadów zdarzenia niepożądane rutynowe badania laboratoryjne, podstawowe parametry fizjologiczne, elektrokardiografia 	wg AOTMIT: IIA wg JADAD: 5 wg COCHRANE: rozd. 4.2
kryteria włączenia			kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> wiek 16-70 lat osoby z dobrze zdiagnozowaną ogniskową padaczką lub zespołem padaczkowym niekontrolowanym, przyjmujące jednocześnie jeden lub dwa leki przeciwpadaczkowe w stabilnych dawkach przez co najmniej 1 miesiąc przed wizytą (3 miesiące dla fenobarbitalu, fenytoiny i primidonu) diagnoza padaczki ogniskowej powinna być potwierdzona przez badanie EEG i poprzez rezonans magnetyczny/tomografię komputerową w okresie 2 lat występowanie ≥ 8 częściowych napadów ogniskowych podczas 8-tygodniowej fazy wstępnej z ≥ 2 napadami podczas 4-tygodniowej przerwy 			<ul style="list-style-type: none"> pacjenci przyjmujący jednocześnie LEV, którzy przyjęli LEV w ciągu 90 dni poprzedzających 1 wizytę (w ciągu 90 dni przed wizytą) niemotoryczne proste napady częściowe będące jedynym rodzajem napadów padaczkowych historia lub obecność wyłącznie napadów seryjnych (cluster) przed randomizacją historia lub obecność stanu padaczkowego (w ciągu roku poprzedzającego badanie przesiewowe lub w okresie wyjściowym) lub napadów rzekomopadaczkowych pacjenci z szybko postępującą chorobą mózgu lub guzem mózgu zostali wyłączeni, podobnie jak pacjenci z innymi poważnymi chorobami niekontrolowanymi 		

oraz występowanie ≥ 2 częściowych napadów ogniskowych z lub bez
wódnego uogólnienia na miesiąc w okresie 3 miesięcy przed wizytą 1

Komentarz

Kwan 2014					
metoda badania	liczba ośrodków i ich lokalizacja	populacja (horyzont czasowy)	interwencje	punkty końcowe	ocena jakości badania
wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	74 ośrodków w 15 krajach	dorośli (16-70 lat) z niekontrolowaną padaczką	BRV (elastyczne dawkowanie) PBO	<ul style="list-style-type: none"> • procentowa redukcja skorygowanej wartości początkowej częstotliwości napadów ogniskowych w porównaniu z placebo w ciągu 1-tyg • zdarzenia niepożądane • poważne zdarzenia niepożądane • podstawowe parametry fizjologiczne, badania fizyczne i neurologiczne, hematologia, badanie krwi i moczu, elektrokardiografia • mediana procentowej redukcji częstotliwości napadów ogniskowych w stosunku do wartości początkowej w ciągu tygodnia w ciągu 1-tyg • mediana procentowej redukcji częstotliwości napadów uogólnionych w stosunku do wartości początkowej w ciągu tygodnia w ciągu 1-tyg • $\geq 50\%$ redukcja częstotliwości napadów ogniskowych w ciągu 1-tyg • $\geq 50\%$ redukcja częstotliwości napadów uogólnionych w ciągu 1-tyg • współczynnik wolny od napadów 	wg AOTMIT: IIA wg JADAD: 5 wg COCHRANE: rozdz. 4.2
kryteria włączenia			kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> • wiek 16-70 lat • pacjenci z niekontrolowanymi ogniskowymi lub uogólnionymi napadami padaczkowymi, przyjmujący 1 – 3 leki przeciwpadaczkowe • osoby, które doświadczyły ≥ 2 (≥ 2 napadów ogniskowych/miesiąc (z lub bez uogólnienia wtórnego) lub ≥ 2 dni z pierwotnymi napadami uogólnionymi / miesiąc w przeciągu 3 miesięcy przed badaniem przesiewowym, oraz ≥ 4 dni z napadami ogniskowymi lub uogólnionymi (dowolnego rodzaju) w 4-tygodniowym okresie wyjściowym) • pacjenci leczeni stabilną stymulacją nerwu błędnego kwalifikowani do udziału 			<ul style="list-style-type: none"> • pacjenci z napadami niemotorycznymi jako jedynym rodzajem napadów padaczkowych lub psychogennymi napadami padaczkowymi zostali wykluczeni • historia lub obecność wyłącznie napadów seryjnych (cluster) przed randomizacją • niemotoryczne proste napady częściowe będące jedynym rodzajem napadów padaczkowych • osoby z napadami, które nie zostały zaklasyfikowane jako ogniskowe lub wtórnie uogólnione • udar mózgu w ciągu ostatnich 6 miesięcy • obecność ciężkich chorób mózgowych lub chorób naczyń obwodowych • leczenie wspomagające wigantryną • pacjenci, którzy przyjmowali leki mające istotny wpływ na centralny układ nerwowy oraz wpływające na metabolizm BRV • pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby • klinicznie istotne wyniki: klirens kreatyniny, płytki krwi, EKG 		

komentarz	
"	

Ryvlin 2014					
metoda badania	liczba ośrodków i ich lokalizacja	populacja (horyzont czasowy)	interwencje	punkty końcowe	ocena jakości badania
kontrolowane badania kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	88 ośrodków w 12 krajach	dorośli (16–70 lat) z niekontrolowanymi napadami ogniskowymi	BRV 20 mg/dzień (n=99) BRV 50 mg/dzień (n=99) BRV 100 mg/dzień (n=100) PBO (n=100)	<ul style="list-style-type: none"> • mediana częstotliwości napadów ogniskowych w ciągu 1-tyg • procentowa redukcja skorygowanej wartości początkowej częstotliwości napadów ogniskowych w porównaniu z placebo w ciągu 1-tyg • procentowa redukcja skorygowanej wartości początkowej częstotliwości napadów ogniskowych w porównaniu z placebo w ciągu 28 dni • mediana procentowej redukcji częstotliwości napadów częściowych w stosunku do wartości początkowej w ciągu 1-tyg • ≥50% redukcja częstotliwości napadów • współczynnik wolny od napadów • wpływ stosowania lewetyracetamu na medianę procentowej redukcji częstotliwości napadów częściowych w stosunku do wartości początkowej w ciągu 1-tyg oraz na ≥50% redukcję częstotliwości napadów • wpływ różnych typów napadów ogniskowych na medianę procentowej redukcji częstotliwości napadów częściowych w stosunku do wartości początkowej w ciągu 1-tyg oraz na ≥50% redukcję częstotliwości napadów • przerwanie badania • zdarzenia niepożądane • poważne zdarzenia niepożądane • rutynowe badania laboratoryjne: badanie krwi i moczu, badania fizyczne i neurologiczne, podstawowe parametry fizjologiczne, masa ciała, elektrokardiogramy 	wg AOTMIT: IIA wg JADAD: 5 wg COCHRANE: rozdz. 4.2
kryteria włączenia			kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> • wiek 16-70 lat • osoby z ogniskową epilepsją lub zespołem padaczkowym (wg klasyfikacji napadów padaczkowych ILAE 1989) • kryteria włączenia obejmują dobrze scharakteryzowaną padaczkę ogniskową z historią ogniskowych napadów padaczkowych z lub bez uogólnienia wtórnego (International League Against Epilepsy, 1981), oraz dwoma lub większą liczbą ogniskowych napadów padaczkowych / miesiąc w okresie 3 miesięcy przed badaniem przesiewowym i 8 lub większą liczbą ogniskowych napadów padaczkowych w 8-tygodniowym prospektywnym okresie wyjściowym 			<ul style="list-style-type: none"> • niemotoryczne proste napady padaczkowe jako jedyny rodzaj napadów, historia lub obecność wyłącznie seryjnych napadów padaczkowych (cluster) przed randomizacją oraz historia lub obecność stanu padaczkowego w ciągu 12 miesięcy przed badaniem przesiewowym lub w okresie wyjściowym • pacjenci z historią lub obecnością napadów rzekomopadaczkowych, szybko postępujących zaburzeń mózgu, nowotworami, ciężkimi chorobami zakaźnymi lub chorobami śmiertelnymi 		

<ul style="list-style-type: none"> pacjenci otrzymywali jednocześnie 1 lub 2 leki przeciwpadaczkowe w stabilnej i optymalnej dawce przez ≥ 1 miesiąc przed badaniem przesiewowym i przez cały okres badania dopuszczono stymulację nerwu błędnego, ale nie uznano jej za jednocześnie przyjmowany lek przeciwpadaczkowy Benzodiazepina przyjmowana częściej niż raz na tydzień z powodu jakichkolwiek wskazań uznano za jednocześnie stosowany lek przeciwpadaczkowy 	
komentarz -	

BADANIA PIERWOTNE - LAKOZAMID

Ben-Manachem 2007					
metoda badania	liczba ośrodków i ich lokalizacja	populacja (horyzont czasowy)	interwencje	punkty końcowe	ocena jakości badania
międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	68 ośrodków w 8 krajach	chorzy z niekontrolowanymi napadami padaczkowymi częściowymi prostymi lub złożonymi, wtórnie uogólnionymi lub nie (n=418**) horyzont czasowy: 18 tygodni***	<ul style="list-style-type: none"> lakozamid 200 mg/dzień (100 mg dwa razy dziennie), n=107 lakozamid 400 mg/dzień (200 mg dwa razy dziennie), n=108 lakozamid 600 mg/dzień (300 mg dwa razy dziennie), n=106 placebo, n=97 	<ul style="list-style-type: none"> mediana i średnia procentowej zmiany częstości napadów padaczkowych w przeliczeniu na 28 dni* odsetek pacjentów z $\geq 50\%$, $\geq 75\%$, 100% redukcją częstości napadów padaczkowych* odsetek chorych, u których nie nastąpiła zmiana lub nastąpił wzrost częstości napadów padaczkowych* procent czasu trwania leczenia bez napadów padaczkowych w fazie podtrzymującej zmiana odsetka dni wolnych od napadów padaczkowych* poprawa kliniczna w skali CGIC ocena jakości życia przy pomocy kwestionariusza QOLIE-31; zdarzenia niepożądane 	wg AOTMIT: IIA wg JADAD: 5 wg COCHRANE: rozdz. 4.2
kryteria włączenia			kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> wiek: od 18 do 65 lat; osoby ze zdiagnozowanymi napadami padaczkowymi częściowymi prostymi lub złożonymi, wtórnie uogólnionymi lub nie (wg klasyfikacji napadów padaczkowych ILAE 1981); diagnoza powinna być potwierdzona przez wynik badania EKG i rezonansu magnetycznego lub tomografii komputerowej; 			<ul style="list-style-type: none"> spoczynkowe ciśnienie rozkurczowe mniejsze niż 60 mm Hg lub większe niż 105 mm Hg bądź puls spoczynkowy słabszy niż 45 uderzeń na minutę lub wyższy niż 110 uderzeń na minutę; potwierdzone klinicznie zaburzenia w zapisie EKG, w tym przedłużenie w interwale QTc; napady natury nieepileptycznej lub psychogennej; koncentracja napadów padaczkowych w ciągu 8 tygodni przed rozpoczęciem badania lub podczas okresu wstępnego; odnotowane napady pierwotnie uogólnione; odnotowany stan padaczkowy w ciągu ostatnich 12 miesięcy; 		

<ul style="list-style-type: none"> występowanie napadów częściowych od co najmniej 2 lat pomimo przyjmowania co najmniej 2 LPP; podczas 8 tyg. fazy wstępnej badania wystąpienie w ciągu 28 dni co najmniej 4 napadów częściowych, z okresem wolnym od napadów nie dłuższym niż 21 dni; w okresie 4 tyg. przed rozpoczęciem badania oraz w okresie wstępnym utrzymywanie stałego dawkowania 1 do 2 LPP, ze stymulacją nerwu błędnego lub bez. 	<ul style="list-style-type: none"> wcześniejsze stosowanie lub przyjmowanie jako leku wspomagającego felbamatu w ciągu ostatnich 6 miesięcy; leczenie wspomagające wigabatryną; chroniczne przyjmowanie leków niebędących LPP, które mogłyby wpływać na wchłanianie leku, jego rozprowadzanie w organizmie, metabolizm lub wydalanie; przyjmowanie w ciągu 4 tyg. przed rozpoczęciem badania leków wpływających na centralny układ nerwowy, innych niż LPP.
--	---

komentarz

* między fazą wstępną a fazą podtrzymującą; **randomizowano 421 chorych, ale do analizy bezpieczeństwa nie włączono 3 z nich z powodu nieprzestrzegania przez tych pacjentów protokołu; z oceny skuteczności wyłączono kolejnych 3 pacjentów z powodu braku oszacowania u nich parametrów skuteczności poza wartościami wyjściowymi; ***podczas pierwszych 6 tyg. zwiększano stopniowo dawkowanie lakozamidu ze 100 mg/d do 200 mg/d, 400 mg/d lub 600 mg/d.

Halasz 2009					
metoda badania	liczba ośrodków i ich lokalizacja	populacja (horyzont czasowy)	interwencje	punkty końcowe	ocena jakości badania
międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	75 ośrodków w 13 krajach	chorzy z niekontrolowanymi napadami padaczkowymi częściowymi wtórnie uogólnionym lub nie (n=485) horyzont czasowy: 16 tygodni**	<ul style="list-style-type: none"> lakozamid 200 mg/dzień (100 mg dwa razy dziennie), n=163 lakozamid 400 mg/dzień (200 mg dwa razy dziennie), n=159 placebo, n=163 	<ul style="list-style-type: none"> mediana i średnia procentowej zmiany częstości napadów padaczkowych w przeliczeniu na 28 dni* odsetek pacjentów z $\geq 50\%$, $\geq 75\%$, 100%, $\geq 50\%$ i $< 75\%$, $\geq 25\%$ i $< 50\%$ redukcją częstości napadów padaczkowych* odsetek chorych, u których nie nastąpiła zmiana lub nastąpił wzrost częstości napadów padaczkowych* procent czasu trwania leczenia bez napadów padaczkowych w fazie podtrzymującej zmiana odsetka dni wolnych od napadów padaczkowych* poprawa kliniczna w skali CGIC poprawa kliniczna w skali PGIC ocena jakości życia za pomocą kwestionariusza QOLIE-31 zdarzenia niepożądane 	wg AOTMIT: IIA wg JADAD: 5 wg COCHRANE: rozdz. 4.2
kryteria włączenia			kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> wiek: od 16 do 70 lat; osoby ze zdiagnozowanymi napadami padaczkowymi częściowymi, wtórnie uogólnionymi lub nie (wg klasyfikacji napadów padaczkowych ILAE 1981); diagnoza powinna być potwierdzona przez wynik badania EKG i rezonansu magnetycznego lub tomografii komputerowej; występowanie napadów częściowych od co najmniej 2 lat pomimo 			<ul style="list-style-type: none"> spoczynkowe ciśnienie rozkurczowe mniejsze niż 50 mm Hg lub większe niż 105 mm Hg bądź puls spoczynkowy słabszy niż 50 uderzeń na minutę lub wyższy niż 110 uderzeń na minutę (po 3 min w pozycji siedzącej); częstość akcji serca rejestrowana za pomocą EKG poniżej 50 lub powyżej 110 uderzeń na minutę; potwierdzone klinicznie zaburzenia w zapisie EKG; napady natury nieepileptycznej lub psychogennej; koncentracja napadów padaczkowych w ciągu 8 tygodni przed rozpoczęciem badania lub podczas okresu wstępnego; 		

<ul style="list-style-type: none"> przyjmowania co najmniej 2 LPP; wystąpienie w ciągu 8 tyg. przed rozpoczęciem badania oraz w ciągu 8 tyg. fazy wstępnej co najmniej 4 napadów częściowych w ciągu 28 dni, z okresem wolnym od napadów nie dłuższym niż 21 dni; pacjenci utrzymujący stałe dawkowanie 1-3 LPP, ze stymulacją nerwu błędnego lub bez, przez 4 tyg. przed rozpoczęciem badania i podczas fazy wstępnej. 	<ul style="list-style-type: none"> odnotowane napady pierwotnie uogólnione; odnotowany stan padaczkowy w ciągu ostatnich 12 miesięcy; wcześniejsze stosowanie lub przyjmowanie jako leku wspomagającego felbamatu lub wigabatryny w ciągu ostatnich 6 miesięcy; występowanie innych klinicznie istotnych chorób lub stanów zdrowotnych bądź chroniczne przyjmowanie leków niebędących LPP, które mogłyby wpływać na wchłanianie leku, jego rozprzodzenie w organizmie, metabolizm lub wydalanie; regularne przyjmowanie w ciągu 4 tyg. przed rozpoczęciem badania leków wpływających na centralny układ nerwowy, innych niż LPP.
komentarz * między fazą wstępną a fazą podtrzymującą; **podczas czterech pierwszych tyg. zwiększono stopniowo dawkowanie lakozamidu ze 100 mg/d do 200 lub 400 mg/d.	

Chung 2010					
metoda badania	liczba ośrodków i ich lokalizacja	populacja (horyzont czasowy)	interwencje	punkty końcowe	ocena jakości badania
wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	72 ośrodki w USA	chorzy z niekontrolowanymi napadami padaczkowymi częściowymi wtórnymi uogólnionym lub nie (n=405) horyzont czasowy: 18 tygodni**	<ul style="list-style-type: none"> lakozamid 400 mg/dzień (200 mg dwa razy dziennie), n=204 lakozamid 600 mg/dzień (300 mg dwa razy dziennie), n=97 placebo, n=104 	<ul style="list-style-type: none"> mediana i średnia procentowej zmiany częstości napadów padaczkowych w przeliczeniu na 28 dni* odsetek pacjentów z $\geq 50\%$, $\geq 75\%$, 100%, $\geq 50\%$ i $< 75\%$, $\geq 25\%$ i $< 50\%$ redukcją częstości napadów padaczkowych* odsetek chorych, u których nie nastąpiła zmiana lub nastąpił wzrost częstości napadów padaczkowych* procent czasu trwania leczenia bez napadów padaczkowych w fazie podtrzymującej zmiana odsetka dni wolnych od napadów padaczkowych poprawa kliniczna w skali CGIC poprawa kliniczna w skali PGIC ocena jakości życia przy pomocy kwestionariusza QOLIE-31 zdarzenia niepożądane 	wg AOTMIT: IIA wg JADAD: 5 wg COCHRANE: rozdz. 4.2
kryteria włączenia			kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> wiek: od 16 do 70 lat; osoby ze zdiagnozowanymi napadami padaczkowymi częściowymi, wtórnymi uogólnionymi lub nie (wg klasyfikacji napadów padaczkowych ILAE 1981); diagnoza powinna być potwierdzona przez wynik badania EKG i rezonansu magnetycznego lub tomografii komputerowej; występowanie napadów częściowych od co najmniej 2 lat pomimo 			<ul style="list-style-type: none"> spoczynkowe ciśnienie rozkurczowe mniejsze niż 50 mm Hg lub większe niż 105 mm Hg bądź puls spoczynkowy słabszy niż 50 uderzeń na minutę lub wyższy niż 110 uderzeń na minutę (po 3 min w pozycji siedzącej); częstość akcji serca rejestrowana za pomocą EKG poniżej 50 lub powyżej 110 uderzeń na minutę; potwierdzone klinicznie zaburzenia w zapisie EKG; napady natury nieepileptycznej lub psychogennej; koncentracja napadów padaczkowych w ciągu 8 tygodni przed rozpoczęciem badania lub podczas okresu wstępnego; odnotowane napady pierwotnie uogólnione; 		

<p>przyjmowania co najmniej 2 LPP;</p> <ul style="list-style-type: none"> wystąpienie w ciągu 8 tyg. przed rozpoczęciem badania oraz w ciągu 8 tyg. fazy wstępnej co najmniej 4 napadów częściowych w ciągu 28 dni, z okresem wolnym od napadów nie dłuższym niż 21 dni; pacjenci utrzymujący stałe dawkowanie 1-3 LPP, ze stymulacją nerwu błędnego lub bez, przez 4 tyg. przed rozpoczęciem badania i podczas fazy wstępnej. 	<ul style="list-style-type: none"> odnotowany stan padaczkowy w ciągu ostatnich 12 miesięcy; wcześniejsze stosowanie lub przyjmowanie jako leku wspomagającego felbamatu lub wigabatryny w ciągu ostatnich 6 miesięcy; występowanie innych klinicznie istotnych chorób lub stanów zdrowotnych bądź chroniczne przyjmowanie leków niebędących LPP, które mogłyby wpływać na wchłanianie leku, jego rozprzodzenie w organizmie, metabolizm lub wydalanie; regularne przyjmowanie w ciągu 4 tyg. przed rozpoczęciem badania leków wpływających na centralny układ nerwowy, innych niż LPP.
--	---

komentarz

* między fazą wstępną a fazą podtrzymującą; **podczas pierwszych 6 tyg. zwiększano stopniowo dawkowanie lakozamidu ze 100 mg/d do 400 lub 600 mg/d.

BADANIA WTÓRNE

Brigo 2016				
metoda badania	rodzaj badań	populacja	interwencje	punkty końcowe
przegląd systematyczny i metaanaliza	badania kliniczne z randomizacją	dorośli chorzy z niekontrolowaną padaczką ogniskową	brywaracetam (BRV), eslicarbazepine acetate (ESL), lacosamide (LAK) i perampanel (PER), placebo	<ul style="list-style-type: none"> ≥50% redukcja częstości napadów padaczkowych 100% redukcja częstości napadów padaczkowych wycofanie z leczenia zdarzenia niepożądane
Przeszukane bazy danych, data odcięcia			Włączone badania	
EMBASE, MEDLINE, <i>Cochrane</i> , ClinicalTrials.gov, z datą odcięcia do 13 marca 2016 r.; dodatkowo przeszukiwano referencje odnalezionych doniesień			17 badań RCT: 5 badań dla BRV, 3 badań dla PER, 5 badań dla ESL i 3 badania dla LAK	
komentarz				
-				

Gao 2013

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

Lattanzi 2016				
metoda badania	rodzaj badań	populacja	interwencje	punkty końcowe
przegląd systematyczny i metaanaliza	pojedynczo lub podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo badania kliniczne z randomizacją	dorośli chorzy z lekooporną padaczką ogniskową	brywaracetam, lewetyracetam, placebo	<ul style="list-style-type: none"> • $\geq 50\%$ redukcja częstości napadów padaczkowych • 100% redukcja częstości napadów padaczkowych • wycofanie z leczenia • zdarzenia niepożądane
Przeszukane bazy danych, data odcięcia			Włączone badania	
PubMed, the Cochrane Central Register of Controlled Trials, and the US NIH Clinical Trials Registry z datą odcięcia 1 maja 2015. Aktualizacja 4 maja 2015.			6 badań RCT	
komentarz				
-				

Ma 2015

metoda badania	rodzaj badań	populacja	interwencje	punkty końcowe
przegląd systematyczny i metaanaliza	podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo badania kliniczne z randomizacją	dorośli chorzy z lekoodporną padaczką ogniskową	brywaracetam, placebo	<ul style="list-style-type: none"> • ≥50% redukcja częstości napadów padaczkowych • 100% redukcja częstości napadów padaczkowych • zdarzenia niepożądane
Przeszukane bazy danych, data odcięcia			Włączone badania	
PubMed, the Cochrane Central Register of Controlled Trials, MEDLINE z datą odcięcia 1 listopada 2014.			5 badań RCT	
komentarz				
-				

Rheims 2011				
metoda badania	rodzaj badań	populacja	interwencje	punkty końcowe
przegląd systematyczny i metaanaliza	podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo badania kliniczne z randomizacją	dorośli chorzy z lekoodporną padaczką ogniskową	brywaracetam, carisbamate, divalproex, eslicarbazepine, gabapentin, lacosamide, lamotrigine, lamotrigine-XR, lewetyracetam, lewetyracetam-XR, losigamone, oxcarbazepine, pregabalin, remacemide, retigabine, rufinamide, tiagabin, topiramate, vigabatrin, zonisamide, placebo	<ul style="list-style-type: none"> • ≥50% redukcja częstości napadów padaczkowych • 100% redukcja częstości napadów padaczkowych • zdarzenia niepożądane
Przeszukane bazy danych, data odcięcia			Włączone badania	
2 elektroniczne bazy danych 1960-20.07.2009, rejestry, abstrakty konferencyjne, referencje odwołanych doniesień			63 badania RCT	
Komentarz				
-				

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

Tian 2015				
metoda badania	rodzaj badań	populacja	interwencje	punkty końcowe
przegląd systematyczny i metaanaliza	kontrolowane placebo badania kliniczne z randomizacją	dorośli chorzy z częściowymi napadami padaczkowymi	brywaracetam, placebo	<ul style="list-style-type: none"> ≥50% redukcja częstości napadów padaczkowych 100% redukcja częstości napadów padaczkowych wycofanie z leczenia zdarzenia niepożądane
Przeszukane bazy danych, data odcięcia			Włączone badania	
The <i>Cochrane Library</i> , EBSCO, EMBASE, Web of Science i PubMe z datą odcięcia maj 2015.			5 badań RCT	
komentarz				
-				

Zhang 2016

metoda badania	rodzaj badań	populacja	interwencje	punkty końcowe
przegląd systematyczny i metaanaliza	podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo badania kliniczne z randomizacją	dorośli chorzy z lekoodporną padaczką ogniskową	brywaracetam, lewetyracetam, placebo	<ul style="list-style-type: none"> • ≥50% redukcja częstości napadów padaczkowych • 100% redukcja częstości napadów padaczkowych • zdarzenia niepożądane
Przeszukane bazy danych, data odcięcia			Włączone badania	
MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library, ClinicalTrials.gov z datą odcięcia 6 listopada 2015.			13 badań RCT (5 badań z BRV, 8 badań z LEV)	
komentarz				
-				

Zhu 2016				
metoda badania	rodzaj badań	populacja	interwencje	punkty końcowe
przeгляд systematyczny i metaanaliza	podwójnie zaslepione, kontrolowane placebo badania kliniczne z randomizacją	pacjenci z padaczką lekooporną, z padaczką ogniskową i uogólnioną oraz z chorobą Unverricht-Lundborg	brywaracetam	<ul style="list-style-type: none"> zdarzenia niepożądane
Przeszukane bazy danych, data odcięcia				
Pubmed, Embase, Cochrane Library i Clinicaltrial.gov z datą odcięcia do marca 2016 r.			8 badań RCT	
komentarz				
-				

Dasari 2017				
metoda badania	rodzaj badań	populacja	interwencje	punkty końcowe
przeгляд systematyczny i metaanaliza i metaregresja	podwójnie zaslepione, kontrolowane placebo badania kliniczne z randomizacją	pacjenci z padaczką lekooporną	brywaracetam, placebo	<ul style="list-style-type: none"> ≥50% redukcja częstości napadów padaczkowych 100% redukcja częstości napadów padaczkowych wycofanie z leczenia zdarzenia niepożądane
Przeszukane bazy danych, data odcięcia				
Pubmed, Cochrane Library oraz bazy badań klinicznych z datą odcięcia do stycznia 2016 r.			5 badań RCT	
komentarz				
-				

15.12 Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ²

Tab. 136. Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ.

Nr	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
1	Czy opis problemu zdrowotnego uwzględnia przegląd dostępnych wskaźników epidemiologicznych, m.in.: współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, głównie odnoszących się do polskiej populacji?	0	szczegółowy opis w <i>Analizie Problemu Decyzyjnego</i> (rozdz. 2.6)
2	Czy przedstawiono opis technologii opcjonalnych z zaznaczeniem refundowanych i określeniem sposobu i poziomu ich finansowania?	0	Szczegółowy opis w <i>Analizie Problemu Decyzyjnego</i> (rozdz. 6)
3	Czy analiza zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych?	3.3	tak
4	Czy analiza zawiera kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego, w zakresie:		
	charakterystyki badanej populacji,	3.1	tak
	charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach,	3.1	tak
	parametrów skuteczności i bezpieczeństwa,	3.1, 3.2	tak
	metodyki badań?	3.1, 3.2	tak
5	Czy analiza zawiera wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria z pkt. 4a i 4b?	4.1, 15.9	tak
6	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych spełnia kryteria:		
	zgodności charakterystyki populacji, w której prowadzono badania z populacją docelową wskazaną we wniosku,	4.2, 4.2.1	tak
	zgodności technologii zastosowanych w badaniach z charakterystyką wnioskowanej technologii?	4.2.1	tak
7	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera:		
	porównanie z co najmniej 1 refundowaną technologią opcjonalną lub inną technologią opcjonalną, jeżeli nie istnieje refundowana technologia opcjonalną,	5, 6	tak
	wskazanie wszystkich badań, spełniających kryteria zawarte w pkt. 6,	15.9	tak
	opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych,	3.4	tak
	opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów w postaci diagramu,	4.2	tak

Nr	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
	charakterystykę każdego badania włączonego do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:		
	opisu metodyki badania ze wskazaniem czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie: <ul style="list-style-type: none"> - wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną, - równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej, - wykazanie, że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej, 	4.2.1	tak
	kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania,	4.6	tak
	opisu procedury przypisania osób badanych do technologii,	4.2.1, 4.4	wskazano, że badania były randomizowane
	charakterystyki grupy osób badanych,	4.9	tak
	charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane,	4.2.1	wskazano liczebność i dawkowanie w grupach interwencji i komparatora
	wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu,	4.2.4	tak
	informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem,	4.10	tak
	wskazanie źródeł finansowania badania,	4.2.1	tak
	zestawienie wyników uzyskanych w każdym badaniu w zakresie zgodnym z kryteriami, dotyczącymi parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań, w postaci tabelarycznej,	5 i 6	tak
	informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób, wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych URPL, EMA oraz FDA	6	tak
8	Czy, w przypadku braku technologii opcjonalnej, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu?	-	nie dotyczy
Ogólne adnotacje			
9	Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają: dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z	Piśmiennictwo	tak

Brywaracetam (Briviact®) w terapii wspomagającej w leczeniu napadów częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży w wieku od 16 lat z padaczką, z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej – analiza kliniczna

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

16 Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.....	18
Tab. 2. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu.....	22
Tab. 3. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa brywaracetamu i lakozamidu w systemie bazy MEDLINE (PubMed); data odcięcia 26.05.2017 r.	26
Tab. 4. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa brywaracetamu i lakozamidu w systemie bazy EMBASE (EMBASE.com; Elsevier); data odcięcia 26.05.2017 r.	28
Tab. 5. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa brywaracetamu i lakozamidu w systemie bazy the Cochrane Library; data odcięcia 26.05.2017 r.	29
Tab. 6. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa brywaracetamu w systemie bazy the Centre for Reviews and Dissemination (CRD) do dnia 26.05.2017 r.	30
Tab. 7. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących efektywności praktycznej brywaracetamu w systemie bazy MEDLINE (PubMed); data odcięcia 26.05.2017 r.....	31
Tab. 8. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących efektywności praktycznej brywaracetamu w systemie bazy EMBASE (EMBASE.com; Elsevier); data odcięcia 26.05.2017 r.	31
Tab. 9. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących efektywności praktycznej brywaracetamu w systemie bazy the Cochrane Library; data odcięcia 26.05.2017 r.....	32
Tab. 10. Wyniki porównania pośredniego z badania Brigo 2016.....	37
Tab. 11. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do opracowania - cz. 1.....	48
Tab. 12. Czas i schemat obserwacji w badanych pierwotnych włączonych do opracowania - dane szczegółowe.....	50
Tab. 13. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do opracowania - cz. 2.....	51
Tab. 14. Ocena jakości badań pierwotnych włączonych do opracowania, wg skali Jadad oraz wytycznych AOTMiT.....	52
Tab. 15. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane.....	53
Tab. 16. Ocena jakości badań wtórnych wg skali AMSTAR.....	55
Tab. 17. Ocena jakości badań jednoramiennych wg skali NICE.....	56
Tab. 18. Porównanie kryteriów kwalifikacji i wykluczenia pacjentów.	56
Tab. 19. Zestawienie punktów końcowych ocenianych w badaniach klinicznych.....	61
Tab. 20. Status zażywania lewetyracetamu przez pacjentów przyjmujących brywaracetam dawce 50 mg i 200 mg oraz w elastycznej dawce 20-150 mg.	65
Tab. 21. Status zażywania współistniejących leków przeciwpadaczkowych przez pacjentów przyjmujących brywaracetam w dawce 50 mg i 200 mg oraz w elastycznej dawce 20-150 mg.	66
Tab. 22. Charakterystyka populacji pacjentów zażywających brywaracetam w dawce 50 mg i 200 mg oraz w elastycznej dawce 20-150 mg - cz. 1.....	67
Tab. 23. Charakterystyka populacji pacjentów zażywających brywaracetam w dawce 50 mg i 200 mg oraz w elastycznej dawce 20-150 mg - cz. 2.....	69
Tab. 24. Charakterystyka populacji pacjentów zażywających brywaracetam w dawce 50 mg i 200 mg oraz w elastycznej dawce 20-150 mg - cz. 3.....	71

Tab. 25. Chorzy, którzy przyjmowali brywaracetam w dawce 50 mg i 200 mg oraz w dawce elastycznej 20-150 mg, którzy nie ukończyli badania, n (%)	73
Tab. 26. Chorzy, którzy ukończyli badania.....	75
Tab. 27. Chorzy, którzy ukończyli badania.....	76
Tab. 28. Analiza ukończenia badania na podstawie porównania pośredniego: BRV 50mg vs LAK 200mg. Chorzy, którzy ukończyli badanie.....	78
Tab. 29. Analiza ukończenia badania na podstawie porównania pośredniego: BRV 200mg vs LAK 400mg. Chorzy, którzy ukończyli badanie.....	78
Tab. 30. Analiza ukończenia badania na podstawie porównania pośredniego: BRV 20-150mg vs LAK 200mg. Chorzy, którzy ukończyli badanie.....	79
Tab. 31. Analiza ukończenia badania na podstawie porównania pośredniego: BRV 200mg vs LAK 400mg. Chorzy, którzy ukończyli badanie.....	79
Tab. 32. Ocena skuteczności: zestawienie wyników.....	81
Tab. 33. Wyniki analizy skuteczności. 50% redukcja napadów padaczkowych częściowych.....	83
Tab. 34. Wyniki analizy skuteczności. 50% redukcja napadów padaczkowych częściowych.....	84
Tab. 35. Wyniki analizy skuteczności. Brak napadów padaczkowych.....	85
Tab. 36. Wyniki analizy skuteczności. Brak napadów padaczkowych.....	87
Tab. 37. Analiza skuteczności na podstawie porównania pośredniego: BRV 50mg vs LAK 200mg. Odsetek chorych z $\geq 50\%$ redukcją częstości napadów padaczkowych.....	88
Tab. 38. Analiza skuteczności na podstawie porównania pośredniego: BRV 200mg vs LAK 400mg. Odsetek chorych z $\geq 50\%$ redukcją częstości napadów padaczkowych.....	88
Tab. 39. Analiza skuteczności na podstawie porównania pośredniego: BRV 20-150mg vs LAK 200mg. Odsetek chorych z $\geq 50\%$ redukcją częstości napadów padaczkowych.....	89
Tab. 40. Analiza skuteczności na podstawie porównania pośredniego: BRV 20-150mg vs LAK 400mg. Odsetek chorych z $\geq 50\%$ redukcją częstości napadów padaczkowych.....	89
Tab. 41. Analiza skuteczności na podstawie porównania pośredniego: BRV 50mg vs LAK 200mg. Odsetek chorych, u których nie wystąpiły napady padaczkowe.....	90
Tab. 42. Analiza skuteczności na podstawie porównania pośredniego: BRV 200mg vs LAK 400mg. Odsetek chorych, u których nie wystąpiły napady padaczkowe.....	90
Tab. 43. Analiza skuteczności na podstawie porównania pośredniego: BRV 20-150mg vs LAK 200mg. Odsetek chorych, u których nie wystąpiły napady padaczkowe.....	90
Tab. 44. Analiza skuteczności na podstawie porównania pośredniego: BRV 20-150mg vs LAK 400mg. Odsetek chorych, u których nie wystąpiły napady padaczkowe.....	91
Tab. 45. Ocena bezpieczeństwa: zestawienie wyników – cz. 1.....	94
Tab. 46. Ocena bezpieczeństwa: zestawienie wyników – cz. 2.....	96
Tab. 47. Wyniki analizy bezpieczeństwa. Zdarzenia niepożądane ogółem.....	98
Tab. 48. Wyniki analizy bezpieczeństwa. Zdarzenia niepożądane ogółem.....	99
Tab. 49. Wyniki analizy bezpieczeństwa. Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia.....	100
Tab. 50. Wyniki analizy bezpieczeństwa. Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia.....	102
Tab. 51. Wyniki analizy bezpieczeństwa. Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	104
Tab. 52. Wyniki analizy bezpieczeństwa. Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	105
Tab. 53. Wyniki analizy bezpieczeństwa. Zawroty głowy z zaburzeniami równowagi.....	106
Tab. 54. Wyniki analizy bezpieczeństwa. Zawroty głowy.....	107

Tab. 55. Wyniki analizy bezpieczeństwa. Zawroty głowy z uczuciem wirowania.....	108
Tab. 56. Wyniki analizy bezpieczeństwa. Zmęczenie.....	109
Tab. 57. Wyniki analizy bezpieczeństwa. Zmęczenie.....	110
Tab. 58. Wyniki analizy bezpieczeństwa. Ból głowy.....	111
Tab. 59. Wyniki analizy bezpieczeństwa. Ból głowy.....	112
Tab. 60. Wyniki analizy bezpieczeństwa. Senność.....	113
Tab. 61. Wyniki analizy bezpieczeństwa. Senność.....	115
Tab. 62. Wyniki analizy bezpieczeństwa. Zapalenie nosogardła.....	116
Tab. 63. Wyniki analizy bezpieczeństwa. Zapalenie nosogardła.....	117
Tab. 64. Wyniki metaanalizy. Nudności.....	117
Tab. 65. Wyniki metaanalizy. Nudności.....	118
Tab. 66. Wyniki metaanalizy. Zakażenia górnych dróg oddechowych.....	119
Tab. 67. Wyniki metaanalizy. Wymioty.....	120
Tab. 68. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: BRV 50 mg vs LAK 200 mg. Zdarzenia niepożądane ogółem.....	121
Tab. 69. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: BRV 200 mg vs LAK 400mg. Zdarzenia niepożądane ogółem.....	122
Tab. 70. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: BRV 20-150mg vs LAK 200mg. Zdarzenia niepożądane ogółem.....	122
Tab. 71. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: BRV 20-150 mg vs LAK 400 mg. Zdarzenia niepożądane ogółem.....	123
Tab. 72. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: BRV 50mg vs LAK 200mg. Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia.....	123
Tab. 73. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: BRV 200mg vs LAK 400mg. Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia.....	124
Tab. 74. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: BRV 20-150mg vs LAK 200mg. Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia.....	124
Tab. 75. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: BRV 20-150mg vs LAK 400mg. Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia.....	125
Tab. 76. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: BRV 50mg vs LAK 200mg. Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	125
Tab. 77. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: BRV 200mg vs LAK 400mg. Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	126
Tab. 78. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: BRV 20-150mg vs LAK 200mg. Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	126
Tab. 79. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: BRV 20-150mg vs LAK 400mg. Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	127
Tab. 80. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: BRV 50mg vs LAK 200mg. Zawroty głowy z zaburzeniami równowagi.....	127
Tab. 81. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: BRV 200mg vs LAK 400mg. Zawroty głowy z zaburzeniami równowagi.....	128
Tab. 82. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: BRV 20-150mg vs LAK 200mg. Zawroty głowy z zaburzeniami równowagi.....	128
Tab. 83. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: BRV 20-150mg vs LAK 400mg. Zawroty głowy z zaburzeniami równowagi.....	129

Tab. 84. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: BRV 50mg vs LAK 200mg. Zawroty głowy z uczuciem wirowania.....	129
Tab. 85. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: BRV 50mg vs LAK 200mg. Zmęczenie.....	130
Tab. 86. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: BRV 200mg vs LAK 400mg. Zmęczenie.....	130
Tab. 87. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: BRV 20-150mg vs LAK 200mg. Zmęczenie.....	131
Tab. 88. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: BRV 20-150mg vs LAK 400mg. Zmęczenie.....	131
Tab. 89. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: BRV 50mg vs LAK 200mg. Ból głowy.....	131
Tab. 90. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: BRV 200mg vs LAK 400mg. Ból głowy.....	132
Tab. 91. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: BRV 20-150mg vs LAK 200mg. Ból głowy.....	132
Tab. 92. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: BRV 20-150mg vs LAK 400mg. Ból głowy.....	133
Tab. 93. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: BRV 50mg vs LAK 200mg. Senność.....	133
Tab. 94. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: BRV 200mg vs LAK 400mg. Senność.....	133
Tab. 95. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: BRV 20-150mg vs LAK 200mg. Senność.....	134
Tab. 96. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: BRV 20-150mg vs LAK 400mg. Senność.....	134
Tab. 97. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: BRV 50mg vs LAK 200mg. Zapalenie nosogardła.....	135
Tab. 98. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: BRV 20-150mg vs LAK 200mg. Zapalenie nosogardła.....	135
Tab. 99. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: BRV 50mg vs LAK 200mg. Nudności.....	136
Tab. 100. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: BRV 20-150mg vs LAK 200mg. Nudności.....	136
Tab. 101. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: BRV 50mg vs LAK 200mg. Zakażenia górnych dróg oddechowych.....	137
Tab. 102. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: BRV 50mg vs LAK 200mg. Wymioty.....	137
Tab. 103. Charakterystyka badań jednoramiennych skuteczności praktycznej włączonych do opracowania.....	139
Tab. 104. Charakterystyka kliniczna i obserwacja wyników w ciągu 3 miesięcy w badaniu Steinig 2017.....	142
Tab. 105. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem raportowane w badaniu Steinig 2017.....	144
Tab. 106. Przegląd badań dostępnych na ClinicalTrials.gov – data ostatniego przeszukania: 02.06.2017 r.	151

Tab. 107. Przegląd badań dostępnych na Clinicaltrialsregister.eu- data ostatniego przeszukania: 02.06.2017 r.....	153
Tab. 108. Status zażywania lewetyracetamu przez pacjentów, uwzględniony w badaniach dla brywaracetamu.....	165
Tab. 109. $\geq 50\%$ redukcja częstotliwości napadów padaczkowych. Wyniki dla subpopulacji.....	167
Tab. 110. Analiza skuteczności BRV vs LAK – zestawienie wyników.....	173
Tab. 111. Analiza bezpieczeństwa BRV vs LAK – zestawienie wyników.....	173
Tab. 112. Status zażywania lewetyracetamu przez pacjentów przyjmujących brywaracetam w dawce 100 mg.....	178
Tab. 113. Status zażywania współlistniejących leków przeciwpadaczkowych przez pacjentów przyjmujących brywaracetam w dawce 100 mg.....	179
Tab. 114. Charakterystyka populacji pacjentów zażywających brywaracetam w dawce 100 mg – cz. 1.....	180
Tab. 115. Charakterystyka populacji pacjentów zażywających brywaracetam w dawce 100 mg – cz. 2.....	181
Tab. 116. Charakterystyka populacji pacjentów zażywających brywaracetam w dawce 100 mg – cz. 3.....	182
Tab. 117. Chorzy, którzy przyjmowali brywaracetam w dawce 100 mg, którzy nie ukończyli badania, n (%)......	183
Tab. 118. Chorzy, którzy ukończyli badania.....	184
Tab. 119. Wyniki analizy skuteczności. 50% redukcja napadów padaczkowych częściowych.....	185
Tab. 120. Wyniki analizy skuteczności. Współczynnik nieobecności napadów.....	186
Tab. 121. Wyniki analizy bezpieczeństwa. Zdarzenia niepożądane ogółem.....	186
Tab. 122. Wyniki analizy bezpieczeństwa. Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia.....	187
Tab. 123. Wyniki analizy bezpieczeństwa. Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	188
Tab. 124. Wyniki analizy bezpieczeństwa. Zawroty głowy z zaburzeniami równowagi.....	189
Tab. 125. Wyniki analizy bezpieczeństwa. Zawroty głowy z uczuciem wirowania.....	189
Tab. 126. Wyniki analizy bezpieczeństwa. Zmęczenie.....	190
Tab. 127. Wyniki analizy bezpieczeństwa. Ból głowy.....	191
Tab. 128. Wyniki analizy bezpieczeństwa. Senność.....	191
Tab. 129. Wyniki analizy bezpieczeństwa. Zapalenie nosogardła.....	192
Tab. 130. Wyniki metaanalizy. Nudności.....	193
Tab. 131. Arkusz oceny badania wg Jadad.....	195
Tab. 132. Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR.....	197
Tab. 133. Badania włączone do przeglądu systematycznego.....	200
Tab. 134. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego.....	203
Tab. 135. Krytyczna ocena badań włączonych do przeglądu.....	206
Tab. 136. Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ.....	221

17 Spis ilustracji

Rys 1. Schemat porównania pośredniego z badania Brigo 2016.	36
Rys 2. Schemat porównania pośredniego BRV 50 mg i 200 mg vs LAK 200 mg i 400 mg.....	43
Rys 3. Schemat porównania pośredniego BRV 20-150 mg vs LAK 200 mg i 400 mg.....	43
Rys 4. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dla analizowanego problemu decyzyjnego (diagram QUOROM/PRISMA).....	45
Rys 5. Chorzy, którzy ukończyli badania (OR).....	75
Rys 6. Chorzy, którzy ukończyli badania (RD).....	76
Rys 7. Chorzy, którzy ukończyli badania (OR).....	76
Rys 8. Chorzy, którzy ukończyli badania (RD).....	77
Rys 9. Schemat porównania pośredniego BRV 50 mg i 200 mg vs LAK 200 mg i 400 mg.....	80
Rys 10. Schemat porównania pośredniego BRV 20-150 mg vs LAK 200 mg i 400 mg.	81
Rys 11. Wyniki analizy skuteczności. 50% redukcja napadów padaczkowych częściowych (OR).....	84
Rys 12. Wyniki analizy skuteczności. 50% redukcja napadów padaczkowych częściowych (RD).....	84
Rys 13. Wyniki analizy skuteczności. 50% redukcja napadów padaczkowych częściowych (OR).....	85
Rys 14. Wyniki analizy skuteczności. 50% redukcja napadów padaczkowych częściowych (RD).....	85
Rys 15. Wyniki analizy skuteczności. Brak napadów padaczkowych (OR).....	85
Rys 16. Wyniki analizy skuteczności. Brak napadów padaczkowych (RD).....	86
Rys 17. Wyniki analizy skuteczności. Brak napadów padaczkowych (OR).....	87
Rys 18. Wyniki analizy skuteczności. Brak napadów padaczkowych (RD).....	87
Rys 19. Schemat porównania pośredniego BRV 50 mg i 200 mg vs LAK 200 mg i 400 mg.....	93
Rys 20. Schemat porównania pośredniego BRV 20-150 mg vs LAK 200 mg i 400 mg.	93
Rys 21. Wyniki analizy bezpieczeństwa. Zdarzenia niepożądane ogółem (OR).....	98
Rys 22. Wyniki analizy bezpieczeństwa. Zdarzenia niepożądane ogółem (RD).....	99
Rys 23. Wyniki analizy bezpieczeństwa. Zdarzenia niepożądane ogółem (OR).....	99
Rys 24. Wyniki analizy bezpieczeństwa. Zdarzenia niepożądane ogółem (RD).....	100
Rys 25. Wyniki analizy bezpieczeństwa. Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia (OR).....	100
Rys 26. Wyniki analizy bezpieczeństwa. Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia (RD).....	101
Rys 27. Wyniki analizy bezpieczeństwa. Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia (OR).....	102
Rys 28. Wyniki analizy bezpieczeństwa. Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia (RD).....	102
Rys 29. Wyniki analizy bezpieczeństwa. Ciężkie zdarzenia niepożądane (OR).....	104
Rys 30. Wyniki analizy bezpieczeństwa. Ciężkie zdarzenia niepożądane (RD).....	104
Rys 31. Wyniki analizy bezpieczeństwa. Ciężkie zdarzenia niepożądane (OR).....	105
Rys 32. Wyniki analizy bezpieczeństwa. Ciężkie zdarzenia niepożądane (RD).....	105
Rys 33. Wyniki analizy bezpieczeństwa. Zawroty głowy z zaburzeniami równowagi (OR).....	106

Rys 34. Wyniki analizy bezpieczeństwa. Zawroty głowy z zaburzeniami równowagi (RD).....	107
Rys 35. Wyniki analizy bezpieczeństwa. Zawroty głowy (OR).....	107
Rys 36. Wyniki analizy bezpieczeństwa. Zawroty głowy (RD).....	108
Rys 37. Wyniki analizy bezpieczeństwa. Zawroty głowy z uczuciem wirowania (OR).....	108
Rys 38. Wyniki analizy bezpieczeństwa. Zawroty głowy z uczuciem wirowania (RD).....	108
Rys 39. Wyniki analizy bezpieczeństwa. Zmęczenie (OR).	109
Rys 40. Wyniki analizy bezpieczeństwa. Zmęczenie (RD).	110
Rys 41. Wyniki analizy bezpieczeństwa. Zmęczenie (OR).	110
Rys 42. Wyniki analizy bezpieczeństwa. Zmęczenie (RD).	111
Rys 43. Wyniki analizy bezpieczeństwa. Ból głowy (OR).....	111
Rys 44. Wyniki analizy bezpieczeństwa. Ból głowy (RD).....	112
Rys 45. Wyniki analizy bezpieczeństwa. Ból głowy (OR).....	112
Rys 46. Wyniki analizy bezpieczeństwa. Ból głowy (RD).....	113
Rys 47. Wyniki analizy bezpieczeństwa. Senność (OR).....	114
Rys 48. Wyniki analizy bezpieczeństwa. Senność (RD).....	114
Rys 49. Wyniki analizy bezpieczeństwa. Senność (OR).....	115
Rys 50. Wyniki analizy bezpieczeństwa. Senność (RD).....	115
Rys 51. Wyniki analizy bezpieczeństwa. Zapalenie nosogardła (OR).	116
Rys 52. Wyniki analizy bezpieczeństwa. Zapalenie nosogardła (RD).	116
Rys 53. Wyniki analizy bezpieczeństwa. Zapalenie nosogardła (OR).	117
Rys 54. Wyniki analizy bezpieczeństwa. Zapalenie nosogardła (RD).	117
Rys 55. Wyniki metaanalizy. Nudności (OR).....	118
Rys 56. Wyniki metaanalizy. Nudności (RD).....	118
Rys 57. Wyniki metaanalizy. Nudności (OR).....	118
Rys 58. Wyniki metaanalizy. Nudności (RD).....	119
Rys 59. Wyniki metaanalizy. Zakażenia górnych dróg oddechowych (OR).....	119
Rys 60. Wyniki metaanalizy. Zakażenia górnych dróg oddechowych (RD).....	119
Rys 61. Wyniki metaanalizy. Wymioty (OR).....	120
Rys 62. Wyniki metaanalizy. Wymioty (RD).....	120
Rys 63. Średnie zmiany QOLIE-31-P w stosunku do wartości początkowej do 12 tygodnia lub wcześniejszego zakończenia badania.	149
Rys 64. Odsetek pacjentów według kategorii: zmiana częstości napadów po zastosowaniu brywaracetamu i placebo (ponad 12 tygodni), we wszystkich trzech kluczowych badaniach klinicznych prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby.	163
Rys 65. Chorzy, którzy ukończyli badania (OR).....	184
Rys 66. Chorzy, którzy ukończyli badania (RD).....	184
Rys 67. Wyniki analizy skuteczności. 50% redukcja napadów padaczkowych częściowych (OR).....	185
Rys 68. Wyniki analizy skuteczności. 50% redukcja napadów padaczkowych częściowych (RD).....	185
Rys 69. Wyniki analizy skuteczności. Współczynnik nieobecności napadów (OR).....	186
Rys 70. Wyniki analizy skuteczności. Współczynnik nieobecności napadów (RD).....	186
Rys 71. Wyniki analizy bezpieczeństwa. Zdarzenia niepożądane ogółem (OR).	187
Rys 72. Wyniki analizy bezpieczeństwa. Zdarzenia niepożądane ogółem (RD).	187

Rys 73. Wyniki analizy bezpieczeństwa. Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia (OR).....	187
Rys 74. Wyniki analizy bezpieczeństwa. Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia (RD).....	188
Rys 75. Wyniki analizy bezpieczeństwa. Ciężkie zdarzenia niepożądane (OR).....	188
Rys 76. Wyniki analizy bezpieczeństwa. Ciężkie zdarzenia niepożądane (RD).....	188
Rys 77. Wyniki analizy bezpieczeństwa. Zawroty głowy z zaburzeniami równowagi (OR).....	189
Rys 78. Wyniki analizy bezpieczeństwa. Zawroty głowy z zaburzeniami równowagi (RD).....	189
Rys 79. Wyniki analizy bezpieczeństwa. Zawroty głowy z uczuciem wirowania (OR).....	190
Rys 80. Wyniki analizy bezpieczeństwa. Zawroty głowy z uczuciem wirowania (RD).....	190
Rys 81. Wyniki analizy bezpieczeństwa. Zmęczenie (OR).....	190
Rys 82. Wyniki analizy bezpieczeństwa. Zmęczenie (RD).....	191
Rys 83. Wyniki analizy bezpieczeństwa. Ból głowy (OR).....	191
Rys 84. Wyniki analizy bezpieczeństwa. Ból głowy (RD).....	191
Rys 85. Wyniki analizy bezpieczeństwa. Senność (OR).....	192
Rys 86. Wyniki analizy bezpieczeństwa. Senność (RD).....	192
Rys 87. Wyniki analizy bezpieczeństwa. Zapalenie nosogardła (OR).....	192
Rys 88. Wyniki analizy bezpieczeństwa. Zapalenie nosogardła (RD).....	193
Rys 89. Wyniki metaanalizy. Nudności (OR).....	193
Rys 90. Wyniki metaanalizy. Nudności (RD).....	193
Rys 91. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących efektywności praktycznej brywaracetamu (diagram QUOROM/PRISMA).....	194

18 Piśmiennictwo

- ¹ Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM). Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016. http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf [dostęp 01.06.2017 r.].
- ² Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- ³ Kelemen A i Halasz P. Lacosamide for the prevention of partial onset. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2010;6:465–71.
- ⁴ Rejda K, Stelmasiak Z. Najnowsze wytyczne dotyczące leczenia padaczki a sytuacja pacjentów w Polsce. *Neurologia Praktyczna*. 2011;5:6-10.
- ⁵ Rejda K, Rola R, Mazurkiewicz-Beldzińska M, Halczuk I, Błaszczuk B, Rysz A, Ryglewicz D. Diagnostyka i leczenie padaczki u osób dorosłych – rekomendacje Polskiego Towarzystwa Neurologicznego. *Polski Przegląd Neurologiczny* 2016; 12 (1): 15–27.
- ⁶ Krajewska-Kułak E, Kułak W. Padaczka – problem wciąż aktualny. *Vademecum Pielęgniarki i Położnej*. 2010.
- ⁷ Majkowski J. Padaczka w codziennej praktyce lekarza. *Przewodnik Lekarza*. 2000;3:44-8.
- ⁸ Araszkiewicz A (red.), Meder J, Niewada M, Schizofrenia w Polsce, Biała Księga, Związek Stowarzyszeń Rodzin i Opiekunów Osób Chorych Psychiczenie, Wyd. Poznań: Termedia, 2006.
- ⁹ Szczeklik A. *Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych* 2012. Medycyna Praktyczna, Kraków 2012.
- ¹⁰ Rekomendacje nr 31-37/2012 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 16 lipca 2012 r. w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Trobalt (retygabina), tabletki powlekane odpowiednio 50 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg, 50 mg + 100 mg (kod EAN odpowiednio: 5909990852222, 5909990852680, 5909990852239, 5909990852598, 5909990852628, 5909990852642, 5909990852666) we wskazaniu: „terapia wspomagająca leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany”. www.aotm.gov.pl [dostęp 01.06.2017].
- ¹¹ Rekomendacja nr 167/2013 z dnia 25 listopada 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktów leczniczych Vimpat (lakoamid), 50 mg x 14 tabl. powł., Vimpat (lakoamid), 100 mg x 56 tabl. powł., Vimpat (lakoamid), 150 mg x 56 tabl. powł., Vimpat (lakoamid), 200 mg x 56 tabl. powł., Vimpat (lakoamid), 10 mg/ml, butelka 200 ml syrop, we wskazaniu: „terapia dodana u chorych powyżej 16 roku życia z padaczką ogniskową z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej”. www.aotm.gov.pl [dostęp 01.06.2017].
- ¹² Raport Mapa potrzeb zdrowotnych dla Polski. <http://www.mapypotrzebzdrowotnych.mz.gov.pl/wp-content/uploads/sites/4/2017/01/polska----01.30.pdf> [dostęp 04.06.2017].
- ¹³ Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (wersja 5.1.0; aktualizacja marzec 2011). Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and

precision-maximizing version (2008 revision); PubMed format. <http://www.cochrane.org/handbook/box-64b-cochrane-highly-sensitive-search-strategy-identifying-randomized-trials-medline-sen>

¹⁴ U.S. National Library of Medicine, National Institutes of Health <http://www.nlm.nih.gov/bsd/pubmed-subsets/sysreviews-strategy.html>.

¹⁵ Clinical Evidence (BMJ). <http://clinicalevidence.bmj.com/x/set/static/ebm/learn/665076>.

¹⁶ Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (wersja 5.1.0; aktualizacja marzec 2011). Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2008 revision); PubMed format. <http://www.cochrane.org/handbook/box-64b-cochrane-highly-sensitive-search-strategy-identifying-randomized-trials-medline-sen>.

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

¹⁸ Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.3. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration 2014.

¹⁹ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997;50(6):683-91.

²⁰ Moher D, Cook DJ, Eastwood S i wsp. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomized controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. Lancet 1999;354:1896-900.

²¹ Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Medicine 2009; 6(7): e1000097.

²² Quality assessment for Case series. NICE guidelines (CG3); June 2003 <http://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2>.

²³ Charakterystyka produktu leczniczego Briviact: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document-library/EPAR-Product-Information/human/003898/WC500200206.pdf [dostęp: 2.06.2017].

²⁴ European Medicines Agency (EMA): <http://www.ema.europa.eu/ema/> [dostęp: 2.06.2017].

²⁵ Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL): <http://www.urpl.gov.pl/> [dostęp: 2.06.2017].

²⁶ Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) <http://www.adrreports.eu/en/index.html> [dostęp: 2.06.2017].