

ANALIZA KLINICZNA



CENOBAMAT (ONTOZRY) W LECZENIU LEKkoopORNEJ OGNISKOWEJ PADACZKI U DOROŚLYCH

Wersja 2.0



HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

ul. Starowiślna 17/3
31-038 Kraków
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;
Faks: +48 (0) 12 395-38-32
www.hta.pl

Projekt zakończono: 01.04.2022

W dniu 30 czerwca 2022 r. analiza została uzupełniona zgodnie z pismem nr OT.4230.4.2022.IT.2 dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego.

[REDACTED]

Autorzy:

[REDACTED]

[REDACTED]

Zgodnie z procedurami firmy HTA Consulting analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości w następujących obszarach:

[REDACTED]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach, jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Angelini Pharma Polska Sp. z o. o.

Al. Jerozolimskie 181 B, 02-222 Warszawa

Zamawiającego reprezentowała:

[REDACTED]

Spis treści

STRESZCZENIE	9
1. WSTĘP	13
1.1. Cel analizy klinicznej	13
1.2. Definicja problemu decyzyjnego	13
2. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ	15
2.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej.....	15
2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań	15
2.3. Wyszukiwanie badań klinicznych.....	17
2.3.1. Strategia wyszukiwania.....	17
2.3.2. Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej	18
2.4. Selekcja badań klinicznych.....	18
2.5. Ocena wiarygodności dowodów naukowych	19
2.5.1. Badania pierwotne	19
2.5.2. Opracowania wtórne	20
2.6. Ekstrakcja danych	20
2.7. Analiza statystyczna	20
2.7.1. Porównanie bezpośrednie.....	20
2.7.2. Porównanie pośrednie	21
3. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ KLINICZNYCH	23
3.1. Wyniki przeszukania baz informacji medycznej.....	23
4. CHARAKTERYSTYKA BADAŃ WŁĄCZONYCH DO ANALIZY	27
4.1. Charakterystyka badań RCT oceniających CNB	27
4.2. Charakterystyka badań nRCT oceniających CNB	32
4.3. Charakterystyka badań RWD oceniających CNB.....	33
4.4. Charakterystyka i ocena homogeniczności badań kwalifikujących się do porównania pośredniego.....	36
4.4.1. Metodyka	37
4.4.2. Populacja	44
4.4.3. Schemat leczenia.....	50
4.4.4. Wyniki uzyskane w grupie referencyjnej	53
4.4.5. Podsumowanie	56
5. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ	58

5.1.	Wyniki porównania bezpośredniego CNB vs PLC.....	58
5.1.1.	Zmiana częstości napadów padaczkowych.....	58
5.1.2.	Odpowiedź na leczenie.....	61
5.1.3.	Jakość życia.....	67
5.1.4.	Profil bezpieczeństwa.....	69
5.2.	Wyniki długoterminowej obserwacji pacjentów leczonych CNB.....	74
5.2.1.	Skuteczność.....	74
5.2.2.	Bezpieczeństwo.....	78
5.3.	Wyniki porównania pośredniego.....	79
5.3.1.	Analiza skuteczności.....	79
5.3.2.	Analiza bezpieczeństwa.....	84
5.4.	Analiza efektywności i bezpieczeństwa CNB w rzeczywistej praktyce klinicznej.....	89
6.	POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA.....	92
7.	WYNIKI OPRACOWAŃ WTÓRNYCH.....	94
8.	WNIOSKI KOŃCOWE.....	99
9.	OGRANICZENIA.....	102
10.	DYSKUSJA.....	104
11.	ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE.....	108
12.	BIBLIOGRAFIA.....	109
13.	SPIS TABEL.....	113
14.	SPIS RYSUNKÓW.....	115
15.	SPIS WYKRESÓW.....	116

Indeks skrótów

AE	Zdarzenia niepożądane (<i>Adverse Events</i>)
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznej i Taryfikacji
bd	Brak danych
BRT	Barbiturany
BRV	Brywaracetam (<i>Brivaracetam</i>)
BZD	Benzodiazepiny
CBZ	Karbamazepina (<i>Carbamazepine</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (<i>Confidence Interval</i>)
CLB	Klobazam (<i>Clobazam</i>)
CNB	Cenobamat (<i>Cenobamate</i>)
CSR	Raport z badania klinicznego (<i>Clinical Study Report</i>)
DRESS	Reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (<i>Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Medicines Agency</i>)
ESL	Eslikarbazepina (<i>Eslicarbazepine</i>)
FAERS	System zgłaszania zdarzeń niepożądanych FDA (<i>FDA Adverse Event Reporting System</i>)
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (<i>Food and Drug Administration</i>)

FI	Faza dostosowywania dawkowania
FII	Faza utrzymania dawki docelowej
GBP	Gabapentyna (<i>Gabapentin</i>)
IQR	Zakres międzykwartyłowy (<i>InterQuartile Range</i>)
ITT	Analiza zgodna z intencją leczenia (<i>Intention to Treat Analysis</i>)
LCM	Lakozamid (<i>Lacosamide</i>)
LEV	Lewetyracetam (<i>Levetiracetam</i>)
LPP	Leki przeciwpadaczkowe
LTG	Lamotrygina (<i>Lamotrigine</i>)
MD	Średnia różnica (<i>Mean Difference</i>)
mITT	Zmodyfikowana analiza zgodna z intencją leczenia (<i>Modified Intention to Treat Analysis</i>)
nd	Nie dotyczy
NNH	Liczba pacjentów, u których dana interwencja doprowadza do wystąpienia jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie (<i>Number Needed to Harm</i>)
NNT	Liczba osób, które w określonym czasie należy poddać interwencji, aby uzyskać pożądaną efekt zdrowotny lub uniknąć jednego negatywnego punktu końcowego u jednej z nich (<i>Number Needed To Treat</i>)
nRCT	Badania eksperymentalne bez randomizacji (<i>Non-randomized clinical trial</i>)
OI	Okres interwencji
OLE	Badanie otwarte, kontynuacja badania II fazy, celem oceny bezpieczeństwa terapii (<i>Open label extension</i>)
OR	Iloraz szans (<i>Odds ratio</i>)
OXC	Okskarbazepina (<i>Oxcarbazepine</i>)

PB	Fenobarbital (<i>Phenobarbital</i>)
PHT	Fenytoina (<i>Phenytoin</i>)
PK	Punkt końcowy
PLC	Placebo
PP	Analiza zgodna z protokołem (<i>Per Protocol</i>)
QOLIE-31	Kwestionariusz do oceny jakości życia pacjentów chorych na padaczkę (<i>Quality of Life in Epilepsy Questionnaire</i>)
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (<i>Randomized Controlled Trial</i>)
RD	Różnica ryzyka (<i>Risk Difference</i>)
RoB2	Ocena ryzyka błędu systematycznego zaproponowana w najnowszym opracowaniu Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (ver. 6.0) przez The Cochrane Collaboration (<i>Risk of Bias version 2</i>)
RWD	Badania przeprowadzone w rzeczywistej praktyce klinicznej (<i>Real World Data</i>)
SAE	Ciężkie zdarzenia niepożądane (<i>Serious adverse events</i>)
SD	Odchylenie standardowe (<i>Standard Deviation</i>)
SUDEP	Nagła niespodziewana śmierć w przebiegu padaczki (<i>Sudden Unexpected Death in Epilepsy</i>)
TEAE	Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (<i>Treatment emergent adverse events</i>)
TGB	Tiagabina (<i>Tiagabine</i>)
TPM	Topiramát (<i>Topiramate</i>)
VGB	Wigabatryna (<i>Vigabatrin</i>)
VPA	Kwas walproinowy (<i>Valproic acid</i>)

ZNS Zonisamid
(*Zonisamide*)

Streszczenie

■ Cel

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii z wykorzystaniem cenobamatu (CNB, preparat Ontozry®) stosowanego w leczeniu wspomagającym napadów ogniskowych ulegających albo nieulegających wtórnemu uogólnieniu u pacjentów dorosłych z padaczką [REDACTED].

■ Metodyka

Niniejsza analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o wyniki badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań dotyczących raportów HTA. Przeprowadzono systematyczny przegląd baz informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL i inne) w celu identyfikacji badań eksperymentalnych, umożliwiających ocenę skuteczności i bezpieczeństwa CNB stosowanego w terapii skojarzonej z innymi lekami przeciwpadaczkowymi (LPP) względem komparatorów zdefiniowanych w ramach analizy problemu decyzyjnego stosowanych w terapii skojarzonej z innymi LPP, tj.:

- brywaracetamu (BRV),
- lakozamidu (LCM),
- wigabatryny (VGB),
- tiagabiny (TGB),
- placebo (PLC).

W ramach niniejszej analizy poszukiwano również przeglądów systematycznych, a także badań oceniających terapię wspomagającą CNB w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej. Selekcja odnalezionych badań dokonywana była niezależnie przez dwóch analityków.

■ Charakterystyka badań klinicznych

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano łącznie 1425 pozycji, które poddano dwuetapowej selekcji w oparciu o kryteria włączenia i wykluczenia. Ostatecznie do analizy klinicznej włączono 56 publikacji, w tym 2 badania RCT oceniające skuteczność i bezpieczeństwo przeciwpadaczkowej terapii skojarzonej z CNB względem PLC dodanego do innych LPP – C013 i C017. Ponadto do analizy włączono 3 eksperymentalne niezaślepienie badania nRCT oceniające długoterminowe bezpieczeństwo CNB oraz 3 badania przeprowadzone w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej (RWD). Do analizy włączono również 8 przeglądów systematycznych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo terapii wspomagającej CNB. Łącznie w badaniach RCT uwzględniono 659 pacjentów, a okres leczenia wynosił 12 i 18 tygodni. Z kolei długoterminowe dane z badań eksperymentalnych dostępne były dla 1844 pacjentów, z medianą czasu ekspozycji na CNB do 85,8 mies.

Z uwagi na brak badań bezpośrednio oceniających skuteczność i bezpieczeństwo CNB względem aktywnych komparatorów, do analizy włączono również 20 badań RCT umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego przez wspólną grupę referencyjną (PLC), w tym: 5 RCT dla BRV, 4 dla LCM, 8 dla VGB i 3 dla TGB. Przeprowadzona analiza homogeniczności wykazała rozbieżności pomiędzy badaniami dla poszczególnych par porównań. Przy czym w przypadku porównania CNB z BRV i LCM rozbieżności te nie wpłynęły znacząco na efekty uzyskiwane w grupie referencyjnej poszczególnych badań, w związku z tym porównanie pośrednie uznano za zasadne. Z kolei w przypadku badań dla porównania CNB z VGB i TGB stwierdzono znaczną heterogeniczność, w szczególności w zakresie zastosowania różnej terapii tła, co mogło być bezpośrednią przyczyną uzyskiwania różnych efektów terapeutycznych w grupach referencyjnych badań dla VGB i TGB w porównaniu z badaniami dla CNB. Niemniej z uwagi na brak bardziej homogennych badań, umożliwiających przeprowadzenie wiarygodnego porównania pośredniego ostatecznie zdecydowano się na porównanie pośrednie CNB względem VGB i TGB w oparciu o dostępne dowody naukowe mając na uwadze liczne ograniczenia z tym związane.

Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

Porównanie bezpośrednio CNB + LPP vs PLC + LPP

Wyniki analizy skuteczności wskazują na **przewagę terapii skojarzonej CNB względem PLC dodanego do LPP** w odniesieniu do:

- Mediany redukcji częstości ogniskowych napadów padaczkowych wynoszącej:
 - -45,0% dla CNB 200 mg/d i -15,9% dla PLC w 6-tygodniowym okresie obserwacji ($p < 0,0001$),
 - -56,5% dla CNB 200 mg/d i -63,0% dla CNB 400 mg/d oraz -27,0% dla PLC w 12-tygodniowym okresie obserwacji ($p < 0,0001$),
- Odpowiedzi na leczenie zdefiniowanej jako:
 - $\geq 50\%$ redukcja częstości napadów padaczkowych: OR = 4,40 [2,59; 7,48]; NNT = 3 [3,5],
 - $\geq 75\%$ redukcja częstości napadów padaczkowych: OR = 3,66 [1,58; 8,50]; NNT = 5 [3; 8],
 - $\geq 90\%$ redukcja częstości napadów padaczkowych: OR = 6,79 [3,50; 13,16]; NNT = 5 [4; 7],
 - 100% redukcja częstości napadów padaczkowych: OR = 6,26 [3,00; 13,05]; NNT = 6 [5; 9].

Wyniki analizy bezpieczeństwa wskazują, że w grupie CNB (w docelowej dawce 200–400 mg/d) w porównaniu z grupą PLC obserwowano istotnie statystycznie wyższą szansę wystąpienia:

- AE ogółem: OR = 1,97 [1,32; 2,93], NNH = 7 [4; 19],
- AE prowadzących do przerwania terapii: OR = 3,28 [1,49; 7,23]; NNH = 13 [8; 29],
- AE związanych z leczeniem: OR = 2,60 [1,17; 5,77]; NNH = 4 [2; 19],
- senności: OR = 3,18 [1,91; 5,31]; NNH = 6 [4; 10],
- zmęczenia: OR = 2,43 [1,34; 4,39]; NNH = 11 [7; 27],
- zawrotów głowy: OR = 1,85 [1,18; 2,92]; NNH = 10 [6; 33],
- zaburzeń równowagi: OR = 10,80 [1,98; 58,79]; NNH = 16 [10; 31],
- podwójnego widzenia: OR = 4,33 [1,62; 11,56]; NNH = 14 [9; 30],
- nudności: OR = 3,34 [1,31; 8,57]; NNH = 18 [11; 59].

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do szansy wystąpienia AE o charakterze ciężkim, jak również w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania, tj. ryzyka reakcji polekowych z eozynofilia i objawami ogólnoustrojowymi (DRESS) czy zachowań samobójczych.

Porównanie pośrednie CNB + LPP względem BRV + LPP

Wyniki porównania pośredniego wskazują na **istotnie wyższą skuteczność terapii wspomagającej CNB w porównaniu z BRV** w odniesieniu do:

- $\geq 50\%$ redukcji częstości napadów padaczkowych zarówno na podstawie porównania parametrów względnych (OR = 2,02 [1,11; 3,66]), jak i bezwzględnych (NNT = 6 [4; 14]) dla 12-tygodniowego okresu obserwacji,
- całkowitego ustąpienia napadów padaczkowych na podstawie parametrów bezwzględnych (NNT = 9 [6; 17]) dla 12-tygodniowego okresu obserwacji.

Wyniki porównania pośredniego CNB vs BRV wskazują na podobny ogólny profil bezpieczeństwa obu interwencji. Wyniki porównania parametrów względnych w żadnym przypadku nie były istotne statystycznie. Na podstawie porównania parametrów bezwzględnych, u pacjentów leczonych CNB, stwierdzono natomiast istotnie wyższe ryzyko wystąpienia zdarzenia niepożądanego prowadzącego do przerwania terapii (NNH = 20 [10; 357]) oraz senności (NNH = 10 [6; 40]).

Porównanie pośrednie CNB + LPP względem LCM + LPP

Wyniki porównania pośredniego wskazują na **istotnie wyższą skuteczność terapii wspomagającej CNB w porównaniu z LCM** w odniesieniu do:

- $\geq 50\%$ redukcji częstości napadów padaczkowych, zarówno na podstawie parametrów względnych (OR = 1,84 [1,03; 3,30]), jak i bezwzględnych (NNT = 7 [4; 22]) dla 12-tygodniowego okresu obserwacji,
- całkowitego ustąpienia napadów padaczkowych na podstawie parametrów bezwzględnych (NNT = 8 [6; 15]) w 12-tygodniowym okresie obserwacji.

Wyniki porównania pośredniego CNB vs LCM wskazują na podobny ogólny profil bezpieczeństwa obu interwencji. Wyniki porównania parametrów względnych wskazują na istotnie statystycznie niższe ryzyko wystąpienia senności wśród pacjentów leczonych CNB w porównaniu z LCM (OR = 0,50 [0,28; 0,87]). Wyniki porównania parametrów bezwzględnych w żadnym przypadku nie były istotne statystycznie.

Porównanie pośrednie CNB + LPP względem VGB + LPP

Wyniki porównania pośredniego wskazują na **istotnie wyższą skuteczność terapii wspomagającej CNB w porównaniu z VGB** w odniesieniu do:

- $\geq 50\%$ redukcji częstości napadów padaczkowych na podstawie parametrów bezwzględnych (NNT = 16 [3; +∞]) dla okresu obserwacji 8–12 tyg.,
- całkowitego ustąpienia napadów padaczkowych na podstawie parametrów bezwzględnych (NNT = 7 [5; 12]) dla okresu obserwacji 6–12 tyg.

Wyniki porównania parametrów względnych nie osiągnęły progu istotności statystycznej.

Wyniki porównania pośredniego CNB vs VGB wskazują na podobny ogólny profil bezpieczeństwa obu interwencji. Zarówno wyniki porównania parametrów względnych, jak i bezwzględnych w żadnym przypadku nie były istotne statystycznie.

Porównanie pośrednie CNB + LPP względem TGB + LPP

Wyniki porównania pośredniego wskazują na **istotnie wyższą skuteczność terapii wspomagającej CNB w porównaniu z TGB** w odniesieniu do:

- $\geq 50\%$ redukcji częstości napadów padaczkowych na podstawie porównania parametrów bezwzględnych (NNT = 6 [4; 11] dla okresu obserwacji 12–18 tyg.,

Wynik porównania parametrów względnych nie osiągnął progu istotności statystycznej.

Wyniki porównania pośredniego CNB vs TGB wskazują na podobny ogólny profil bezpieczeństwa obu interwencji, nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami w odniesieniu do AE ogółem, SAE ogółem, czy AE prowadzących do przerwania terapii. Wykazano natomiast, że z terapią CNB związane jest wyższe ryzyko wystąpienia senności (OR = 2,61 [1,36; 5,01]; NNT = 7 [4; 19]). Z kolei na podstawie porównania parametrów bezwzględnych u pacjentów leczonych CNB stwierdzono niższe ryzyko drżenia (NNT = 10 [6; 34]), obniżenia nastroju (NNT = 20 [12; 100]) oraz zaburzeń koncentracji (NNT = 20 [12; 250]).

Wyniki analizy efektywności i bezpieczeństwa CNB w rzeczywistej praktyce klinicznej

Wyniki analizy skuteczności przeprowadzonej w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej potwierdzają wysoką skuteczność terapii wspomagającej CNB obserwowaną w badaniach klinicznych. Co najmniej 50-procentową redukcję częstości napadów padaczkowych uzyskało od 60% do 92% pacjentów leczonych CNB, z kolei całkowite uwolnienie od napadów padaczkowych raportowano u 16% do nawet 48% chorych. Średni czas ekspozycji na CNB wynosił 6 i 10,3 mies. w dwóch z badań, z kolei w jednej z prac nie podano informacji na temat czasu leczenia ocenianą interwencją.

Profil bezpieczeństwa był zgodny ze znanym profilem obserwowanym w badaniach klinicznych. Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych w trakcie terapii CNB należały senność, zawroty głowy, zaburzenia równowagi oraz zmęczenie.

Wnioski końcowe

Terapia wspomagająca CNB stanowi skuteczną i bezpieczną opcję w leczeniu dorosłych pacjentów z niekontrolowaną padaczką ogniskową. Pozwala uzyskać 50% redukcję częstości napadów padaczkowych nawet u 60% chorych, a całkowite ich ustąpienie nawet u 20% pacjentów. Na podstawie porównania pośredniego wykazano, że terapia skojarzona z CNB jest opcją skuteczniejszą od wszystkich analizowanych komparatorów, przy porównywalnym profilu bezpieczeństwa.

1. Wstęp

1.1. Cel analizy klinicznej

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii z wykorzystaniem cenobamatu (CNB, preparat Ontozry®) stosowanego w leczeniu wspomagającym napadów ogniskowych ulegających albo nieulegających wtórnemu uogólnieniu u pacjentów dorosłych z padaczką [redacted].

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o przegląd systematyczny literatury zgodnie z wytycznymi AOTMiT oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [1, 2].

1.2. Definicja problemu decyzyjnego

Zakres analizy określono zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe, metodyka badań). Szczegółowe informacje dotyczące schematu przeprowadzenia analizy klinicznej przedstawiono poniżej (Tabela 1). Opis problemu zdrowotnego, w tym opis dostępnych wskaźników epidemiologicznych, populacji docelowej, charakterystykę interwencji oraz technologii opcjonalnych, a także uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w ramach analizy problemu decyzyjnego.

Tabela 1.
Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej zgodnie z PICOS

Obszar	Kryteria włączenia
Populacja	Leczenie wspomagające napadów ogniskowych ulegających albo nieulegających wtórnemu uogólnieniu u pacjentów dorosłych z padaczką [redacted].
Interwencja	CNB – stosowany w dawce podtrzymującej 200–400 mg/d w terapii skojarzonej z innymi LPP, zgodnie z zapisami ChPL.

Obszar	Kryteria włączenia
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Brywaracetam (BRV)</u> – stosowany w dawce podtrzymującej 50–200 mg/d, podawany w dwóch dawkach podzielonych, zgodnie z ChPL • <u>Lakozamid (LCM)</u> – stosowany w dawce podtrzymującej 200–400 mg/d, podawany w dwóch dawkach podzielonych, zgodnie z ChPL • <u>Wigabatryna (VGB)</u> – stosowana w dawce podtrzymującej 2–3 g/d w pojedynczej dawce lub dwóch dawkach podzielonych, zgodnie z ChPL • <u>Tiagabina (TGB)</u> – stosowana w dawce podtrzymującej 15–70 mg/d w dwóch lub trzech dawkach podzielonych, zgodnie z ChPL • <u>Placebo (PLC)</u> • Stosowane w terapii skojarzonej z innymi LPP
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE • Skuteczność: <ul style="list-style-type: none"> • Procentowe zmniejszenie częstości napadów padaczkowych względem wartości wyjściowych • Całkowite ustąpienie napadów padaczkowych • Odsetek pacjentów ze zdefiniowaną redukcją częstości napadów padaczkowych ($\geq 50\%$, $\geq 75\%$, $\geq 90\%$) • Jakość życia • Bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"> • AE ogółem: <ul style="list-style-type: none"> ○ ciężkie, ○ związane z leczeniem, ○ prowadzące do przerwania terapii • Wybrane szczegółowe AE: <ul style="list-style-type: none"> ○ Senność (w tym senność, zmęczenie, uspokojenie polekowe i nadmierna senność) ○ Zawroty głowy (w tym nieukładowe zawroty głowy, układowe zawroty głowy, zaburzenia równowagi, ataksja, zaburzenia chodu i nieprawidłowa koordynacja) ○ Zmęczenie ○ Ból głowy ○ DRESS ○ Zachowania samobójcze (myśli / próby) • PORÓWNANIE POŚREDNIE • Skuteczność dla wszystkich porównań: <ul style="list-style-type: none"> • Całkowite ustąpienie napadów padaczkowych • Odsetek pacjentów z $\geq 50\%$ redukcją częstości napadów padaczkowych względem wartości wyjściowych • Bezpieczeństwo dla wszystkich porównań: <ul style="list-style-type: none"> • AE ogółem, w tym: <ul style="list-style-type: none"> ○ ciężkie, ○ związane z leczeniem, ○ prowadzące do przerwania terapii • Senność • Zawroty głowy • Zmęczenie • Ból głowy • Dodatkowo dla porównania: <ul style="list-style-type: none"> • <u>CNB vs LCM:</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Nudności ○ Podwójne widzenie • <u>CNB vs VGB:</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Ubytki pola widzenia ○ Bóle stawów • <u>CNB vs TGB:</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Drżenie ○ Obniżenie nastroju ○ Niepokój ○ Zaburzenia koncentracji
Metodyka	<ul style="list-style-type: none"> • Badania RCT • Nierandomizowane badania eksperymentalne (nRCT) • Badania obserwacyjne (typu RWD) • Przeglądy systematyczne

2. Metodyka analizy klinicznej

2.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o wyniki badań, odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego, wykonanego wg poniższego schematu:

- określenie kryteriów włączenia badań do analizy,
- opracowanie strategii wyszukiwania doniesień naukowych,
- przeszukanie najważniejszych baz informacji medycznej,
- odnalezienie pełnych tekstów doniesień naukowych potencjalnie przydatnych w analizie,
- selekcja badań w oparciu o predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia,
- ocena istotności statystycznej wyników,
- porównanie siły interwencji poszczególnych opcji,
- opracowanie wniosków końcowych i ocena siły dowodów naukowych.

2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej włączone zostały badania spełniające kryteria dotyczące populacji, interwencji, komparatorów i metodyki, uwzględniające przynajmniej jeden z wymienionych poniżej punktów końcowych oraz niespełniające żadnego z kryteriów wykluczenia (Tabela 2).

Tabela 2.
Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej zgodnie z PICOS

Obszar	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	Leczenie wspomagające napadów ogniskowych ulegających albo nieulegających wtórnemu uogólnieniu u pacjentów dorosłych z padaczką	
Populacja	Z uwagi na brak dowodów naukowych w tak ściśle określonej populacji docelowej do analizy włączano również badania, w których uczestniczyli pacjenci z padaczką ogniskową nieskutecznie leczeni co najmniej 1 LPP. Podobnie z uwagi, iż większość badań dla komparatorów uwzględniała pacjentów w wieku co najmniej 16 lat, w niniejszej analizie kwalifikowano także badania, w których uczestniczyli pacjenci od 16 r.ż., a w przypadku badań dla TGB od 12 r.ż.	Padaczka z napadami innymi niż uwzględnione w kryteriach włączenia
Interwencja	CNB – stosowany w dawce podtrzymującej 200–400 mg/d w terapii skojarzonej z innymi LPP, zgodnie z zapisami ChPL.	CNB stosowany w innych dawkach docelowych niż określone w ChPL.

Obszar	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Brywaracetam (BRV)</u> – stosowany w dawce podtrzymującej 50–200 mg/d, podawany w dwóch dawkach podzielonych, zgodnie z ChPL • <u>Lakozamid (LCM)</u> – stosowany w dawce podtrzymującej 200–400 mg/d, podawany w dwóch dawkach podzielonych, zgodnie z ChPL • <u>Wigabatryna (VGB)</u> – stosowana w dawce podtrzymującej 2–3 g/d w pojedynczej dawce lub dwóch dawkach podzielonych, zgodnie z ChPL • <u>Tiagabina (TGB)</u> – stosowana w dawce podtrzymującej 15–70 mg/d w dwóch lub trzech dawkach podzielonych, zgodnie z ChPL • <u>placebo (PLC)</u> <p>Stosowane w terapii skojarzonej z innymi LPP</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Badania, w których wymienione komparatory stosowane były: <ul style="list-style-type: none"> ○ w innych dawkach niż określone w odpowiednich ChPL ○ w monoterapii ○ w innej formie podania niż doustna
	<ul style="list-style-type: none"> • PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE • Skuteczność: <ul style="list-style-type: none"> • Procentowe zmniejszenie częstości napadów padaczkowych względem wartości wyjściowych • Całkowite ustąpienie napadów padaczkowych • Odsetek pacjentów ze zdefiniowaną redukcją częstości napadów padaczkowych ($\geq 50\%$, $\geq 75\%$, $\geq 90\%$) • Jakość życia • Bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"> • AE ogółem: <ul style="list-style-type: none"> ○ ciężkie, ○ związane z leczeniem, ○ prowadzące do przerwania terapii • Wybrane szczegółowe AE: <ul style="list-style-type: none"> ○ Senność (w tym senność, zmęczenie, uspokojenie polekowe i nadmierna senność) ○ Zawroty głowy (w tym nieukładowe zawroty głowy, układowe zawroty głowy, zaburzenia równowagi, ataksja, zaburzenia chodu i nieprawidłowa koordynacja) ○ Zmęczenie ○ Ból głowy ○ DRESS ○ Zachowania samobójcze (myśli / próby) 	
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • PORÓWNANIE POŚREDNIE • Skuteczność dla wszystkich porównań: <ul style="list-style-type: none"> • Całkowite ustąpienie napadów padaczkowych • Odsetek pacjentów z $\geq 50\%$ redukcją częstości napadów padaczkowych względem wartości wyjściowych • Bezpieczeństwo dla wszystkich porównań: <ul style="list-style-type: none"> • AE ogółem, w tym: <ul style="list-style-type: none"> ○ ciężkie, ○ związane z leczeniem, ○ prowadzące do przerwania terapii • Senność • Zawroty głowy • Zmęczenie • Ból głowy • Dodatkowo dla porównania: <ul style="list-style-type: none"> • <u>CNB vs LCM:</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Nudności ○ Podwójne widzenie • <u>CNB vs VGB:</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Ubytki pola widzenia^a ○ Bóle stawów • <u>CNB vs TGB:</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Drżenie ○ Obniżenie nastroju ○ Niepokój ○ Zaburzenia koncentracji 	Badania oceniające inne niż wymienione punkty końcowe

Obszar	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Metodyka	<ul style="list-style-type: none"> • Badania RCT porównujące w sposób bezpośredni CNB z komparatorami, a w przypadku ich braku poszukiwano badań umożliwiających porównanie pośrednie • Nierandomizowane badania eksperymentalne – oceniające skuteczność i bezpieczeństwo CNB • Badania obserwacyjne (typu RWD) oceniające praktyczną skuteczność i bezpieczeństwo CNB • Przeglądy systematyczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo CNB 	–
Inne	<ul style="list-style-type: none"> • Badania opublikowane w języku polskim lub angielskim • Badania opublikowane w postaci publikacji pełnotekstowych^b 	–

a) Ubytki pola widzenia nie były raportowane w badaniach RCT, gdyż zgodnie z informacją zawartą w ChPL dla VGB [3], jest to AE występujące podczas długotrwałej terapii VGB ostatecznie w analizie przedstawiono dane dotyczące zaburzeń widzenia; b) Wyjątek stanowiły badania dla CNB przeprowadzone w rzeczywistej praktyce klinicznej, dla których włączano również prace w postaci abstraktów konferencyjnych

2.3. Wyszukiwanie badań klinicznych

Wyszukiwanie badań klinicznych przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół opracowany przed rozpoczęciem prac w ramach przeglądu systematycznego. Uwzględniono w nim kryteria włączenia i wykluczenia badań do przeglądu, strategię wyszukiwania, sposób selekcji badań oraz planowaną metodykę przeprowadzenia analizy i syntezy danych.

2.3.1. Strategia wyszukiwania

W pierwszym etapie wyszukiwania doniesień naukowych przeprowadzono przegląd elektronicznych baz informacji medycznej z zastosowaniem słów kluczowych dotyczących interwencji, komparatorów oraz populacji. Odpowiednie słowa kluczowe połączono operatorami logicznymi Boole'a, uzyskując strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukania najważniejszych baz informacji medycznej. W trakcie wyszukiwania doniesień naukowych nie stosowano automatycznych filtrów.

W przypadku badań dla CNB nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do metodyki, co pozwoliło uzyskać strategię obejmującą wszystkie rodzaje badań, w tym przeglądy systematyczne oraz badania przeprowadzone w rzeczywistej praktyce klinicznej. W przypadku badań dla komparatorów strategię zawężono do słów kluczowych odnoszących się do badań z randomizacją. W żadnym przypadku nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do punktów końcowych, co pozwoliło uzyskać strategię wyszukiwania o wysokiej czułości, obejmującą doniesienia raportujące wszystkie punkty końcowe, dotyczące zarówno skuteczności klinicznej, jak i bezpieczeństwa.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie. Pierwotne przeszukanie w oparciu o ustaloną strategię przeprowadził jeden analityk (■), przeszukania aktualizacyjne zostały przeprowadzone przez tego samego analityka. Poprawność przeprowadzonego wyszukiwania (zapis słów kluczowych, zasadność użycia operatorów logicznych itd.) została potwierdzona przez drugiego analityka (■). Wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach przedstawiono w Aneksie C.1.

2.3.2. Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej

W celu identyfikacji publikacji odpowiadających problemowi zdrowotnemu przeprowadzono przeszukiwanie źródeł informacji, zgodnie z zaleceniami zawartymi w wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1]. Korzystano z:

- elektronicznych baz informacji medycznej, do których zaimplementowano strategię wyszukiwania,
- referencji odnalezionych doniesień naukowych,
- doniesień z konferencji naukowych,
- rejestrów badań klinicznych.

Przeszukano następujące źródła informacji medycznej, w celu odnalezienia pierwotnych badań klinicznych oraz systematycznych opracowań wtórnych:

- PubMed (w tym MEDLINE),
- EMBASE,
- CENTRAL (The Cochrane Library)
- rejestry badań klinicznych (ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register),
- doniesienia z konferencji *The International League Against Epilepsy (ILAE)*, *European Academy of Neurology (EAN)*, *American Academy of Neurology (AAN)*,
- strony agencji regulatorowych raportujące wyniki badań klinicznych (FDA, EMA).

Ostatniego pełnego przeszukania źródeł informacji medycznej dokonano: 3 grudnia 2021 r., ostatnie przeszukiwanie aktualizacyjne przeprowadzono w dniu 1 kwietnia 2022 r. Wyniki wyszukiwania w bazach danych, stronach internetowych oraz użyte słowa kluczowe, wraz z wynikami wyszukiwania, umieszczono w Aneksie C.

2.4. Selekcja badań klinicznych

W pierwszym etapie (weryfikacja tytułów i abstraktów) selekcja dokonywana była niezależnie przez 2 analityków (■■■■■■). Weryfikacja na tym poziomie odbywała się w ten sposób, że do dalszego etapu włączano wszystkie doniesienia uznane za przydatne przynajmniej przez jednego z analityków. W kolejnym etapie – weryfikacja pełnych tekstów – selekcja dokonywała była niezależnie przez 2 analityków (■■■■■■). Na tym etapie para analityków w sposób niezależny decydowała o ostatecznym włączeniu badania do analizy. W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań, w oparciu o pełne teksty doniesień (etap II), ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu lub korzystano z pomocy trzeciego analityka (■■■■).

2.5. Ocena wiarygodności dowodów naukowych

2.5.1. Badania pierwotne

Ocenę wiarygodności badań RCT przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB2, ang. Risk of Bias version 2) zaproponowaną w najnowszym opracowaniu Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (ver. 6.2) przez The Cochrane Collaboration (<https://training.cochrane.org/handbook/current>). Ocena ta pozwala określić wpływ rozwiązań metodologicznych, wykorzystanych w danym badaniu, na jego wiarygodność i obejmuje kilka kluczowych parametrów, które zgrupowano w 5 domenach:

- domena 1: generacja kodu przydziału losowego w procesie randomizacji i ukrycie kodu alokacji,
- domena 2: odstępstwa od przypisanych interwencji (zaślepienie uczestników i personelu, zaślepienie osób oceniających wyniki, rodzaj analizy danych),
- domena 3: analiza danych niekompletnych,
- domena 4: metoda pomiaru wyników,
- domena 5: selektywne raportowanie wyników.

Dodatkowo w przypadku badań przeprowadzonych w grupach naprzemiennych (*cross over*) ocena obejmowała również domenę S, dotyczącą dwóch zagadnień specyficznych dla prób krzyżowych, tj. efektów poszczególnych okresów i efektu przeniesienia.

Ryzyko błędu systematycznego w każdym z obszarów oceniane jest za pomocą zdefiniowanych pytań kontrolnych w oparciu o informacje przedstawione w publikacji i pozostałej dokumentacji zgromadzonej w ramach przeglądu systematycznego, ze szczególnym uwzględnieniem problematyki ocenianego problemu zdrowotnego i przyjmuje ono jedną z trzech wartości: niskie, wysokie oraz niejasne ryzyko (pewne zastrzeżenia). Ostateczna ocena dotycząca wiarygodności metodologicznej całego ocenianego badania uzależniona jest od poszczególnych ocen uzyskanych w każdej z domen, przy założeniu, że najslabiej oceniona domena determinuje ocenę całościową [4].

Formularz do oceny ryzyka błędu systematycznego RoB2 zaprezentowano w Aneksie G.2. Oceny dokonało niezależnie dwóch analityków (██████), a w przypadku niezgodności ostateczną ocenę uzgadniano, dążąc do konsensusu.

Wiarygodność badań jednoramiennych (eksperymentalnych i RWD) została oceniona przy użyciu formularza służącego do oceny serii przypadków, zaproponowanego przez brytyjską agencję HTA (NICE) [5]. Na podstawie domen uwzględnionych w formularzu współczynnik wiarygodności może przyjąć wartości całkowite w granicach od 0 do 8 pkt. Najwyższą punktację w zakresie poprawności zaprojektowania próby klinicznej przyznaje się wielośrodkowym prospektywnym badaniom, z konsekwentną rekrutacją pacjentów, w których jasno określone zostały: cel badania, kryteria włączenia i wykluczenia oraz definicje punktów końcowych. Ocenie podlega również sposób

przedstawienia najważniejszych wyników badania. Punktację w tej ostatniej kategorii przyznaje się za analizę wyników umożliwiającą jasne wnioskowanie oraz za przeprowadzenie w ramach badania analizy w warstwach. Formularz przedstawiono w Aneksie G.3.

Niezależnie od przeprowadzonej oceny wiarygodności każde badanie scharakteryzowano pod względem:

- kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów do/z badania,
- populacji (wiek, odsetek mężczyzn, BMI, czas od diagnozy, wyjściowa częstość napadów, typ napadów padaczkowych, liczba i rodzaj przyjmowanych LPP),
- rodzaju interwencji w grupie badanej oraz kontrolnej (schemat terapeutyczny, dawka, okres leczenia, dozwolone kointerwencje),
- ocenianych punktów końcowych (dotyczących skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa),
- metodyki (rodzaj badania, utrata z badania, typ i podtyp badania, lokalizacja, sponsor, a w przypadku badań RCT również: metoda zaślepienia i randomizacji, ukrycie kodu alokacji, rodzaj analizy wyników, testowana hipoteza wyjściowa).

Formularz do ekstrakcji danych dotyczących charakterystyki badania zaprezentowano w Aneksie H.1.

2.5.2. Opracowania wtórne

Wiarygodność opracowań wtórnych oceniono za pomocą narzędzia AMSTAR II [6]. Formularz do oceny za pomocą tego narzędzia zaprezentowano w Aneksie G.4.

2.6. Ekstrakcja danych

Ekstrakcji danych z badań włączonych do analizy dokonywał 1 analityk (■) wg opracowanego formularza, którego wzór zamieszczono w Aneksie (Aneks H.2). Kontrola ekstrakcji i obliczeń została przeprowadzona przez innego analityka (■).

2.7. Analiza statystyczna

2.7.1. Porównanie bezpośrednie

Dla badań porównujących CNB z PLC, w przypadku punktów końcowych ciągłych, wyniki uzyskane w grupie interwencji i komparatora przedstawiano w postaci zmiany względem wartości wyjściowych. Dla ciągłych punktów końcowych wyniki w badaniach podano w postaci mediany. Dla porównania

interwencji względem komparatora w pierwszej kolejności podawano wyniki z badania (podane przez autorów). Z uwagi, iż wyniki w badaniach były podawane w postaci mediany nie było możliwe przeprowadzenia obliczeń własnych.

W przypadku punktów końcowych dychotomicznych wyniki przedstawiano w postaci odsetka osób, u których stwierdzono wystąpienie ocenianej odpowiedzi / zdarzenia. Wyniki porównań bezpośrednich pomiędzy interwencją a komparatorami, dla dychotomicznych punktów końcowych, przedstawiano w postaci ilorazu szans (OR) oraz różnicy ryzyka (RD). W przypadku wyniku istotnego statystycznie prezentowano również wartości NNT lub NNH.

W pierwszej kolejności korzystano z najlepszych dostępnych danych, uwzględniających populację ITT, a w sytuacji ich braku korzystano z innych dostępnych wyników, o mniejszej wiarygodności. We wszystkich przypadkach wyniki przedstawiano z 95-procentowymi przedziałami ufności. Za akceptowalną wartość poziomu istotności statystycznej przyjęto 0,05 ($p \leq 0,05$). Poza obliczeniami własnymi przedstawiano również wyniki analizy statystycznej przeprowadzonej przez autorów prac źródłowych.

Przed dokonaniem kumulacji wyników badano heterogeniczność kliniczną i metodyczną pomiędzy poszczególnymi badaniami spełniającymi kryteria włączenia do analizy. W pierwszej kolejności poszczególne prace oceniono pod względem zgodności w zakresie populacji, interwencji, punktów końcowych i metodyki.

W dalszej kolejności oceniano homogeniczność statystyczną na podstawie wyników badań klinicznych. Przyjmowano, że różnorodności pomiędzy badaniami włączonymi do analizy nie można wyjaśnić przyczynami losowymi, jeżeli w teście statystycznym Cochran Q dla heterogeniczności wartość p była mniejsza od 0,1 ($p < 0,1$). W przypadku stwierdzenia heterogeniczności badań klinicznych na podstawie ich wyników ($p < 0,1$), przeprowadzono kumulację metodą random effect model. W innych przypadkach stosowano metodę fixed effect model.

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych:

- MS Excel (Office 365),
- Sophie v. 1.5.0 (program do metaanaliz opracowany przez zespół HTA Consulting – poddany weryfikacji z programem STATA v. 10.0).

2.7.2. Porównanie pośrednie

Możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego CNB względem komparatorów (BRV, LCM, VGB i TGB) została poprzedzona oceną homogeniczności klinicznej i metodycznej pomiędzy poszczególnymi badaniami spełniającymi kryteria włączenia do analizy. W pierwszej kolejności poszczególne prace oceniono pod względem zgodności w zakresie metodyki, populacji i schematu leczenia. Porównano również wyniki uzyskane we wspólnych grupach referencyjnych (PLC).

Porównanie pośrednie z dostosowaniem zostało przeprowadzone metodą Büchera [7]. Interwencję ocenianą i komparator porównano najpierw ze wspólną grupą referencyjną, wyznaczając OR wraz z przedziałem ufności, a następnie obliczono wartości OR wraz z 95-procentowymi przedziałami ufności dla porównania odpowiedniej pary leków. W ten sam sposób przeprowadzono porównanie z zastosowaniem parametrów bezwzględnych, tj. RD, NNH/NNT. W przypadku uzyskania istotnych statystycznie wyników zarówno w badaniach dla ocenianej interwencji, jak i dla komparatora w porównaniu wykorzystano parametr NNH lub NNT, z kolei w przypadku braku istotnych statystycznie różnic w wynikach do porównania pośredniego wykorzystywano RD.

Wartości parametrów obliczono według następującego wzoru:

$$W_{AB} = W_{AK} - W_{BK},$$

gdzie:

- W_{AK} - łączny efekt dla A vs K,
- W_{BK} - łączny efekt dla B vs K,
- W_{AB} - łączny efekt dla A vs B,

\overline{W}_p (\underline{W}_p) – górna (odpowiednio dolna) granica przedziału ufności dla W_p , $p = AK, BK, AB$.

A – interwencja, B – komparator, K – wspólna grupa referencyjna.

Przy założeniu, że badania porównujące lek A ze wspólną referencją oraz porównujące lek B ze wspólną referencją były niezależne, błąd standardowy (SE) nowego parametru uzyskano ze wzoru:

$$SE(W_{AB}) = \sqrt{SE^2(W_{AK}) + SE^2(W_{BK})}.$$

$SE(W_{AK})$ oraz $SE(W_{BK})$ otrzymano z przedziałów ufności w następujący sposób:

gdzie:

$$SE(W_p) = \frac{\overline{W}_p - \underline{W}_p}{2 \cdot u(1 - \frac{\alpha}{2})},$$

$p = AK, BK$, $u(1 - \frac{\alpha}{2})$ – kwantyl rozkładu $N(0,1)$ rzędu $1 - \frac{\alpha}{2}$, α – poziom istotności.

Górną i dolną granicę 95-procentowego przedziału ufności dla parametru W_{AB} obliczono z poniższych wzorów: $\underline{W}_{AB} = W_{AB} - 1,96 \cdot SE(W_{AB})$, $\overline{W}_{AB} = W_{AB} + 1,96 \cdot SE(W_{AB})$.

Do porównania pośredniego z dostosowaniem wykorzystano wyniki będące efektem obliczeń własnych, gdzie wykorzystano wynik dla 95%CI z dokładnością do 4 miejsc po przecinku.

3. Wyniki wyszukiwania badań klinicznych

3.1. Wyniki przeszukania baz informacji medycznej

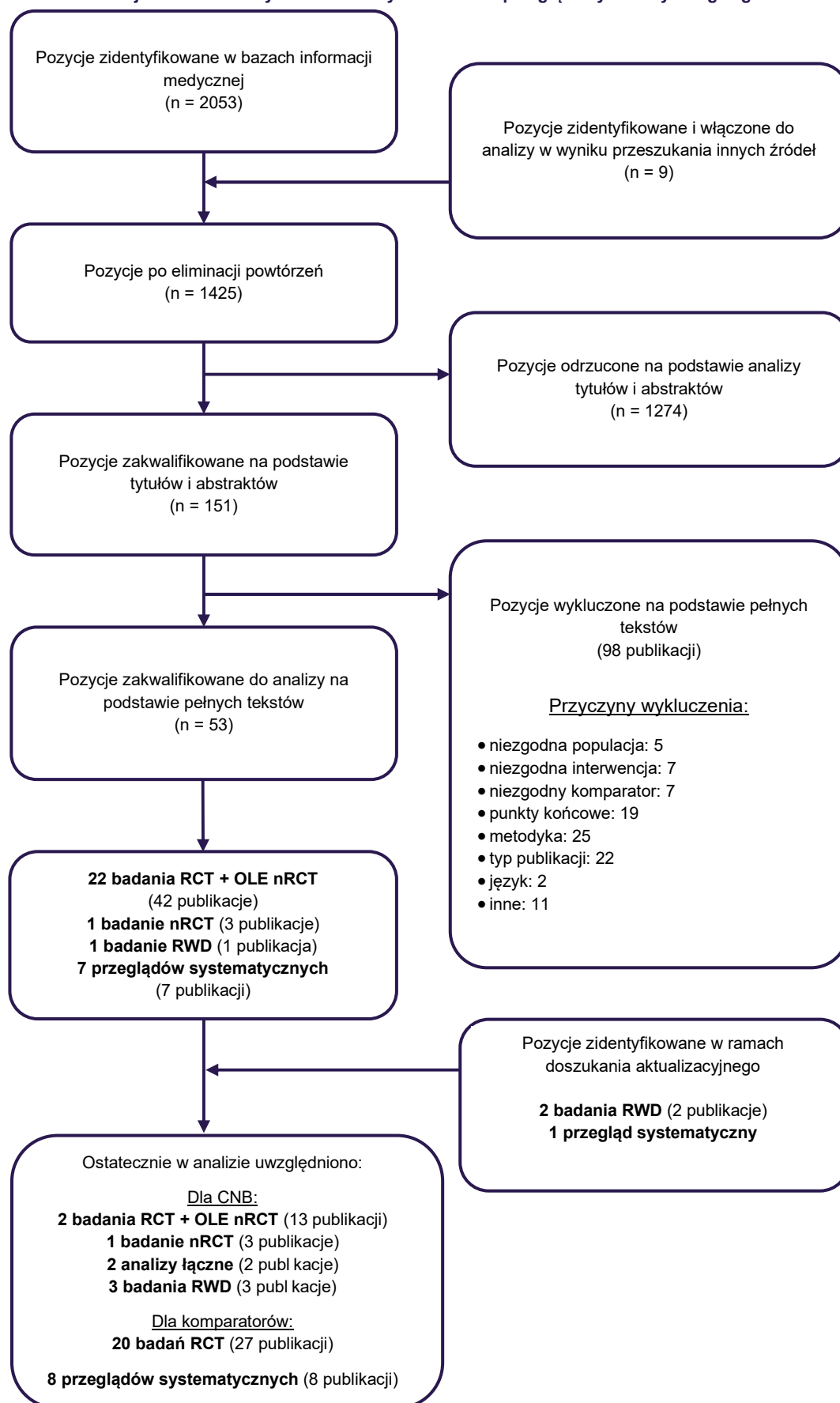
W wyniku przeszukania baz informacji medycznej i pozostałych źródeł informacji naukowej, odnaleziono łącznie 1425 niepowtarzających się pozycji bibliograficznych. Przeprowadzono wstępną selekcję odnalezionych doniesień naukowych na podstawie tytułów oraz abstraktów. Do dalszej analizy, w oparciu o pełne teksty, zakwalifikowano 151 z nich. W wyniku przeszukania ostatecznie do analizy zakwalifikowano 56 pozycji bibliograficznych (Tabela 3; Tabela 4).

W wyniku przeszukania ostatecznie do analizy zakwalifikowano:

- Dla CNB:
 - 2 badania RCT + 2 długoterminowe otwarte badania nRCT (OLE),
 - 1 badanie nRCT,
 - 2 analizy łączne,
 - 3 badania RWD,
- Dla komparatorów:
 - 20 badań RCT,
- 8 przeglądów systematycznych.

Proces selekcji badań przedstawiono na diagramie PRISMA (Rysunek 1).

Rysunek 1.
Schemat selekcji badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA



a) Ostatnie przeszukanie aktualizacyjne zostało przeprowadzone 01.04.2022 r.

Tabela 3.
Lista badań włączonych do analizy

Lp.	Nazwa badania	Rodzaj badania	NCT	Publikacje	Ref.
CNB					
1.	C013 i C013 OLE	RCT / nRCT	NCT01397968	Publikacja główna	Chung 2020
				Faza przedłużona	French 2021
				Raport z badania	EMA/CHMP/160820/2021
				Raport z badania	CSR YKP3089C013
2.	C017 i C017 OLE	RCT / nRCT	NCT01866111	Publikacja główna	Krauss 2020
				Faza przedłużona	Klein 2020
					Ferrari 2021
				Raport z badania	EMA/CHMP/160820/2021
				Raport z badania	CSR YKP3089C017
				Publikacje dodatkowe	Brandt 2020
	Brandt 2022				
				Rosenfeld 2021	
3.	C021	nRCT	NCT02535091 ^a	Publikacja główna	Sperling 2020
				Publikacje dodatkowe	Rosenfeld 2021
				Sperling 2021	
4.	C013 OLE, C017 OLE, C021	nRCT	-	Analiza łączna badań C013 OLE, C017 OLE, C021	Sander 2021
5.	C017 / C017 OLE, C013 / C013 OLE, C021	RCT / nRCT	-	Analiza dodatkowa uwzględniająca pacjentów z badań C017 / C017 OLE, C013 / C013 OLE, C021	Elizebath 2021
6.	Elliott 2022	RWD	-	-	-
7.	Bodnya 2021	RWD	-	-	-
8.	Connor 2022	RWD	-	-	-
BRV					
1.	Biton 2014	RCT	NCT00464269	Publ kacja główna	Biton 2014
2.	French 2010	RCT	NCT00175825	Publ kacja główna	French 2010
3.	Klein 2015	RCT	NCT01261325	Publ kacja główna	Klein 2015
4.	Ryvlin 2014	RCT	NCT00490035	Publ kacja główna	Ryvlin 2014
5.	Van Paesschen 2013	RCT	NCT00175929 ^a	Publ kacja główna	Van Paesschen 2013
LCM					
1.	Ben-Menachem 2007	RCT	SP667	Publ kacja główna	Ben-Menachem 2007
2.	Chung 2010	RCT	NCT00136019 ^a	Publ kacja główna	Chung 2010
3.	Halász 2009	RCT	NCT00220415 ^a	Publ kacja główna	Halász 2009

Lp.	Nazwa badania	Rodzaj badania	NCT	Publikacje	Ref.
4.	Hong 2016	RCT	NCT017110657	Publ kacja główna	Hong 2016 [43, 44]
VGB					
1.	Dean 1999	RCT	-	Publ kacja główna	Dean 1999 [45]
2.	French 1996	RCT	-	Publ kacja główna	French 1996 [46]
3.	Grünewald 1994	RCT	-	Publ kacja główna	Grünewald 1994 [47]
4.	Beran 1996	RCT	-	Publ kacja główna	Beran 1996 [48]
5.	Gram 1985	RCT	-	Publ kacja główna	Gram 1985 [49]
6.	McKee 1993	RCT	-	Publ kacja główna	McKee 1993 [50]
7.	Rimmer 1984	RCT	-	Publ kacja główna	Rimmer 1984 [51]
8.	Tartara 1986	RCT	-	Publ kacja główna	Tartara 1986 [52]
TGB					
1.	Kälviäinen 1998	RCT	-	Publ kacja główna	Kälviäinen 1998 [53]
2.	Sachdeo 1997	RCT	-	Publ kacja główna	Sachdeo 1997 [54]
3.	Uthman 1998	RCT	-	Publ kacja główna	Uthman 1998 [55]

a) W raporcie do badania nie opublikowano wyników, ostatecznie nie włączono opracowania do analizy

Tabela 4.
Lista opracowań wtórnych dla CNB włączonych do analizy

Lp.	Nazwa publikacji	Ref.
1.	Buckley 2021	[56]
2.	Cutillo 2021	[57]
3.	Lattanzi 2020	[58]
4.	Lattanzi 2022	[59]
5.	Mula 2021	[60]
6.	Privitera 2021	[61]
7.	Specchio 2021	[62]
8.	Zhang 2021	[63]

4. Charakterystyka badań włączonych do analizy

4.1. Charakterystyka badań RCT oceniających CNB

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej odnaleziono 2 badania z randomizacją, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania CNB w terapii dodanej do innych LPP w populacji docelowej (C017 i C013). Poniżej przedstawiono skróconą charakterystykę odnalezionych prac, natomiast szczegółowe informacje na ich temat (tj. charakterystykę wyjściową populacji, dokładny opis interwencji oraz ocenę wiarygodności badań) przedstawiono w Aneksie (D.1 i E.1).

BADANIE C017

Badanie C017 [12–20] to podwójnie zaślepią, wielośrodkowa randomizowana próba kliniczna II fazy, której celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii uzupełniającej CNB u dorosłych pacjentów (w wieku 18–70 lat) z niekontrolowaną padaczką ogniskową pomimo terapii ≥ 1 LPP w ciągu ostatnich 2 lat (leczonych aktualnie 1–3 LPP w stabilnych dawkach przez co najmniej 4 tyg. przed skriningiem).

Badanie składało się z 3 faz:

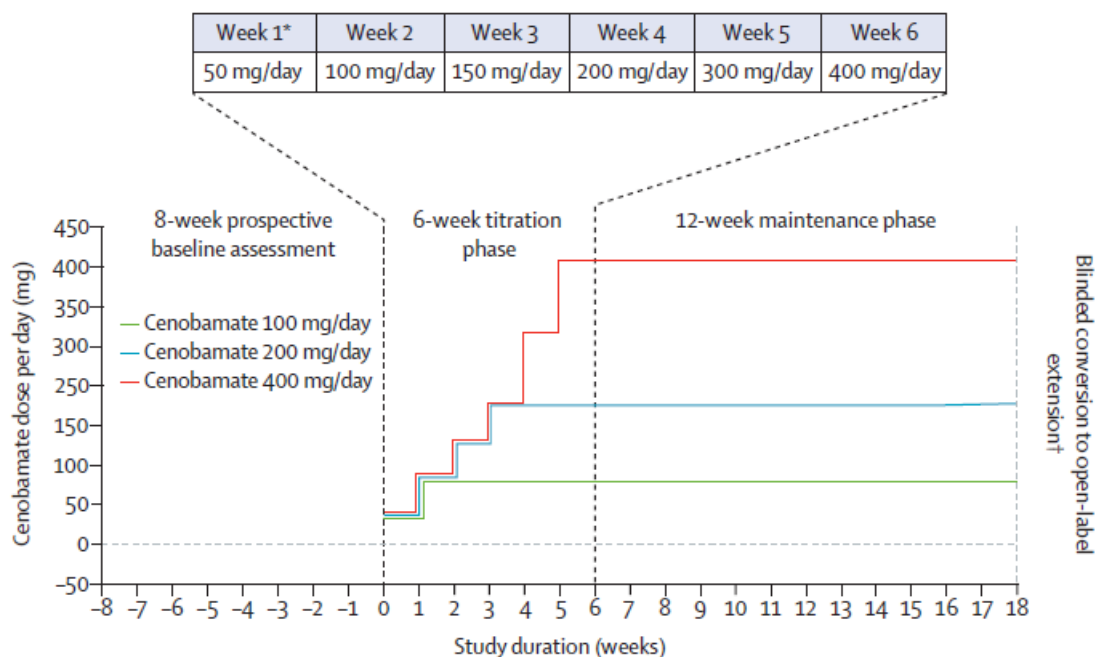
- 8-tygodniowej fazy wstępnej (*baseline*),
- 6-tygodniowej fazy miareczkowania dawki CNB (F I),
- 12-tygodniowej fazy utrzymania docelowej dawki CNB (F II).

Pacjenci, którzy spełniali kryteria włączenia do badania byli prospektywnie obserwowani przez 8 tyg. w ramach fazy wstępnej (*baseline*), której celem było określenie liczby i rodzaju napadów padaczkowych (na podstawie informacji z dzienników prowadzonych przez pacjentów). Do dalszych etapów kwalifikowani byli chorzy, u których wystąpiło ≥ 8 napadów ogniskowych (motorycznych z zachowaną świadomością, z zaburzeniami świadomości i / lub wtórnie uogólnionych), bez ≥ 25 -dniowego okresu wolnego od napadów. Jednocześnie pacjenci musieli doświadczać ≥ 3 napadów w każdym z dwóch 4-tygodniowych okresów fazy *baseline*. W badaniu nie mogli uczestniczyć pacjenci leczeni diazepamem, fenobarbitalem (PB) lub fenytoiną (PHT) w ciągu ostatniego miesiąca przed wizytą skriningową ze względu na możliwość wystąpienia interakcji z CNB. Nie dopuszczano również uczestnictwa pacjentów leczonych VGB w ciągu ostatnich 12 miesięcy, stosujących felbamat przez okres krótszy niż 18 kolejnych miesięcy, jak również chorych otrzymujących doraźną terapię ratunkową benzodiazepinami częściej niż 1 raz/mies. w ostatnim miesiącu.

Kryteria włączenia do 18-tygodniowej podwójnie zaślepionej fazy leczenia ostatecznie spełniło 437 pacjentów, których zrandomizowano w stosunku 1:1:1:1 do jednej z 4 grup: CNB 100 mg/d (N = 108), CNB 200 mg/d (N = 110), CNB 400 mg/d (N = 111) oraz PLC (N = 108). W niniejszym opracowaniu uwzględniono wyłącznie grupy, w których CNB stosowany był w dawce docelowej zgodnej z kryteriami włączenia do analizy, tj. CNB 200 mg/d i 400 mg/d. Randomizacja (metoda blokowa) została przeprowadzona centralnie z wykorzystaniem interaktywnego systemu odpowiedzi, zapewniając tym samym ukrycie kodu alokacji. Zaślepieniu podlegali pacjenci, badacze i personel, metoda zaślepienia była prawidłowa.

Docelową dawkę CNB osiągnano w sposób stopniowy, w ciągu pierwszych 6 tyg. leczenia (FI, faza miareczkowania). Terapię CNB rozpoczynano od 100 mg/d, zwiększając dawkę o 100 mg/d w odstępach tygodniowych aż do uzyskania docelowej dawki leku lub odpowiadającemu PLC. Na podstawie zaślepionej oceny pierwszych 9 pacjentów, ze względu na problemy z tolerancją leku, nastąpiła zmiana zapisów protokołu – dawkę początkową zmniejszono do 50 mg/d, jednocześnie spowalniając zwiększanie dawkowania (o 50 mg/d w odstępach tygodniowych), aż do osiągnięcia docelowej dawki 200 mg/d. U pacjentów z grupy CNB 400 mg/d, po osiągnięciu 200 mg/d w następnych krokach zwiększano dawkę o 100 mg/d tygodniowo. W przypadku braku tolerancji kolejnej wyższej dawki leku, dopuszczano zmniejszenie dawki do dawki poprzedniej. W kolejnej 12-tygodniowej fazie pacjenci przyjmowali CNB (lub odpowiadające PLC) w najwyższej uzyskanej dawce, a także kontynuowali wcześniej przyjmowane inne dopuszczone LPP bez możliwości zmiany ich dawkowania. Wszyscy pacjenci, którzy zakończyli leczenie w ramach podwójnie zaślepionej fazy badania mieli możliwość stosowania CNB w ramach otwartego badania C017 OLE (Rysunek 2).

Rysunek 2.
Schemat badania C017 (Krauss 2020) [13]



Z uwagi na odmienne wymagania agencji regulatorowych Stanów Zjednoczonych (FDA) i Unii Europejskiej (EMA) w badaniu uwzględniono dwa pierwszorzędowe punkty końcowe, do których należały – procentowa zmiana średniej częstości ogniskowych napadów padaczkowych / 28 dni względem wartości wyjściowych w 18-tygodniowym okresie leczenia (na potrzeby wymogów FDA) oraz odpowiedź na leczenie, definiowana jako $\geq 50\%$ zmniejszenie częstości ogniskowych napadów padaczkowych względem wartości wyjściowych w 12-tygodniowym okresie utrzymania dawki (na potrzeby wymogów EMA). Do drugorzędowych punktów końcowych podlegających ocenie w badaniu należały: odpowiedź na leczenie, tj. określona zmiana częstości napadów padaczkowych o $\geq 75\%$, $\geq 90\%$ i $\geq 100\%$ względem wartości wyjściowych oraz procentowa zmiana częstości napadów padaczkowych w 12-tyg. okresie utrzymania dawki. Ocenie podlegał również profil bezpieczeństwa interwencji i komparatora. Badanie zostało zaprojektowane w celu wykazania przewagi (*superiority*) CNB nad PLC. W odniesieniu do pierwszorzędowych punktów końcowych przeprowadzono analizę zgodną ze zmodyfikowaną intencją leczenia (mITT), obejmującą zrandomizowanych pacjentów, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku i dla których dostępne były jakiegokolwiek wyniki oceny napadów padaczkowych. Z kolei analiza wyników ocenianych wyłącznie w fazie utrzymania dawki uwzględniała pacjentów, którzy ukończyli 6-tygodniową fazę miareczkowania leku, przyjęli przy najmniej 1 dawkę leku w fazie utrzymania dawki, i dla których dostępne były jakiegokolwiek wyniki oceny napadów padaczkowych dla fazy utrzymania dawki.

Wszystkie grupy były porównywalne pod względem charakterystyki wyjściowej. W badaniu uczestniczyli pacjenci w średnim wieku 30,9 do 40,9 lat, doświadczający napadów padaczkowych z częstością 8,4–11,0 / 28 dni (mediana). Chorzy otrzymywali wcześniej średnio 3 LPP, w chwili włączenia do badania 27,4% było leczonych 1 LPP, 49,5% 2 LPP, zaś 22,8% 3 LPP. Najczęściej przyjmowanym LPP był lewetyracetam (LEV), którym leczonych było 42% pacjentów, do innych często stosowanych LPP należały: lamotrygina (LTG; 29% pacjentów), karbamazepina (CBZ, 28% pacjentów), kwas walproinowy lub jego sole (VPA, 26% pacjentów), LCM (19% pacjentów) i okskarbazepina (OXC, 15% pacjentów).

Ocena wiarygodności wg narzędzia Cochrane (RoB2) wskazuje na niskie ryzyko błędu systematycznego.

Po zakończeniu uczestnictwa w badaniu C017 pacjenci mieli możliwość kontynuowania lub rozpoczęcia (dotyczy grupy PLC) leczenia CNB w ramach przedłużonego, jednoramiennego badania otwartej próby C017 OLE. Pacjenci, którzy nie zdecydowali się na uczestnictwo w badaniu, w ciągu 3 tyg., w sposób zaślepiony, mieli stopniowo wycofywany lek. Z kolei pozostali chorzy, którzy wciąż spełniali kryteria włączenia (z wyjątkiem kryterium dotyczącego częstości napadów padaczkowych) przechodzili 2-tygodniową zaślepioną konwersję do docelowej dawki CNB wynoszącej 300 mg/d (maksymalna dopuszczona dawka CNB wynosiła 400 mg/d). W badaniu dopuszczano modyfikowanie dawkowania lub całkowite wycofanie innych LPP, jeśli było to klinicznie uzasadnione. Niemniej niedopuszczalna była monoterapia CNB. Łącznie w badaniu C017 OLE uczestniczyło 356 pacjentów,

w tym 95 pierwotnie przypisanych w badaniu C017 do grupy CNB 100 mg/d, 90 do grupy 200 mg/d, 80 do grupy 400 mg/d i 91 z grupy PLC. Mediana okresu obserwacji wynosiła 63,8 mies.

BADANIE C013

Badanie C013 [8–12] to podwójnie zaślepiąca wieloośrodkowa randomizowana próba kliniczna II fazy, której celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii uzupełniającej CNB u dorosłych pacjentów z niekontrolowaną lekooporną padaczką ogniskową. Do badania kwalifikowano pacjentów w wieku 18–65 lat leczonych aktualnie 1–3 LPP w stabilnych dawkach przez ostatecznie 12 miesięcy.

Badanie składało się z 3 faz:

- 8-tygodniowej fazy *baseline*,
- 6-tygodniowej fazy miareczkowania dawki CNB (F I),
- 6-tygodniowej fazy utrzymania docelowej dawki CNB (F II).

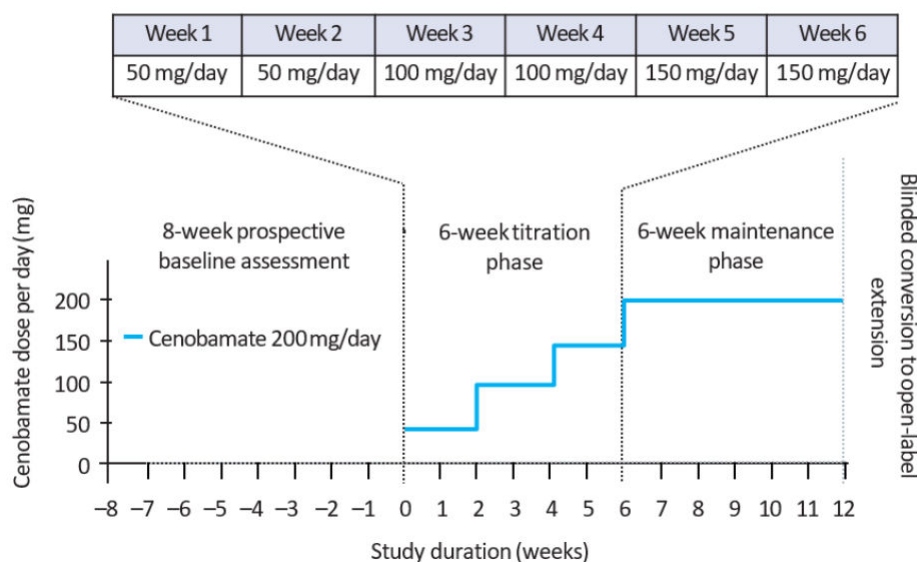
Pacjenci, którzy spełniali kryteria włączenia do badania obserwowani byli prospektywnie przez 8 tyg. w ramach fazy wstępnej (*baseline*), której celem było określenie liczby i rodzaju napadów padaczkowych (na podstawie informacji z dzienników prowadzonych przez pacjentów). Do dalszych etapów kwalifikowano chorych, u których wystąpiły ≥ 3 napady ogniskowe (motoryczne z zachowaną świadomością, z zaburzeniami świadomości i lub wtórnie uogólnione) w każdym z dwóch 4-tygodniowych okresów fazy *baseline*, bez ≥ 21 -dniowego okresu wolnego od napadów. W badaniu nie mogli uczestniczyć pacjenci leczeni PB lub PHT ze względu na możliwość wystąpienia interakcji z CNB, jak również pacjenci leczeni VGB w ciągu ostatnich 12-miesięcy, stosujący felbamat przez okres krótszy niż 18 kolejnych miesięcy oraz chorzy otrzymujący doraźną terapię ratunkową benzodiazepinami częściej niż 1 raz/mies.

Kryteria włączenia do 12-tygodniowej podwójnie zaślepiącej fazy leczenia ostatecznie spełniło 222 pacjentów, których zrandomizowano w stosunku 1:1 do jednej z 2 grup, w których pacjenci przyjmowali: CNB 200 mg/d (N = 113) lub PLC (N = 109). Randomizacja została przeprowadzona centralnie z wykorzystaniem interaktywnego systemu odpowiedzi, zapewniając tym samym ukrycie kodu alokacji. Zaślepieniu podlegali pacjenci, badacze i personel, metoda zaślepienia była prawidłowa.

W 6-tygodniowej fazie miareczkowania następowało stopniowe zwiększanie dawki CNB, począwszy od 50 mg/d, zwiększając następnie dawkowanie o 50 mg/d w odstępach 2-tygodniowych, aż do uzyskania docelowej dawki CNB lub odpowiadającemu PLC. W przypadku braku tolerancji kolejnej wyższej dawki leku, kontynuowano dotychczasową dawkę lub ją zredukowano. W kolejnej 6-tygodniowej fazie pacjenci przyjmowali CNB (lub odpowiadające PLC) w najwyższej uzyskanej dawce bez możliwości jej zwiększania (Rysunek 3). W przypadku braku tolerancji dopuszczano możliwość zmniejszenia dawki leku. Pacjenci kontynuowali wcześniej przyjmowane inne dopuszczone LPP bez możliwości zmiany ich dawkowania. Pacjenci, którzy zakończyli leczenie w ramach fazy

utrzymania dawki mieli możliwość stosowania CNB (kontynuacji lub, jak w przypadku pacjentów z grupy PLC, rozpoczęcia terapii CNB) w ramach przedłużonego otwartego badania C013 OLE.

Rysunek 3.
Schemat badania C013 (Chung 2020)



Pierwszorzędownym punktem końcowym była procentowa zmiana częstości ogniskowych napadów padaczkowych w ciągu 28 dni względem wartości wyjściowych w 12-tyg. okresie leczenia. Drugorzędowym punktem końcowym była odpowiedź na leczenie, definiowana jako $\geq 50\%$ zmniejszenie częstości ogniskowych napadów padaczkowych względem wartości wyjściowych ogółem oraz uwzględniając poszczególne typy napadów padaczkowych. Dodatkowo, w ramach analizy *post hoc*, przedstawiono wyniki dla odpowiedzi na leczenie określonej zmianą częstości napadów padaczkowych o $\geq 75\%$, $\geq 90\%$ i $\geq 100\%$ względem wartości wyjściowych. Ocenie podlegał również profil bezpieczeństwa interwencji i komparatora. Badanie zostało zaprojektowane w celu wykazania przewagi (*superiority*) CNB nad PLC. W odniesieniu do pierwszorzędownego punktu końcowego przeprowadzono analizę zgodną ze zmodyfikowaną intencją leczenia (mITT), obejmującą wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku, i dla których dostępny był co najmniej jeden wynik oceny skuteczności.

Obie grupy były porównywalne pod względem charakterystyki wyjściowej. W badaniu uczestniczyli pacjenci w wieku 36 i 38 lat (mediana), doświadczających napadów padaczkowych z częstością 5,5-7,5 w ciągu 28 dni (mediana). Chorzy, w chwili włączenia do badania najczęściej byli leczeni 2 LPP (47,3%), 38,7% było leczonych 3 LPP, zaś 14,0% pacjentów przyjmowało 1 LPP. Najczęściej przyjmowanym LPP był LEV, którym leczonych było 47% pacjentów, do innych często stosowanych LPP należały: CBZ (36% pacjentów), LTG (34% pacjentów), VPA (27% pacjentów), LCM (22% pacjentów), OXC (23% pacjentów) i TPM (21% pacjentów).

Ocena wiarygodności wg narzędzia Cochrane (RoB2) wskazuje na niskie ryzyko błędu systematycznego.

Po zakończeniu uczestnictwa w badaniu C013 pacjenci mieli możliwość kontynuowania lub rozpoczęcia leczenia CNB w ramach przedłużonego, jednoramiennego badania otwartej próby C013 OLE, którego celem była ocena bezpieczeństwa CNB. Przed rozpoczęciem leczenia w ramach C013 OLE pacjenci przechodzili przez 3–4 tygodniowy okres wycofywania leku. W wyniku późniejszej zmiany w protokole dopuszczano bezpośrednio zaślepienie przejście z badania C013 do C013 OLE (bez fazy wycofania leku) pod warunkiem, że w opinii badacza pacjent miał klinicznie istotną odpowiedź na leczenie, przez co było medycznie uzasadnione pominięcie fazy wycofywania. Wszyscy pacjenci uczestniczący w C013 OLE otrzymywali CNB w dawce początkowej 100 mg/d, którą zwiększano o 50 mg/d w odstępach 2-tygodniowych. W przypadku braku tolerancji kolejnej wyższej dawki leku, dopuszczano zmniejszenie dawki do dawki poprzedniej lub kontynuowano leczenie aktualną dawką. Początkowo maksymalną docelową dawką CNB było 200 mg/d, po około 2 latach od rozpoczęcia badania, docelową maksymalną dawkę CNB zwiększono do 400 mg/d. W badaniu dopuszczano modyfikowanie dawkowania lub całkowite wycofanie innych LPP, jeśli było to klinicznie uzasadnione. Niemniej niedopuszczalna była monoterapia CNB. Łącznie w badaniu C013 uczestniczyło 149 pacjentów. Mediana czasu ekspozycji na CNB wynosiła 6,25 roku.

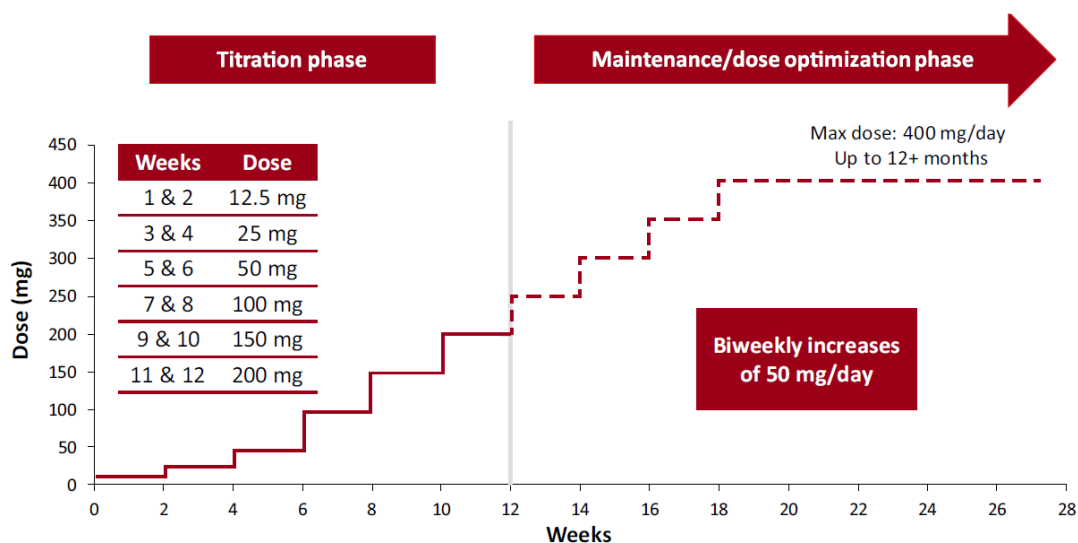
4.2. Charakterystyka badań nRCT oceniających CNB

Badanie C021 [21–25] to wieloośrodkowa, niezaślepiena, jednoramienna próba kliniczna III fazy, której celem była ocena bezpieczeństwa CNB u dorosłych pacjentów (18–70 lat) z niekontrolowaną padaczką ogniskową pomimo terapii ≥ 1 LPP w ciągu ostatnich 2 lat (leczonych aktualnie 1–3 LPP w stabilnych dawkach przez co najmniej 3 tyg. przed rozpoczęciem badania).

Docelową dawkę CNB osiągnęto w sposób stopniowy w ciągu 12 tygodni. Leczenie rozpoczynano od 12,5 mg/d przez pierwsze 2 tygodnie, następnie dawkę zwiększano do 25 mg/d i 50 mg/d w kolejnych 2-tygodniowych odstępach. W kolejnych tygodniach dawkę CNB zwiększano o 50 mg/d również w odstępach 2-tygodniowych (Rysunek 4). Pozostałe LPP, z wyjątkiem PB i PHT, jeśli było to klinicznie uzasadnione, mogły być wycofane, dodane lub mogło nastąpić dostosowanie ich dawkowania. Monoterapia CNB nie była jednak dozwolona. W przypadku pacjentów leczonych PB lub PHT, w fazie miareczkowania, niedozwolona była redukcja dawki ani inna zmiana schematu dawkowania CNB, jak również niedopuszczalne było dodanie, wycofanie ani zmiana dawkowania innych LPP. U tych pacjentów, w przypadku wystąpienia toksyczności zależnej od dawki, możliwe było zmniejszenie dawki PB lub PHT o 25–33% (dozwolone było dalsze zmniejszanie dawki PB / PHT do maksymalnie 2/3 wyjściowej dawki).

W fazie utrzymania / optymalizacji leczenia dozwolone było dalsze zwiększanie dawki CNB o 50 mg/d w odstępach 2-tygodniowych do maksymalnie 400 mg/d. W fazie tej, w chwili osiągnięcia docelowej dawki 200 mg/d, dopuszczano również zmniejszenie dawki CNB w przypadku wystąpienia problemów z tolerancją (Rysunek 4). Dopuszczalna była zmiana dawkowania innych LPP, w tym również PB i PHT, jak również dodanie (z wyjątkiem PB / PHT) lub wycofanie leku.

Rysunek 4.
Schemat miareczkowania CNB w badaniu C021 [21]



Do badania włączono 1339 pacjentów, w średnim wieku 39,7 roku. Większość chorych (82%) było leczonych co najmniej 2 LPP przed włączeniem do badania. Najczęściej stosowanymi towarzyszącymi LPP były: LEV, którym leczonych było 39% pacjentów, LTG (33% pacjentów), VPA (31% pacjentów), CBZ (28% pacjentów) i LCM (24% pacjentów). Mediana okresu ekspozycji na CNB wynosiła 33,4 mies. (dane dla daty odcięcia: czerwiec 2020 roku) [24].

Badanie było ukierunkowane na ocenę bezpieczeństwa CNB, analizę wyników przeprowadzono zgodnie ze zmodyfikowaną intencją leczenia, uwzględniającą wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku. Wiarygodność badania została oceniona na 7/8 punktów wg kwestionariusza NICE.

Pomimo, iż pierwotnie w protokole nie zakładano oceny skuteczności CNB, dopuszczono zbieranie informacji na temat częstości napadów padaczkowych w ramach analiz *post hoc*. W pracy Sperling 2021 [22] opublikowano wyniki dotyczące długoterminowej skuteczności CNB zebrane z 10 ośrodków ze Stanów Zjednoczonych, w których dostępne były wysokiej jakości dane dotyczące napadów padaczkowych (z dzienników wypełnianych przez pacjentów). W pracy uwzględniono wyniki 240 pacjentów, w średnim wieku 41,8 lat, doświadczających wyjściowo 2,8 napadów padaczkowych / 28 dni (mediana). Mediana czasu ekspozycji na CNB wynosiła 30,2 mies.

4.3. Charakterystyka badań RWD oceniających CNB

Odnaleziono trzy retrospektywne, jednoośrodkowe badania (Bodnya 2021 [27], Elliott 2022 [26] oraz Connor 2022 [28]), w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo CNB w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. We wszystkich pracach dane pochodziły z dokumentacji medycznej pacjentów leczonych CNB.

Badanie Bodnya 2021 [27] zostało opublikowane wyłącznie w postaci abstraktu konferencyjnego. W pracy uwzględniono dane 54 dorosłych pacjentów leczonych CNB w okresie od stycznia do końca września 2020 r. w jednym ośrodku w Stanach Zjednoczonych. W pracy nie podano dokładnych danych na temat innych towarzyszących LPP, wiadomo natomiast, że pacjenci byli leczeni m.in. klobazamem, BRV, kannabidiolem, LCM, LTG. Wiarygodność badania została oceniona na 2 z 8 pkt w skali NICE, należy jednak podkreślić, że badanie zostało opublikowane wyłącznie w postaci abstraktu konferencyjnego, przez co nie jest możliwe określenie jego rzeczywistej wiarygodności.

Populacja włączona do badania Elliott 2022 [26] obejmowała pacjentów od 12 r.ż., większość (71%) stanowili dorośli, wyniki przedstawiono z wyszczególnieniem tej grupy chorych. CNB podawany był zgodnie z zarejestrowanym na terenie Stanów Zjednoczonych schematem dawkowania (schemat odpowiadający zarejestrowanemu na terenie Unii Europejskiej). Pacjenci byli uprzednio leczeni średnio 12 LPP, a w chwili rozpoczęcia terapii CNB przyjmowali średnio 3 LPP. Chorzy równocześnie z CNB byli leczeni LCM (42% pacjentów), kannabidiolem (36% pacjentów), klobazamem (29% chorych) i/lub felbamatem (22% pacjentów). Średni czas ekspozycji na CNB wynosił 10,8 mies. Wiarygodność badania została oceniona na 6 z 8 pkt w skali NICE, punktacja została obniżona, ze względu na retrospektywny charakter badania oraz przeprowadzenie badania tylko w jednym ośrodku badawczym.

W badaniu Connor 2022 [28] uwzględniono 28 dorosłych pacjentów z niepełnosprawnością rozwojową, u których rozpoczęto terapię CNB z powodu braku kontroli ogniskowych napadów padaczkowych pomimo wcześniejszego leczenia przeciwpadaczkowego. Pacjenci w chwili rozpoczęcia terapii CNB byli leczeni co najmniej 2 LPP, w tym 35,7% pacjentów przyjmowało ≥ 5 LPP. Większość chorych było uprzednio leczonych LCM (79%), LTG (46%), BRV (36%) i klonazepamem (29%). Wyniki analizowano dla 6-miesięcznego okresu leczenia, zdecydowana większość pacjentów (92,9%) przyjmowała CNB przez 6 mies. Wiarygodność w skali NICE wyniosła 5, z 8 możliwych punktów, punktacja została obniżona ze względu na retrospektywny sposób zbierania danych, jednoośrodkowy charakter i brak informacji o konsekwentnym sposobie rekrutacji pacjentów.

Szczegółową charakterystykę prac zamieszczono poniżej (Tabela 5), dokładną ocenę wiarygodności badań zamieszczono w Aneksie E.3.

Tabela 5.
Charakterystyka odnalezionych badań RWD

Cecha badania	Bodnya 2021 [27]	Elliott 2022 [26]	Connor 2022 [28]
Populacja	Dorośli pacjenci leczeni CNB z powodu napadów padaczkowych, od stycznia do września 2020 r. w ośrodku medycznym Rush w USA.	Pacjenci w wieku ≥ 12 lat z lekooporną padaczką ogniskową, leczeni CNB od listopada 2019 r. do czerwca 2021 r. Pacjenci uwzględnieni w ramach rejestru na potrzeby <i>Le Bonheur Comprehensive Epilepsy Program</i> .	Dorośli pacjenci (≥ 18 r.ż.) z niepełnosprawnością rozwojową, z niekontrolowanymi napadami ogniskowymi pomimo stabilnej terapii ≥ 1 LPP, którzy rozpoczęli leczenie terapią skojarzoną z CNB
Liczba pacjentów	54	Wszyscy pacjenci: 45 Dorośli pacjenci: 32	28

Cecha badania		Bodnya 2021 [27]	Elliott 2022 [26]	Connor 2022 [28]
Wiek [lata], mediana (zakres)		33 (18–68)	32 (18–44) ^a	38,4 ^c (19–64)
Odsetek mężczyzn [%]		bd	40,0	57,1
Czas od diagnozy [lata], średnia (zakres)		bd	bd	34,9 (15–62)
Wyjściowa częstość napadów na miesiąc, średnia / mediana		bd	bd	20,2 / 3
Typ napadów padaczkowych, n (%)	• z zachowaną świadomością	bd	bd	2 (7,1)
	• z zaburzoną świadomością	bd	bd	11 (39,3)
	• wtórnie uogólnione	bd	15 (33,3)	16 (57,1)
Liczba aktualnie przyjmowanych LPP, średnia (zakres)		bd	3 (1–5)	bd
Liczba LPP przyjmowanych w wywiadzie, średnia (zakres)		bd	12,2 (3–21)	bd
Liczba przyjmowanych LPP w chwili rozpoczęcia leczenia CNB, n (%)	2	bd	bd	5 (17,9)
	3	bd	bd	8 (28,6)
	4	bd	bd	5 (17,9)
	≥5	bd	bd	10 (35,7)
Rodzaj najczęściej przyjmowanych LPP, n (%)	LCM	bd	19 (42,2)	22 (78,6)
	BRV	bd	bd	10 (35,7)
	LTG	bd	bd	13 (46,4)
	LEV	bd	bd	7 (25,0)
	TPM	bd	bd	7 (25,0)
	VPA	bd	bd	5 (17,9)
	Klonazepam	bd	bd	8 (28,6)
	Kannabidiol	bd	16 (35,6)	3 (10,7)
	Klobazam	bd	13 (28,9)	5 (17,9)
	Felbamat	bd	10 (22,2)	2 (7,1)
Perampanel	bd	bd	6 (21,4)	
Interwencja	CNB 50 mg/d, 100 mg/d, 200 mg/d	CNB 200–400 mg/d średnia (zakres): 223,4 (100–350) mg/d ^a	CNB średnia (zakres): 156,7 (50–300) mg/d 100 mg/d: 6 pacjentów 150 mg/d: 6 pacjentów 200 mg/d: 8 pacjentów	

Cecha badania	Bodnya 2021 [27]	Elliott 2022 [26]	Connor 2022 [28]
Oceniane punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • Całkowite ustąpienie napadów padaczkowych • ≥50% redukcja napadów padaczkowych względem <i>baseline</i> • Profil bezpieczeństwa 	<ul style="list-style-type: none"> • Całkowite ustąpienie napadów padaczkowych • ≥50% redukcja napadów padaczkowych względem <i>baseline</i> • Stężenie przyjmowanych LPP w surowicy • Profil bezpieczeństwa 	<ul style="list-style-type: none"> • Zmiana względem <i>baseline</i> średniej i mediany częstości napadów padaczkowych na miesiąc • Całkowite ustąpienie napadów padaczkowych • ≥50%, ≥75%, ≥90% redukcja napadów padaczkowych względem <i>baseline</i> • Profil bezpieczeństwa
Metodyka	Retrospektywne, jednośrodkowe	Retrospektywne, jednośrodkowe	Retrospektywne, jednośrodkowe
Okres interwencji [mies.], średnia (zakres)	bd	10,8 (2–15)	6
Przerwanie leczenia CNB, n/N (%)	bd	5/45 (11,1) ^a	2/28 (7,1)
Typ i podtyp badania wg AOTMiT	IVB	IVA	IVA
Ocena NICE	2/8	6/8	5/8
Sponsor	bd	brak	brak, przygotowanie manuskryptu – SK Life Science

a) Podano wartości dotyczące pacjentów dorosłych; b) 3 pacjentów przerwało przyjmowanie CNB z powodu braku skuteczności, 1 pacjent z powodów związanych z ubezpieczeniem i pokryciem kosztów leczenia oraz 1 pacjent z powodu konieczności przeprowadzenia operacji w obrębie przewodu pokarmowego; c) średnia.

4.4. Charakterystyka i ocena homogeniczności badań kwalifikujących się do porównania pośredniego

W celu określenia możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego z dostosowaniem (metoda Büchera) włączone badania scharakteryzowano i przeanalizowano pod kątem homogeniczności w zakresie metodyki, populacji, schematu leczenia oraz wyników uzyskanych we wspólnej grupie referencyjnej. Analizie poddano łącznie 20 badań dla komparatorów pod kątem możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego przez grupę referencyjną PLC, w tym:

- 5 badań dla porównania CNB z BRV,
- 4 badania dla porównania CNB z LCM,
- 8 badań dla porównania CNB z VGB,
- 3 badania dla porównania CNB z TGB.

Szczegółowa charakterystyka poszczególnych badań wraz z oceną wiarygodności wg Cochrane Collaboration (narzędzie RoB2) znajduje się w Aneksie D.1 i E.1.

4.4.1. Metodyka

BADANIA DLA PORÓWNIANIA POŚREDNIEGO CNB VS BRV

Wszystkie prace zostały zaprojektowane jako randomizowane, wielośrodkowe, podwójnie zaślepienie próby kliniczne przeprowadzone w układzie grup równoległych. W głównym badaniu dla CNB (Krauss 2020, C017) uwzględniono dwa pierwszorzędowe punkty końcowe ze względu na różne wymogi agencji regulatorowych Stanów Zjednoczonych (FDA) i Unii Europejskiej (EMA). Głównymi punktami końcowymi ocenianymi w badaniu były – procentowa zmiana średniej częstości ogniskowych napadów padaczkowych w ciągu 28 dni względem wartości wyjściowych w 18-tyg. okresie leczenia (na potrzeby wymogów FDA) oraz odpowiedź na leczenie, definiowana jako $\geq 50\%$ zmniejszenie częstości ogniskowych napadów padaczkowych względem wartości wyjściowych w 12-tyg. okresie utrzymania dawki (na potrzeby wymogów EMA). Takie samo podejście zastosowano w pracy Klein 2015, w której również oceniano dwa tożsame pierwszorzędowe punkty końcowe (Tabela 6). W pozostałych pracach głównym parametrem podlegającym ocenie była procentowa zmiana częstości ogniskowych napadów padaczkowych w ciągu 7 dni (w badaniach dla BRV) lub w ciągu 28 dni (w badaniu Chung 2020, C013) względem wartości wyjściowej. We wszystkich pracach hipoteza badawcza zakładała wykazanie przewagi interwencji nad komparatorem (*superiority*), a analiza wyników została przeprowadzona zgodnie ze zmodyfikowaną intencją leczenia (mITT). Schemat badań oceniających CNB składał się z dwóch faz – stopniowego dostosowywania dawki oraz fazy utrzymania dawki CNB/PLC. Z kolei w większości badań dla BRV nie uwzględniono stopniowego zwiększania dawki leku, z wyjątkiem badania van Paesschen 2013, w którym dawka leku była stopniowo zwiększana do dawki docelowej przez pierwsze 2 tyg. leczenia.

Ocena wiarygodności wg narzędzia Cochrane (RoB2) wskazuje na niskie ryzyko błędu systematycznego w przypadku badań dla CNB, z kolei w dwóch badaniach dla BRV (Biton 2014 i Ryvlin 2014) obserwowano pewne zastrzeżenia. W badaniu Ryvlin 2014 nie podano informacji na temat metody zaślepienia, przez co istnieje potencjalne ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego. Z kolei w pracy Biton 2014 pewne zastrzeżenia budziła metoda analizy wyników - z analizy wykluczono 2 pacjentów nieprzestrzegających zasad protokołu. W odniesieniu do pozostałych badań ryzyko błędu systematycznego można przyjąć jako niskie.

Zestawienie informacji o zakresie metodyki poszczególnych badań przedstawiono poniżej (Tabela 6).

BADANIA DLA PORÓWNIANIA POŚREDNIEGO CNB VS LCM

Wszystkie prace zostały zaprojektowane jako randomizowane, wielośrodkowe, podwójnie zaślepienie próby kliniczne przeprowadzone w układzie grup równoległych. W większości badań ocenie podlegały dwa pierwszorzędowe punkty końcowe – zmiana średniej (lub mediany) częstości napadów padaczkowych w ciągu 28 dni względem wartości wyjściowych oraz odpowiedź na leczenie, definiowana jako $\geq 50\%$ zmniejszenie częstości napadów padaczkowych względem wartości

wyjściowych w okresie utrzymania dawki. W badaniach C013 (dla CNB) i Hong 2016 (dla LCM) uwzględniono jeden pierwszorzędowy punkt końcowy – zmianę częstości napadów padaczkowych w ciągu 28 dni względem wartości wyjściowej. We wszystkich pracach hipoteza badawcza zakładała wykazanie przewagi interwencji nad komparatorem (*superiority*), a analiza wyników została przeprowadzona zgodnie ze zmodyfikowaną intencją leczenia (mITT). Zarówno schemat badań oceniających CNB, jak i LCM składał się z dwóch faz – stopniowego dostosowywania dawki oraz fazy utrzymania dawki leku/PLC.

Ocena wiarygodności wg narzędzia Cochrane (RoB2) wskazuje na niskie ryzyko błędu systematycznego w przypadku badań dla CNB, z kolei dla badań dla LCM stwierdzono pewne zastrzeżenia. W badaniu Hong 2016 nie podano informacji na temat metody zaślepienia, przez co istnieje potencjalne ryzyko błędu systematycznego na etapie pomiaru punktu końcowego, z kolei w pozostałych badaniach obserwowano znaczną utratę pacjentów z okresu obserwacji, przez co istnieje potencjalne ryzyko związane z brakującymi danymi o wynikach.

Zestawienie informacji o zakresie metodyki poszczególnych badań przedstawiono poniżej (Tabela 6).

BADANIA DLA PORÓWNIANIA POŚREDNIEGO CNB VS VGB

W przypadku badań oceniających VGB obserwowano rozbieżności metodologiczne w stosunku do badań oceniających CNB. Jedynie dwa badania dla VGB stanowiły wieloośrodkowe próby kliniczne, przeprowadzone w układzie grup równoległych (Dean 1999 i French 1996). Badanie Grünewald 1994 również zostało przeprowadzone w układzie grup równoległych, jednak obejmowało jeden ośrodek badawczy. Z kolei pozostałe prace (Beran 1996, Gram 1985, McKee 1993, Rimmer 1984 i Tartara 1986) przeprowadzone zostały w schemacie grup naprzemiennych w kilku (Beran 1996 i Tartara 1986) lub w jednym ośrodku badawczym (Gram 1985, McKee 1993 i Rimmer 1964). Rozbieżności obserwowano również w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego. W dwóch pracach (Grünewald 1994 i Gram 1985) nie określono jednoznacznie, który parametr stanowił pierwszorzędowy punkt końcowy. W badaniach Dean 1999 i French 1996 ocenie podlegała zmiana mediany częstości (na 28 dni) ogniskowych napadów padaczkowych z zaburzeniami przytomności oraz wtórnie uogólnionych względem wartości wyjściowych. W pracach Beran 1996 i Tartara 1986 oceniano zmianę częstości wszystkich rodzajów napadów padaczkowych w ciągu 28 dni (Beran 1996) lub w ciągu 7 dni (Tartara 1986). W pracy Rimmer 1984, jako główny punkt końcowy, oceniano średnią częstość napadów padaczkowych w ciągu 7 dni obserwowaną w okresie leczenia. Co najmniej 50% redukcję napadów padaczkowych względem PLC oceniano z kolei w badaniu McKee 1993. We wszystkich pracach hipoteza badawcza zakładała wykazanie przewagi interwencji nad komparatorem (*superiority*). Analiza wyników została przeprowadzona zgodnie z analizą mITT tylko w jednym badaniu (Dean 1999), w pięciu pracach zgodnie z protokołem – z uwzględnieniem pacjentów, którzy ukończyli badanie, z kolei w dwóch pracach nie podano informacji na temat zastosowanej analizy.

Ocena wiarygodności wg narzędzia Cochrane (RoB2) wskazuje na niskie ryzyko błędu systematycznego w przypadku badań dla CNB, z kolei we wszystkich badaniach dla VGB stwierdzono nieprawidłowości skutkujące wysokim ryzykiem błędu systematycznego. W dwóch pracach wysokie ryzyko stwierdzono w zakresie procesu randomizacji, w szczególności w badaniu Gram 1985 nie określono jednoznacznie czy przeprowadzono proces randomizacji, zaś w badaniu Tartara 1986 randomizacja odbyła się na podstawie kolejności włączania pacjentów do badania (pseudorandomizacja). W 7 badaniach analizę wyników przeprowadzono zgodnie z protokołem, zwykle odnoszącą się wyłącznie do pacjentów, którzy ukończyli badanie (lub nie podano informacji na temat metody analizy wyników). W badaniu Rimmer 1984 (badanie naprzemienne) nie przeprowadzono fazy wymywania pomiędzy dwoma okresami leczenia.

Zestawienie informacji o zakresie metodyki poszczególnych badań przedstawiono poniżej (Tabela 6).

BADANIA DLA PORÓWNANIA POŚREDNIEGO CNB VS TGB

Wszystkie prace zostały zaprojektowane jako randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepione próby kliniczne przeprowadzone w układzie grup równoległych. Pierwszorzędownym punktem końcowym w zależności od badania była odpowiedź na leczenie definiowana jako $\geq 50\%$ redukcja częstości napadów padaczkowych (Kälviäinen 1998) lub zmiana mediany częstości ogniskowych napadów padaczkowych z zaburzeniami przytomności / 28 dni względem wartości wyjściowych (Sachdeo 1997 i Uthman 1998). We wszystkich pracach hipoteza badawcza zakładała wykazanie przewagi interwencji nad komparatorem (*superiority*), a analiza wyników została przeprowadzona zgodnie ze zmodyfikowaną intencją leczenia (mITT). Zarówno schemat badań oceniających CNB, jak i badań dla TGB składał się z dwóch faz – stopniowego dostosowywania dawki oraz fazy utrzymania dawki leku/PLC.

Ocena wiarygodności wg narzędzia Cochrane (RoB2) wskazuje na niskie ryzyko błędu systematycznego w przypadku badań dla CNB, z kolei dla badań dla TGB stwierdzono pewne zastrzeżenia wynikające głównie ze względu na znaczną utratę pacjentów z okresu obserwacji, przez co istnieje potencjalne ryzyko związane z brakującymi danymi o wynikach.

Zestawienie informacji o zakresie metodyki poszczególnych badań przedstawiono poniżej (Tabela 6).

Tabela 6.
Analiza homogeniczności i charakterystyka badań uwzględnionych w analizie – metodyka

Akronim	Metodyka	I rz. punkt końcowy	Hipoteza	Rodzaj analizy (skuteczność)	Okres leczenia	Utrata z badania	Ryzyko błędu syst. (ocena RoB2)
Badania dla porównania CNB + LPP vs PLC + LPP							
C017 (Krauss 2020) [12–20]	RCT, W, DB, równoległe	<ul style="list-style-type: none"> Procentowa zmiana średniej częstości ogniskowych napadów padaczkowych / 28 dni względem wartości wyjściowych w 18-tyg. okresie leczenia (na potrzeby wymogów FDA) Odpowiedź na leczenie, definiowana jako $\geq 50\%$ zmniejszenie częstości ogniskowych napadów padaczkowych względem wartości wyjściowych w 12-tyg. okresie utrzymania dawki (na potrzeby wymogów EMA) 	<i>superiority</i>	mITT	F I – 6 tyg. F II – 12 tyg.	18,2% vs 27,0% vs 13,0%	Niskie
C013 (Chung 2020) [8–12]	RCT, W, DB, równoległe	<ul style="list-style-type: none"> Procentowa zmiana częstości napadów padaczkowych / 28 dni względem wartości wyjściowych w 12-tyg. okresie leczenia 	<i>superiority</i>	mITT	F I – 6 tyg. F II – 6 tyg.	9,7% vs 9,2%	Niskie
Badania dla porównania BRV + LPP vs PLC + LPP							
Van Paesschen 2013 [37, 38]	RCT, W, DB, równoległe	<ul style="list-style-type: none"> Procentowa zmiana częstości ogniskowych napadów padaczkowych / 7 dni względem wartości wyjściowych w 7-tyg. okresie utrzymania dawki 	<i>superiority</i>	mITT	FI – 2 tyg. F II – 7 tyg.	3,8% vs 5,8% vs 7,7%	Niskie
French 2010 [31, 32]	RCT, W, DB, równoległe	<ul style="list-style-type: none"> Zmiana mediany częstości ogniskowych napadów padaczkowych / 7 dni względem wartości wyjściowych w okresie leczenia 	<i>superiority</i>	mITT	7 tyg. ^a	1,9% vs 9,3%	Niskie
Biton 2014 [29, 30]	RCT, W, DB, równoległe	<ul style="list-style-type: none"> Procentowa zmiana mediany częstości ogniskowych napadów padaczkowych / 7 dni w 12-tygodniowym okresie leczenia względem PLC 	<i>superiority</i>	mITT	12 tyg. ^a	7,9% vs 7,1%	Pewne zastrzeżenia
Ryvlin 2014 [35, 36]	RCT, W, DB, równoległe	<ul style="list-style-type: none"> Procentowa zmiana częstości ogniskowych napadów padaczkowych / 7 dni w 12-tygodniowym okresie leczenia względem PLC 	<i>superiority</i>	mITT	12 tyg. ^a	11,1% vs 6,0% vs 8,0%	Pewne zastrzeżenia

Akronim	Metodyka	I rz. punkt końcowy	Hipoteza	Rodzaj analizy (skuteczność)	Okres leczenia	Utrata z badania	Ryzyko błędu syst. (ocena RoB2)
Klein 2015 [33, 34]	RCT, W, DB, równoległe	<ul style="list-style-type: none"> Procentowa zmiana częstości ogniskowych napadów padaczkowych / 28 dni, względem PLC, w 12-tygodniowym okresie leczenia Odpowiedź na leczenie, definiowana jako $\geq 50\%$ zmniejszenie częstości ogniskowych napadów padaczkowych względem wartości wyjściowych w okresie leczenia 	<i>superiority</i>	mITT	12 tyg. ^a	12,2% vs 11,2% vs 8,0%	Niskie
Badania dla porównania LCM + LPP vs PLC + LPP							
Ben-Menachem 2007 [39, 40]	RCT, W, DB, równoległe	<ul style="list-style-type: none"> Zmiana względem <i>baseline</i> częstości napadów padaczkowych / 28 dni w okresie utrzymania dawki leku Odpowiedź na leczenie, definiowana jako $\geq 50\%$ zmniejszenie częstości napadów padaczkowych względem wartości wyjściowych w okresie utrzymania dawki leku 	<i>superiority</i>	mITT	FI – 6 tyg. F II – 12 tyg.	20,6% vs 25,9% vs 11,3%	Pewne zastrzeżenia
Halász 2009 [42]	RCT, W, DB, równoległe	<ul style="list-style-type: none"> Zmiana względem <i>baseline</i> częstości napadów padaczkowych / 28 dni w okresie utrzymania dawki Odpowiedź na leczenie, definiowana jako $\geq 50\%$ zmniejszenie częstości ogniskowych napadów padaczkowych względem <i>baseline</i> w okresie utrzymania dawki 	<i>superiority</i>	mITT	FI – 4 tyg. F II – 12 tyg.	16,6% vs 23,3% vs 13,5	Pewne zastrzeżenia
Chung 2010 [41]	RCT, W, DB, równoległe	<ul style="list-style-type: none"> Zmiana względem <i>baseline</i> częstości ogniskowych napadów padaczkowych na 28 dni w okresie utrzymania dawki Odpowiedź na leczenie, definiowana jako $\geq 50\%$ zmniejszenie częstości ogniskowych napadów padaczkowych względem <i>baseline</i> w okresie utrzymania dawki 	<i>superiority</i>	mITT	FI – 6 tyg. F II – 12 tyg.	21,1% vs 13,5%	Pewne zastrzeżenia
Hong 2016 [43, 44]	RCT, W, DB, równoległe	<ul style="list-style-type: none"> Zmiana względem <i>baseline</i> częstości ogniskowych napadów padaczkowych na 28 dni w 12-tygodniowym okresie utrzymania dawki 	<i>superiority</i>	mITT	FI – 4 tyg. F II – 12 tyg.	6,6% vs 17,7% vs 9,8%	Pewne zastrzeżenia
Badania dla porównania VGB + LPP vs PLC + LPP							

Akronim	Metodyka	I rz. punkt końcowy	Hipoteza	Rodzaj analizy (skuteczność)	Okres leczenia	Utrata z badania	Ryzyko błędu syst. (ocena RoB2)
Dean 1999 [45]	RCT, W, DB, równoległe	• Zmiana względem <i>baseline</i> mediany częstości napadów padaczkowych z zaburzoną przytomnością oraz wtórnie uogólnionych napadów padaczkowych na 28 dni	<i>superiority</i>	mITT	F I – 6 tyg. F II – 12 tyg.	14,4%	Wysokie
French 1996 [46]	RCT, W, DB, równoległe	• Zmiana względem <i>baseline</i> mediany częstości napadów padaczkowych z zaburzoną przytomnością oraz wtórnie uogólnionych napadów padaczkowych na 28 dni	<i>superiority</i>	bd	F I – 4 tyg. F II – 12 tyg.	10,9% vs 2,2%	Wysokie
Grünwald 1994 [47]	RCT, J, DB, równoległe	bd	<i>superiority</i>	bd	F I – 2 tyg. F II – 18 tyg.	9,1% vs 0%	Wysokie
Beran 1996 [48]	RCT, W, DB, <i>cross-over</i>	• Zmiana częstości napadów padaczkowych (wszystkie rodzaje) na 28 dni	<i>superiority</i>	PP	8 tyg. ^a	17,5%	Wysokie
Gram 1985 [49]	RCT ^b , J, DB, <i>cross-over</i>	bd	<i>superiority</i>	PP	12 tyg. ^a	14,3%	Wysokie
McKee 1993 [50]	RCT, J, DB, <i>cross-over</i>	• ≥50% redukcja częstości napadów padaczkowych względem PLC	<i>superiority</i>	PP	12 tyg. ^a	12,5%	Wysokie
Rimmer 1984 [51]	RCT, J, DB, <i>cross-over</i>	• Średnia częstość napadów padaczkowych / 7 dni	<i>superiority</i>	PP	9 tyg. ^a	12,5%	Wysokie
Tartara 1986 [52]	quasi-RCT, W, DB, <i>cross-over</i>	• Zmiana średniej częstości napadów padaczkowych / 7 dni	<i>superiority</i>	PP	7 tyg. ^a	13,0%	Wysokie
Badania dla porównania TGB + LPP vs PLC + LPP							
Kälviäinen 1998 [53]	RCT, W, DB, równoległe	• Odpowiedź na leczenie, definiowana jako ≥50% zmniejszenie częstości napadów padaczkowych (ogółem oraz z rozróżnieniem na napady padaczkowe ogniskowe z zaburzoną przytomnością, z zachowaną przytomnością i wtórnie uogólnione)	<i>superiority</i>	mITT	F I – 6 tyg. F II – 12 tyg.	27,3% vs 10,4%	Pewne zastrzeżenia
Sachdeo 1997 [54]	RCT, W, DB, równoległe	• Zmiana względem <i>baseline</i> mediany częstości napadów padaczkowych z zaburzoną przytomnością / 28 dni	<i>superiority</i>	mITT	F I – 4 tyg. F II – 8 tyg.	15,1% vs 20,0% vs 9,3%	Pewne zastrzeżenia

Akronim	Metodyka	I rz. punkt końcowy	Hipoteza	Rodzaj analizy (skuteczność)	Okres leczenia	Utrata z badania	Ryzyko błędu syst. (ocena RoB2)
Uthman 1998 [55]	RCT, W, DB, równoległe	<ul style="list-style-type: none"> Zmiana względem baseline mediany częstości napadów padaczkowych z zaburzoną przytomnością / 28 dni 	<i>superiority</i>	mITT	F I – 4 tyg. F II – 12 tyg.	9,8% vs 20,5% vs 29,8% vs 14,3%	Pewne zastrzeżenia

a) W badaniu nie zastosowano fazy stopniowego zwiększania dawki leku; b) W pracy nie podano informacji na temat przeprowadzonego procesu randomizacji, praca ta została jednak uwzględniona w przeglądzie systematycznym badań randomizowanych przeprowadzonym przez Cochrane Collaboration (Bresnahan 2020 [64])

4.4.2. Populacja

BADANIA DLA PORÓWNIANIA POŚREDNIEGO CNB VS BRV

Wyjściowa charakterystyka pacjentów z badań dla CNB i BRV była zbliżona. W badaniach oceniających CNB uczestniczyli pacjenci w średnim wieku od 36 do 41 lat, w badaniach dla BRV od 31 do 40 lat. Mediana częstości napadów padaczkowych w przeliczeniu na 28 dni wynosiła od 5,5 do 11,0 w badaniach dla CNB i od 7,2 do 11,6 w badaniach dla BRV.

Pewne rozbieżności obserwowano natomiast w zakresie terapii tła dla ocenianych interwencji. W pracach dla CNB, w chwili włączenia do badania, pacjenci przyjmowali od 1–3 LPP, przy czym blisko 50% chorych było leczonych 2 LPP, a 23–39% 3 LPP. Z kolei w badaniach dla BRV większość pacjentów leczonych było 2 LPP (61–81%), jedynie 0,5–6% stosowało 3 LPP. Spośród poszczególnych substancji czynnych, w badaniach dla CNB pacjenci najczęściej leczeni byli LEV, zaś w badaniach dla BRV – CBZ. Ponadto w badaniach dla CNB około 20% chorych było leczonych LCM, zaś w większości prac dla BRV nie podano informacji na temat odsetka pacjentów przyjmujących ten rodzaj leku, można jednak przypuszczać, że w chwili przeprowadzania badań dla BRV rozpowszechnienie LCM w praktyce klinicznej było znikome.

BADANIA DLA PORÓWNIANIA POŚREDNIEGO CNB VS LCM

W badaniach dla CNB i LCM obserwowano pewne rozbieżności w zakresie wyjściowej charakterystyki pacjentów poszczególnych prac. W badaniach oceniających CNB uczestniczyli pacjenci w średnim wieku od 36 do 41 lat, w badaniach dla LCM od 32 do 40 lat. Mediana częstości napadów padaczkowych w przeliczeniu na 28 dni wynosiła od 5,5 do 11,0 w badaniach dla CNB, zaś w badaniach dla LCM była nieco większa – od 9,9 do 15,0.

W pracach dla CNB, w chwili włączenia do badania, pacjenci przyjmowali od 1–3 LPP, przy czym blisko 50% chorych było leczonych 2 LPP, a 23–39% 3 LPP. Podobnie w większości badań dla LCM (Halász 2009, Chung 2010, Hong 2016) blisko połowa pacjentów leczonych było 2 LPP (42–54%), a 29–37% stosowało 3 LPP. Z kolei w pracy Ben-Menachem 2007 większość chorych (84%) było leczonych 2 LPP i żaden z chorych nie stosował terapii 3 LPP. Spośród poszczególnych substancji czynnych, w badaniach dla CNB pacjenci najczęściej leczeni byli LEV, zaś w badaniach dla LCM - LEV lub CBZ (w zależności od badania). Ponadto w badaniach dla CNB u około 20% chorych LCM stanowił terapię tła.

BADANIA DLA PORÓWNIANIA POŚREDNIEGO CNB VS VGB

W badaniach dla CNB i VGB obserwowano rozbieżności w zakresie wyjściowej charakterystyki pacjentów poszczególnych prac. W badaniach oceniających CNB uczestniczyli pacjenci w średnim

wieku od 36 do 41 lat, a w badaniach dla VGB średnia wieku była o kilka lat niższa (od 29 do 35 lat). Mediana częstości napadów padaczkowych w przeliczeniu na 28 dni wynosiła od 5,5 do 11,0 w badaniach dla CNB. Jedynie w trzech badaniach dla VGB podano informację na temat wyjściowej częstości napadów padaczkowych, przy czym w pracach Dean 1999 i French 1996 podano dane uwzględniające wyłącznie napady ogniskowe z zaburzeniami przytomności i wtórnie uogólnione, które występowały z częstością 8–9 / 28 dni. Z kolei w badaniu Rimmer 1984 napady ogniskowe z zaburzeniami przytomności występowały średnio 23 razy / 28 dni, a wszystkie typy napadów z częstością 25 razy / 28 dni.

W pracach dla CNB, w chwili włączenia do badania, pacjenci przyjmowali od 1–3 LPP, przy czym blisko 50% chorych było leczonych 2 LPP, a 23–39% 3 LPP. Z kolei w większości badań dla VGB pacjenci byli leczeni 1–2 LPP w chwili włączenia do badania. Spośród poszczególnych substancji czynnych, w badaniach dla CNB pacjenci najczęściej leczeni byli LEV (42–47%). Z kolei w badaniach dla VGB pacjenci najczęściej stosowali CBZ (73–95% chorych). Należy również podkreślić, że w badaniach dla CNB w terapii tła oprócz LEV najczęściej stosowano LTG, CBZ, VPA, LCM, OXC, CLB, TPM, zaś w badaniach dla VGB terapia tła opierała się głównie o leki starszych generacji, w tym PHT, benzodiazepiny, barbiturany, PB.

BADANIA DLA PORÓWNIANIA POŚREDNIEGO CNB VS TGB

Wyjściowa charakterystyka pacjentów z badań dla CNB i TGB była zbliżona. W badaniach oceniających CNB uczestniczyli pacjenci w średnim wieku od 36 do 41 lat, w badaniach dla TGB uczestniczyli pacjenci w podobnym wieku – od 33 do 36 lat, pomimo, że w dwóch badaniach (Sachdeo 1997 i Uthman 1998) oprócz dorosłych pacjentów dopuszczano też młodzież w wieku powyżej 12. r.ż.. Mediana częstości napadów padaczkowych w przeliczeniu na 28 dni wynosiła od 5,5 do 11,0 w badaniach dla CNB oraz od 7,4 do 12,2 w badaniach dla TGB.

Rozbieżności obserwowano natomiast w zakresie rodzaju LPP stosowanych w chwili włączenia do badania. W pracy Krauss 2020 (C017) dla CNB pacjenci wyjściowo stosowali średnio 3,0–3,3 LPP, z kolei w pracach dla TGB chorzy w przeszłości stosowali od 6,0 do 7,0 LPP. Również leki wchodzące w terapię tła były różne w badaniach dla CNB i w badaniach dla TGB. W badaniach dla CNB w terapii tła oprócz LEV najczęściej stosowano LTG, CBZ, VPA, LCM, OXC, CLB, TPM, zaś w badaniach dla TGB terapia tła opierała się głównie o leki starszych generacji, w tym CBZ, VPA, PHT, benzodiazepiny, barbiturany, PB.

Tabela 7.
Analiza homogeniczności i charakterystyka badań uwzględnionych w analizie – charakterystyka wyjściowa pacjentów

Akronim badania	Liczebność	Wiek w latach [średnia]	Średnia liczba LPP	Liczba aktualnie przyjmowanych LPP [% pacjentów]			Rodzaj LPP (% pacjentów)	Częstość napadów w <i>baseline</i> / 28 dni [mediana]	Rodzaj napadów [% pacjentów]
				1	2	3			
Badania dla porównania CNB + LPP vs PLC + LPP									
C017 (Krauss 2020) [12–20]	110 vs 111 vs 108	40,9 vs 39,6 vs 39,6	3,0 vs 3,1 vs 3,3	27,4	49,5	22,8	LEV (42) LTG (29) CBZ (28) VPA (26) LCM (19) OXC (15) CLB (10) TPM (9)	11,0 vs 9,0 vs 8,4	Ogniskowe ogółem – 100 Z zaburzoną świadomością – 78 Wtórnie uogólnione – 59
C013 (Chung 2020) [8–12]	113 vs 109	36 ^a vs 38 ^a	bd	14,0	47,3	38,7	LEV (47) LTG (34) CBZ (36) VPA (27) LCM (22) OXC (23) CLB (17) TPM (21)	7,5 vs 5,5	Ogniskowe ogółem – 94 Z zaburzoną świadomością – 79 Wtórnie uogólnione – 63
Badania dla porównania BRV + LPP vs PLC + LPP									
Van Paesschen 2013 [37, 38]	53 vs 52 vs 52	38,2 vs 34,4 vs 40,0	bd	18,5	74,5	6,4	LEV (22) LTG (34) CBZ (35) VPA (23) OXC (22) TPM (18)	7,2 vs 11,6 vs 9,2 ^b	Ogniskowe ogółem – 100 Z zaburzoną świadomością – 90 Wtórnie uogólnione – 72
French 2010 [31, 32]	52 vs 54	30,9 vs 33,6	bd	34,0	61,3	4,7	LEV (16) LTG (18) CBZ (42) VPA (25) OXC (6) CLB (14) TPM (8) PHT (24)	8,0 vs 8,8 ^b	Ogniskowe ogółem – 100 Z zaburzoną świadomością – 83 Wtórnie uogólnione – 55

Akronim badania	Liczebność	Wiek w latach [średnia]	Średnia liczba LPP	Liczba aktualnie przyjmowanych LPP [% pacjentów]			Rodzaj LPP (% pacjentów)	Częstość napadów w <i>baseline</i> / 28 dni [mediana]	Rodzaj napadów [% pacjentów]
				1	2	3			
Biton 2014 [29, 30]	101 vs 98	38,9 vs 37,5	bd	13,1	81,4	5,0	LEV (19) LTG (27) CBZ (41) VPA (17) OXC (10) PHT (17)	11,6 vs 10,4 ^b	Ogniskowe ogółem – 100 Z zaburzoną świadomością – bd Wtórnie uogólnione – bd
Ryvlin 2014 [35, 36]	99 vs 100 vs 100	38,9 vs 38,0 vs 36,4	bd	16,7	79,3	4,0	LEV (19) LTG (22) CBZ (43) VPA (24) OXC (20)	7,2 vs 8,0 vs 8,4 ^b	Ogniskowe ogółem – 100 Z zaburzoną świadomością – bd Wtórnie uogólnione – bd
Klein 2015 [33, 34]	253 vs 250 vs 261	39,1 vs 39,8 vs 39,8	bd	28,0	70,9	0,5	LEV (0) LTG (26) CBZ (37) LCM (14) VPA (22) OXC (16) TPM (15)	9,5 vs 9,3 vs 10,0	Ogniskowe ogółem – 100 Z zaburzoną świadomością – bd Wtórnie uogólnione – bd
Badania dla porównania LCM + LPP vs PLC + LPP									
Ben-Menachem 2007 [39, 40]	107 vs 108 vs 97	39,9 vs 41,2 vs 38,9	bd	16 ^c	84 ^c	0	bd	11–13	Ogniskowe ogółem – 100 Z zaburzoną świadomością – 89 Wtórnie uogólnione – 73
Halász 2009 [42]	163 vs 159 vs 163	36,9 vs 37,9 vs 38,5	bd	13,2	49,9	36,9	LEV (20) LTG (31) CBZ (48) VPA (33) TPM (28)	11,5 vs 10,3 vs 9,9	Ogniskowe ogółem – 100 Z zaburzoną świadomością – 88 Wtórnie uogólnione – 79
Chung 2010 [41]	204 vs 104	39,1 vs 38,1	bd	17,7	53,8	28,5	LEV (39) LTG (36) CBZ (25) VPA (17) TPM (18) OCX (21) PHT (19) ZNS (15)	11,5 vs 15,0	Ogniskowe ogółem – 100 Z zaburzoną świadomością – bd Wtórnie uogólnione – bd

Akronim badania	Liczebność	Wiek w latach [średnia]	Średnia liczba LPP	Liczba aktualnie przyjmowanych LPP [% pacjentów]			Rodzaj LPP (% pacjentów)	Częstość napadów w <i>baseline</i> / 28 dni [mediana]	Rodzaj napadów [% pacjentów]
				1	2	3			
Hong 2016 [43, 44]	183 vs 180 vs 184	33,2 vs 32,3 vs 31,8	bd	22,1	42,2	35,1	LEV (24) LTG (22) CBZ (47) VPA (45) OXC (16) TPM (15)	11,0 vs 10,0 vs 10,5	Ogniskowe ogółem – 100 Z zaburzoną świadomością – 67 Wtórnie uogólnione – 64
Badania dla porównania VGB + LPP vs PLC + LPP									
Dean 1999 [45]	43 vs 45	34 vs 35	bd	47,7	52,3	0	CBZ (72) PHT (31) VPA (18) BRT (15) BZD (9) Inne (8)	8 vs 9 ^d	Ogniskowe ogółem – 100 Z zaburzoną świadomością – 100 Wtórnie uogólnione – bd
French 1996 [46]	93 vs 90	34	bd	37,9	62,1	0	bd	8,3 vs 8,3 ^d	Ogniskowe ogółem – 100 Z zaburzoną świadomością – 100 Wtórnie uogólnione – bd
Grünwald 1994 [47]	22 vs 23	29 vs 27 ^a	bd	58	40	2	CBZ (73) PHT (20) VPA (9) BRT (7) PB (7)	bd	Ogniskowe ogółem – 100 Z zaburzoną świadomością – 98 Wtórnie uogólnione – 31
Beran 1996 [48]	80	33,2	bd	bd	bd	bd	bd	bd	Ogniskowe ogółem – 100 Z zaburzoną świadomością – 100 Wtórnie uogólnione – bd
Gram 1985 [49]	21	bd	2 ^a	bd	bd	bd	CBZ (95) VPA (71) BZD (48) BRT (5) OXC (5)	bd	Ogniskowe ogółem – 100 Z zaburzoną świadomością – 100 Wtórnie uogólnione – bd
McKee 1993 [50]	24	32,9	bd	46	54	0	CBZ (79) BRT (25) PHT (21) VPA (21) PB (8)	bd	Ogniskowe ogółem – 91,7 Z zaburzoną świadomością – 33,3 Wtórnie uogólnione – 58,3

Akronim badania	Liczebność	Wiek w latach [średnia]	Średnia liczba LPP	Liczba aktualnie przyjmowanych LPP [% pacjentów]			Rodzaj LPP (% pacjentów)	Częstość napadów w <i>baseline</i> / 28 dni [mediana]	Rodzaj napadów [% pacjentów]
				1	2	3			
Rimmer 1984 [51]	24	33	bd	29	54	17	CBZ (75) PHT (42) PB (21)	23,2 ^{b, e, f} 24,8 ^{b, e}	Ogniskowe ogółem – bd Z zaburzoną świadomością – 87,5 Wtórnie uogólnione – 45,8
Tartara 1986 [52]	23	30,5	bd	13	87	0	CBZ (78) PHT (78) VPA (17) PB (9) ESM (4)	bd	Ogniskowe ogółem – 87,0 Z zaburzoną świadomością – 73,9 Wtórnie uogólnione – 21,7
Badania dla porównania TGB + LPP vs PLC + LPP									
Kälviäinen 1998 [53]	77 vs 77	36,4 vs 36,0	6,2 vs 6,2	bd	bd	bd	CBZ (79) VPA (27) PHT (16) VGB (19) BZD (13)	12,2 vs 10,5	Ogniskowe ogółem – 100 Z zaburzoną świadomością – 95,5 Wtórnie uogólnione – 40,3
Sachdeo 1997 [54]	106 vs 105 vs 107	33,4 vs 32,6 vs 35,3	6,0 vs 6,9 vs 6,5	bd	bd	bd	CBZ (69) VPA (38) PHT (36) PB (8) BRT (8) BZD (7)	8,4 vs 7,9 vs 8,0 ^f	Ogniskowe ogółem – 100 Z zaburzoną świadomością – 95,5 Wtórnie uogólnione – 40,3
Uthman 1998 [55]	61 vs 88 vs 57 vs 91	34,0	7,0 ^a	bd	bd	bd	CBZ (69) PHT (32) VPA (27) PB (26) BRT (13)	8,5 vs 9,6 vs 9,1 vs 7,4	Ogniskowe ogółem – 100 Z zaburzoną świadomością – 100 Wtórnie uogólnione – bd

LTG – lamotrygina; LEV – lewetyracetam; CBZ – karbamazepina; OXC – okskarbazepina; VPA – kwas walproinowy; CLB – klobazam; LCM – lakozamid; BRT – barbiturany; BZD – benzodiazepiny; PHT – fenytoina; PB – fenobarbital; ZNS – zonisamid

a) Mediana; b) W badaniu podano częstość napadów na 7 dni, w niniejszej tabeli wartości te przeliczono na 28 dni (x4); c) Podano odsetek w odniesieniu do wszystkich pacjentów uczestniczących w badaniu, również z grup nieuwzględnionych w niniejszej analizie; d) Częstość napadów ogniskowych z zaburzeniami przytomności i/lub wtórnie uogólnionymi; e) Średnia; f) Częstość ogniskowych napadów z zaburzeniami przytomności

4.4.3. Schemat leczenia

BADANIA DLA PORÓWNIANIA POŚREDNIEGO CNB VS BRV

W badaniach C017 i C013 docelową dawkę CNB wprowadzano w sposób stopniowy w ciągu pierwszych 6 tygodni leczenia. Z kolei, w badaniach dla komparatora, jedynie w pracy Van Paesschen 2013 przewidziano stopniowe zwiększanie dawki BRV, w pozostałych pracach pacjenci bezpośrednio po zrandomizowaniu otrzymywali BRV w dawce, do której zostali przypisani. Okres leczenia w docelowej dawce, w badaniach dla CNB wynosił 12 tyg. (C017) i 6 tyg. (C013), zaś w pracach dla BRV – 7 tyg. (Van Paesschen 2013, French 2010) i 12 tyg. (Biton 2014, Ryvlin 2014 i Klein 2015). W badaniach dla CNB pacjenci, w chwili włączenia do badań, mogli być leczeni od 1 do 3 LPP, z kolei w pracach dla BRV dopuszczano chorych leczonych 1–2 LPP (Tabela 8).

BADANIA DLA PORÓWNIANIA POŚREDNIEGO CNB VS LCM

W badaniach dla CNB (C017 i C013), podobnie jak w badaniach dla LCM, docelową dawkę interwencji wprowadzano w sposób stopniowy w ciągu pierwszych 6 tyg. (C017, C013, Ben-Menachem 2007 i Chung 2010) lub 4 tyg. leczenia (Halász 2009, Hong 2016). Okres leczenia w docelowej dawce, w badaniach dla CNB wynosił 12 tyg. (C017) i 6 tyg. (C013), zaś we wszystkich pracach dla LCM – 12 tyg. W badaniach dla CNB pacjenci, w chwili włączenia do badań, mogli być leczeni od 1 do 3 LPP, podobnie w 3 badaniach dla LCM (Halász 2009, Chung 2010, Hong 2016), jedynie w pracy Ben-Menachem 2007 dopuszczano wyłącznie chorych leczonych 1–2 LPP (Tabela 8).

BADANIA DLA PORÓWNIANIA POŚREDNIEGO CNB VS VGB

W badaniach C017 i C013 docelową dawkę CNB wprowadzano w sposób stopniowy w ciągu pierwszych 6 tygodni leczenia. Z kolei, w badaniach dla komparatora, w pracach Dean 1999, French 1996 i Grünewald 1994 przewidziano stopniowe zwiększanie dawki VGB (w ciągu 2–6 tyg. w zależności od badania), w pozostałych pracach pacjenci bezpośrednio po randomizacji otrzymywali VGB w dawce docelowej, do której zostali przypisani. Okres leczenia w docelowej dawce w badaniach dla CNB wynosił 12 tyg. (C017) i 6 tyg. (C013), zaś w pracach dla VGB – 7–9 tyg. (Beran 1996, Rimmer 1984 i Tartara 1986) i 12–18 tyg. (Dean 1999, French 1996, Grünewald 1994, Gram 1985, McKee 1993). W badaniach dla CNB pacjenci, w chwili włączenia do badań, mogli otrzymywać od 1 do 3 LPP, podobnie jak w 4 badaniach dla VGB (Grünewald 1994, Beran 1996, Gram 1985, Rimmer 1984), z kolei w pracach Dean 1999, French 1996, McKee 1993 i Tartara 1986 dopuszczano wyłącznie chorych leczonych 1–2 LPP (Tabela 8).

BADANIA DLA PORÓWNANIA POŚREDNIEGO CNB VS TGB

W badaniach dla CNB (C017 i C013), podobnie jak w badaniach dla TGB, docelową dawkę badanego leku wprowadzano w sposób stopniowy w ciągu pierwszych 6 tyg. (C017, C013, Kälviäinen 1998) lub 4 tyg. leczenia (Sachdeo 1997, Uthman 1998). Okres leczenia w docelowej dawce (ang. *maintenance phase*), w badaniach dla CNB wynosił 12 tyg. (C017) i 6 tyg. (C013), zaś w pracach dla TGB - 8 (Sachdeo 1997) i 12 tyg. (Kälviäinen 1998, Uthman 1998). W badaniach dla CNB pacjenci, w chwili włączenia do badań, mogli być leczeni od 1 do 3 LPP, podobnie jak w badaniach dla TGB (Tabela 8).

Tabela 8.
Analiza homogeniczności i charakterystyka badań uwzględnionych w analizie – schemat leczenia

Akronim badania	Faza miareczkowania dawki leku	Faza utrzymania dawki leku	Docelowa dawka ocenianego leku	Liczba LPP w terapii tła
Badania dla porównania CNB + LPP vs PLC + LPP				
C017 (Krauss 2020) [12–20]	TAK, 6 tyg.	12 tyg.	200 mg / d 400 mg / d	1–3
C013 (Chung 2020) [8–12]	TAK, 6 tyg.	6 tyg.	200 mg / d	1–3
Badania dla porównania BRV + LPP vs PLC + LPP				
Van Paesschen 2013 [37, 38]	TAK, 3 tyg.	7 tyg.	50 mg / d 150 mg / d	1–2 ^a
French 2010 [31, 32]	NIE	7 tyg.	50 mg / d	1–2 ^a
Biton 2014 [29, 30]	NIE	12 tyg.	50 mg / d	1–2 ^a
Ryvlin 2014 [35, 36]	NIE	12 tyg.	50 mg / d 100 mg / d	1–2 ^a
Klein 2015 [33, 34]	NIE	12 tyg.	100 mg / d 200 mg / d	1–2
Badania dla porównania LCM + LPP vs PLC + LPP				
Ben-Menachem 2007 [39, 40]	TAK, 6 tyg.	12 tyg.	200 mg / d 400 mg / d	1–2
Halász 2009 [42]	TAK, 4 tyg.	12 tyg.	200 mg / d 400 mg / d	1–3
Chung 2010 [41]	TAK, 6 tyg.	12 tyg.	400 mg / d	1–3
Hong 2016 [43, 44]	TAK, 4 tyg.	12 tyg.	200 mg / d 400 mg / d	1–3
Badania dla porównania VGB + LPP vs PLC + LPP				
Dean 1999 [45]	TAK, 6 tyg.	12 tyg.	3 g / d	1–2
French 1996 [46]	TAK, 4 tyg.	12 tyg.	3 g / d	1–2
Grünewald 1994 [47]	TAK, 2 tyg.	18 tyg.	3 g / d	1–3
Beran 1996 [48]	NIE	8 tyg.	2 g / d 3 g / d	1–3
Gram 1985 [49]	NIE	12 tyg.	3 g / d	1–3
McKee 1993 [50]	NIE	12 tyg.	2–3 g / d	1–2
Rimmer 1984 [51]	NIE	9 tyg.	3 g / d	1–3

Akronim badania	Faza miareczkowania dawki leku	Faza utrzymania dawki leku	Docelowa dawka ocenianego leku	Liczba LPP w terapii tła
Tartara 1986 [52]	NIE	7 tyg.	2–3 g / d	1–2
Badania dla porównania TGB + LPP vs PLC + LPP				
Kälviäinen 1998 [53]	TAK, 6 tyg.	12 tyg.	30 mg / d	1–3
Sachdeo 1997 [54]	TAK, 4 tyg.	8 tyg.	32 mg / d	1–3
Uthman 1998 [55]	TAK, 4 tyg.	12 tyg.	16 mg / d 32 mg / d 56 mg / d	1–3

a) W badaniu w kryteriach włączenia dopuszczano pacjentów leczonych co najwyżej 2 LPP, nieznaczna część pacjentów leczonych jednak było ≥ 3 LPP – zwykle przedłużającą się terapią benzodiazepinami doraźnie

4.4.4. Wyniki uzyskane w grupie referencyjnej

BADANIA DLA PORÓWNIANIA POŚREDNIEGO CNB VS BRV

Wyniki uzyskane w grupach referencyjnych badań dla CNB i BRV są spójne. W grupie otrzymującej PLC dodanego do terapii standardowej odpowiedź na leczenie, definiowaną jako $\geq 50\%$ redukcja napadów padaczkowych względem wartości wyjściowych, w badaniach dla CNB uzyskało ok. 22% pacjentów, a w badaniach dla BRV od 17% do 23% chorych. Całkowite ustąpienie napadów padaczkowych w grupach referencyjnych obserwowano bardzo rzadko zarówno w badaniach dla CNB, jak i w badaniach dla BRV (Tabela 9).

BADANIA DLA PORÓWNIANIA POŚREDNIEGO CNB VS LCM

Wyniki uzyskane w grupie referencyjnej PLC badań dla CNB i LCM są spójne. W grupie otrzymującej PLC dodanego do terapii standardowej odpowiedź na leczenie, definiowaną jako $\geq 50\%$ redukcja napadów padaczkowych względem wartości wyjściowych, w badaniach dla CNB uzyskało ok. 22% pacjentów, a w badaniach oceniających LCM od 18% do 26% chorych. Całkowite ustąpienie napadów padaczkowych w grupie referencyjnej obserwowano bardzo rzadko zarówno w badaniach dla CNB, jak i w badaniach dla LCM (Tabela 9).

BADANIA DLA PORÓWNIANIA POŚREDNIEGO CNB VS VGB

Wyniki uzyskane w grupach referencyjnych badań dla CNB i VGB nie są spójne. W grupie otrzymującej PLC dodanego do terapii standardowej odpowiedź na leczenie, definiowana jako $\geq 50\%$ redukcja napadów padaczkowych względem wartości wyjściowych, w badaniach dla CNB wynosiła ok. 22%, podczas gdy w badaniach oceniających VGB była znacznie niższa i wynosiła od 6,7% do 19%. Całkowite ustąpienie napadów padaczkowych w grupie referencyjnej obserwowano bardzo rzadko zarówno w badaniach dla CNB, jak i w badaniach dla VGB (Tabela 9).

BADANIA DLA PORÓWNIANIA POŚREDNIEGO CNB VS TGB

Wyniki uzyskane w grupach referencyjnych badań dla CNB i TGB nie są spójne. W grupie otrzymującej PLC dodanego do terapii standardowej odpowiedź na leczenie, definiowana jako $\geq 50\%$ redukcja napadów padaczkowych względem wartości wyjściowych, wynosiła ok. 22%, podczas gdy w badaniach oceniających TGB była znacznie niższa i wynosiła od 4% do 9% pacjentów. W żadnym z badań dla TGB nie podano informacji na temat odsetka pacjentów z całkowitym ustąpieniem napadów padaczkowych (Tabela 9).

Tabela 9.
Analiza homogeniczności i charakterystyka badań uwzględnionych w analizie – wyniki uzyskane we wspólnej grupie referencyjnej

Akronim badania	Skuteczność				Bezpieczeństwo			
	N	OI [tyg.]	≥50% redukcja napadów padaczkowych vs <i>baseline</i>	Całkowite ustąpienie napadów padaczkowych	N	AE ogółem	SAE ogółem	Utrata z badania z powodu AE
Badania dla porównania CNB + LPP vs PLC + LPP								
C017 (Krauss 2020) [12–20]	106	FI/II: 18	21,7%	0,0%	108	70%	6%	5%
	102	FII: 12	25,5%	1,0%				
C017 (Krauss 2020) [12–20]	108	FI/II: 12	22,2%	0,9%	109	63%	4%	3%
		FII: 6	bd	8,8%				
Badania dla porównania BRV + LPP vs PLC + LPP								
Van Paesschen 2013 [37, 38]	52	FI/FII:10	17,3%	1,9%	53	71%	8%	2%
	52	FII: 7	23,1%	bd				
French 2010 [31, 32]	54	7	16,7%	1,9%	54	54%	0%	4%
Biton 2014 [29, 30]	96	12	16,7%	0,0%	98	bd	0%	2%
Ryvlin 2014 [35, 36]	100	12	20,0%	0,0%	100	53%	6%	4%
Klein 2015 [33, 34]	259	12	21,6%	0,8%	261	59%	3%	4%
Badania dla porównania LCM + LPP vs PLC + LPP								
Ben-Menachem 2007 [39, 40]	-	FI/II: 18	bd	bd	97	70%	5%	5%
	96	FII: 12	21,9%	0,0%				
Halász 2009 [42]	-	FI/II: 18	bd	bd	163	bd	4%	5%
	159	FII: 12	25,8%	1,9%				
Chung 2010 [41]	-	FI/II: 18	bd	bd	104	bd	3%	5%
	104	FII: 12	18,3%	0,0%				
Hong 2016 [43, 44]	-	FI/II: 18	bd	bd	187	70%	2%	7%

Akronim badania	Skuteczność				Bezpieczeństwo			
	N	OI [tyg.]	≥50% redukcja napadów padaczkowych vs <i>baseline</i>	Całkowite ustąpienie napadów padaczkowych	N	AE ogółem	SAE ogółem	Utrata z badania z powodu AE
	183	FII: 12	19,7%	0,0%				
Badania dla porównania VGB + LPP vs PLC + LPP								
Dean 1999 [45]	45	FI/II: 18	6,7%	0%	45	bd	bd	1%
	-	FII: 12	bd	bd				
French 1996 [46]	90	FI/FII: 16	18,9%	1,1%	90	bd	bd	2%
	-	FII: 12	bd	bd				
Grünewald 1994 [47]	23	18 (FII)	17,4% ^a	bd	-	bd	bd	bd
Beran 1996 [48]	80	8	bd	0%	49	53%	bd	1%
					41	51%	bd	
Gram 1985 [49]	18	12 (FII)	bd	5,6% ^c	21	bd	bd	0%
McKee 1993 [50]	-	12	bd	bd	-	bd	bd	bd
Rimmer 1984 [51]	-	9	bd	bd	24	42%	bd	bd
Tartara 1986 [52]	-	7	bd	bd	-	bd	bd	0%
Badania dla porównania TGB + LPP vs PLC + LPP								
Kälviäinen 1998 [53]	77	FI/II: 18	6,5%	bd	77	86%	bd	3%
	-	FII: 12	bd	bd				
Sachdeo 1997 [54]	107	FI/II: 12	9,3%	bd	107	bd	2%	7%
	-	FII: 8	bd	bd				
Uthman 1998 [55]	90	FI/II: 12	4,4%	bd	91	bd	7%	8%
	-	FII: 12	bd	bd				

a) W badaniu wynik przedstawiono dla dwóch 8-tyg. okresów (nie przedstawiono wyniku dla całego okresu obserwacji), w niniejszym dokumencie pokazano wynik dla okresu, w którym uzyskano większą odpowiedź (dotyczy obu grup); b) N = 97; c) Faza leczenia trwała 12 tyg., autorzy przedstawili wyniki dla ostatnich 8 tyg. w celu uniknięcia efektu przeniesienia

4.4.5. Podsumowanie

BADANIA DLA PORÓWNANIA POŚREDNIEGO CNB VS BRV

Nie obserwowano istotnej heterogeniczności w odniesieniu do sposobu przeprowadzenia badań dla CNB i BRV. Wszystkie prace stanowiły randomizowane, wielośrodkowe, podwójnie zaślepienie próby kliniczne. Charakterystyka wyjściowa pacjentów była porównywalna w badaniach dla CNB i BRV. Rozbieżności obserwowano natomiast w zakresie terapii tła. W badaniach dla CNB ok. 1/3 pacjentów było leczonych 3 LPP, podczas gdy w badaniach dla BRV dopuszczano terapię maksymalnie 2 LPP¹. Obserwowane różnice wydają się mieć niewielki wpływ na uzyskiwane rezultaty, o czym świadczy stosunkowo duża spójność wyników uzyskiwanych w grupach referencyjnych badań dla CNB i BRV. Porównanie pośrednie CNB z BRV uznano więc za zasadne.

BADANIA DLA PORÓWNANIA POŚREDNIEGO CNB VS LCM

Nie obserwowano istotnej heterogeniczności w odniesieniu do sposobu przeprowadzenia badań dla CNB i LCM. Wszystkie prace stanowiły randomizowane, wielośrodkowe, podwójnie zaślepienie próby kliniczne. Zarówno w badaniach dla CNB, jak i LCM przewidziano stopniowe zwiększanie dawki interwencji do wartości docelowych. Charakterystyka wyjściowa pacjentów odnośnie do większości parametrów była porównywalna, a rozbieżności dotyczyły nieco większej częstości napadów padaczkowych wśród pacjentów z badań dla LCM w porównaniu z badaniami dla CNB. Różnice te mogą wynikać z nieco mniej restrykcyjnych kryteriów włączenia do jednego z badań dla CNB (C013), w którym uwzględniano chorych z ≥ 3 napadami w ciągu 28 dni, podczas gdy w pracach dla LCM wymagano ≥ 4 napadów w ciągu 28 dni². Rozbieżności obserwowano również w zakresie terapii tła dla ocenianych interwencji. W szczególności, w badaniach dla CNB, około 20% chorych było leczonych LCM. Powyższe różnice miały najpewniej niewielki wpływ na uzyskane rezultaty, o czym może świadczyć fakt, że korzyści zdrowotne odnotowane w grupach referencyjnych badań dla CNB i LCM były porównywalne. Porównanie pośrednie CNB z LCM uznano więc za zasadne.

BADANIA DLA PORÓWNANIA POŚREDNIEGO CNB VS VGB

W analizie homogeniczności odnotowano istotne rozbieżności pomiędzy badaniami dla CNB i VGB w zakresie metodyki oraz schematów leczenia (terapii tła). Wszystkie prace stanowiły randomizowane, podwójnie zaślepienie próby kliniczne, przy czym w przypadku dwóch prac dla VGB stwierdzono zastrzeżenia do zastosowanego procesu randomizacji. Jednocześnie większość badań dla VGB stanowiły próby kliniczne prowadzone w układzie grup naprzemiennych. We wszystkich badaniach dla VGB stwierdzono nieprawidłowości skutkujące wysokim ryzykiem błędu

¹ W badaniu w kryteriach włączenia dopuszczano pacjentów leczonych co najwyżej 2 LPP, nieznaczna część pacjentów leczonych jednak było ≥ 3 LPP – zwykle przedłużającą się terapią benzodiazepinami doraźnie

² W badaniu C017 również wymagano ≥ 3 napadów padaczkowych / 28 dni, jednak wymagano jednocześnie ≥ 8 napadów w 8-tygodniowym okresie *baseline*.

systematycznego, podczas gdy badania dla CNB charakteryzowały się wysoką jakością metodyczną. Rozbieżności obserwowano również w zakresie terapii tła dla ocenianych interwencji. W badaniach dla CNB, zrealizowanych w ostatnich latach, terapia standardowa obejmowała głównie leki nowszych generacji, podczas gdy w badaniach dla VGB, realizowanych ok. 30 lat temu, terapia standardowa opierała się głównie na lekach starszych generacji. Wspomniane różnice mogą odpowiadać za niższe odsetki odpowiedzi na leczenie uzyskiwane w grupach referencyjnych badań dla VGB w stosunku do badań dla CNB. Z kolei niższy efekt terapii tła może się przełożyć na ogólnie wyższy względny efekt interwencji dodanej. Biorąc po uwagę powyższe argumenty wnioskowanie o względnej skuteczności CNB i VGB obarczone jest znaczną niepewnością. Niemniej z uwagi na brak bardziej rzetelnych i spójnych badań umożliwiających wiarygodne porównanie pośrednie CNB i VGB zdecydowano się na przeprowadzenie porównania w oparciu o odnalezione dowody naukowe stanowiące najlepsze dostępne źródło informacji, przy czym przy interpretacji należy wziąć pod uwagę liczne ograniczenia z tym związane.

BADANIA DLA PORÓWNANIA POŚREDNIEGO CNB VS TGB

Nie obserwowano istotnej heterogeniczności w odniesieniu do sposobu przeprowadzenia badań dla CNB i TGB. Wszystkie prace stanowiły randomizowane, wielośrodkowe, podwójnie zaślepienie próby kliniczne. Zarówno w badaniach dla CNB, jak i TGB przewidziano stopniowe zwiększanie dawki interwencji do wartości docelowych. Charakterystyka wyjściowa w zakresie większości ocenianych badań była porównywalna, z wyjątkiem schematów terapeutycznych stosowanych przed włączeniem do badania oraz w ramach terapii standardowej podczas trwania badania. W badaniach dla TGB średnia liczba LPP stosowanych przed włączeniem do badania była około 2 razy wyższa niż w badaniach dla CNB. Ponadto, w badaniach dla CNB w ramach terapii standardowej stosowano głównie leki nowszych generacji, podczas gdy w badaniach dla TGB terapia tła opierała się o leki starszych generacji. Wspomniane różnice w dużej mierze wynikają ze zmiany dostępności terapii na przestrzeni ostatnich kilkudziesięciu lat i prawdopodobnie przełożyły się na mniejsze odsetki odpowiedzi na leczenie uzyskiwane w grupach referencyjnych badań dla TGB w stosunku do badań dla CNB. Biorąc po uwagę powyższe argumenty wnioskowanie o względnej skuteczności CNB i TGB obarczone jest znaczną niepewnością. Niemniej z uwagi na brak bardziej rzetelnych i spójnych badań umożliwiających wiarygodne porównanie pośrednie CNB i TGB zdecydowano się na przeprowadzenie porównania w oparciu o odnalezione dowody naukowe stanowiące najlepsze dostępne źródło informacji, przy czym przy interpretacji należy wziąć pod uwagę liczne ograniczenia z tym związane.

5. Wyniki analizy klinicznej

W uwzględnionych w analizie badaniach schemat leczenia składał się z dwóch faz – dostosowywania dawkowania (FI) i utrzymania dawki docelowej (FII). W niniejszej analizie zaprezentowano zarówno wyniki uzyskane w całym okresie leczenia, tj. FI i FII, jak i uzyskane wyłącznie w FII. Zgodnie z rekomendacją EMA, dotyczącą projektowania badań dla terapii przeciwpadaczkowych, efekt leczenia powinien być oceniany dla fazy, w której pacjent był leczony dawką docelową, z pominięciem fazy miareczkowania leku [65]. Z tego względu w ramach niniejszej analizy, wyniki uzyskane w FII, będą traktowane jako wyniki podstawowe do oceny skuteczności interwencji.

5.1. Wyniki porównania bezpośredniego CNB vs PLC

5.1.1. Zmiana częstości napadów padaczkowych

Terapia wspomagająca CNB prowadzi do istotnie statystycznie większej redukcji częstości napadów padaczkowych w porównaniu z PLC. W całym okresie leczenia (FI + FII) mediana zmiany częstości napadów padaczkowych względem wartości wyjściowych (w przeliczeniu na 28 dni) wynosiła od -55,0% do -55,6% w grupach CNB oraz od -21,5% do -24,0% w grupach otrzymujących PLC. Wyniki uzyskane w fazie utrzymania dawki (FII) były podobne do tych obserwowanych w całym okresie leczenia (Tabela 10).

Wyniki analizy wskazują na korzyści z leczenia CNB niezależnie od typu doświadczanych napadów padaczkowych, przy czym największą różnicę względem PLC odnotowano dla napadów ogniskowych wtórnie uogólnionych (Tabela 10).

Tabela 10.
Zmiana częstości napadów padaczkowych względem wartości wyjściowych dla porównania CNB vs PLC na podstawie badań RCT (populacja mITT)

Badanie	Dawka CNB	OI [tyg.]	CNB		PLC		CNB vs PLC	
			N	% zmiana vs baseline (mediana [IQR])	N	% zmiana vs baseline (mediana [IQR])	MD [95% CI]	p
Częstość ogniskowych napadów padaczkowych / 28 dni: ogółem (FI + FII)								
C013 [8]	200 mg/d	FI/FII: 12	113 ^a	-55,6 [bd]	108	-21,5 [bd]	-	<0,0001
	200 mg/d		109	-55,0 [-73,0; -23,0]			-	<0,0001
C017 [13]	400 mg/d	FI/FII: 18	111	-55,0 [-85,0; -28,0]	106	-24,0 [-45; -7,0]	-	<0,0001

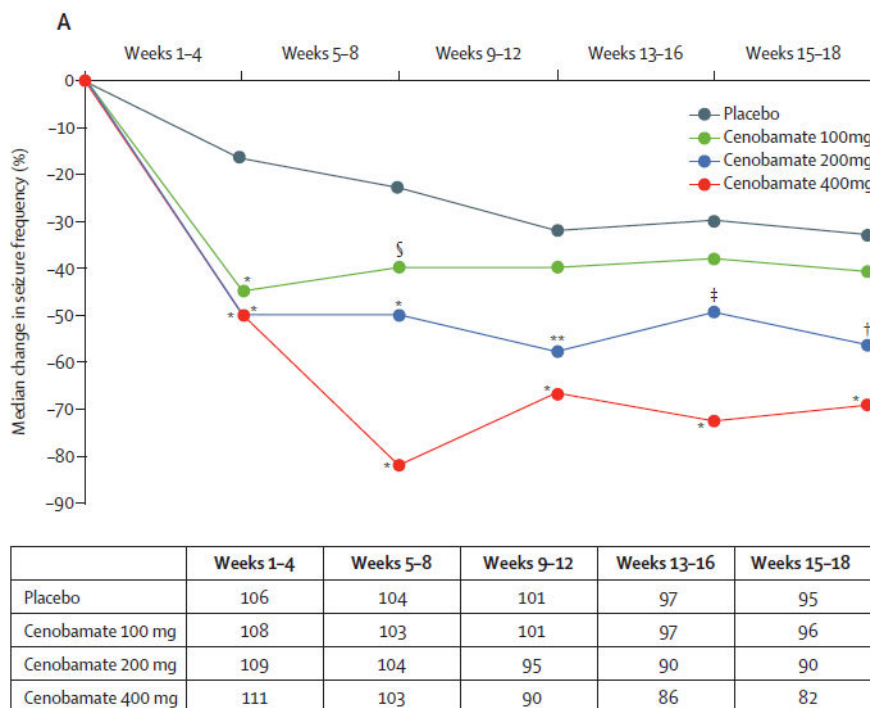
Badanie	Dawka CNB	OI [tyg.]	CNB		PLC		CNB vs PLC	
			N	% zmiana vs baseline (mediana [IQR])	N	% zmiana vs baseline (mediana [IQR])	MD [95% CI]	p
Częstość ogniskowych napadów padaczkowych / 28 dni: ogółem (FII)								
C013 [12]	200 mg/d	FII: 6	106	-45,0%	102	-15,9	-	<0,0001
C017 [13]	200 mg/d	FII: 12	98	-56,5 [-78,0; -25,0]	102	-27,0 [-51,0; -8,0]	-	<0,0001
	400 mg/d		95	-63,0 [-97,0; -28,0]		-	<0,0001	
Częstość ogniskowych napadów padaczkowych / 28 dni: napady motoryczne z zachowaną świadomością								
C013 [8]	200 mg/d	FI/FII: 12	30	-76,3 [bd]	26	-27,8 [bd]	-	0,0448
C017 [13]	200 mg/d	FII: 12	24	-62,0 [-74,5; -18,5]	17	11,0 [-21,0; 44,0]	-	0,0010
	400 mg/d	FII: 12	20	-69,0 [-89,0; -34,5]		-	0,0001	
Częstość ogniskowych napadów padaczkowych / 28 dni: napady z zaburzoną świadomością								
C013 [8]	200 mg/d	FI/FII: 12	87	-55,6 [bd]	89	-21,1 [bd]	-	0,0009
C017 [13]	200 mg/d	FII: 12	87	-55,0 [bd]	87	-29,0 [bd]	-	0,0003
	400 mg/d	FII: 12	86	-61,5 [bd]		-	<0,0001	
Częstość ogniskowych napadów padaczkowych / 28 dni: napady wtórnie uogólnione								
C013 [8]	200 mg/d	FI/FII: 12	38	-77,0 [bd]	37	-33,0 [bd]	-	0,0117
C017 [13]	200 mg/d	FII: 12	32	-92,0 [bd]	43	-33,0 [bd]	-	0,0003
	400 mg/d	FII: 12	36	-83,0 [bd]		-	0,0045	

FI – faza dostosowywania dawki CNB (w obu badaniach 6 tyg.); FII – faza utrzymania dawki (w badaniu Chung 2020 – 6 tyg., w badaniu Krauss 2020 – 12 tyg.)

a) 68 z 112 pacjentów przyjęło CNB w dawce docelowej 200 mg, 59 pacjentów ukończyło OI przyjmując CNB w dawce docelowej 200 mg.

Rysunek 5.

Mediana zmiany częstości napadów padaczkowych względem wartości wyjściowych dla porównania CNB vs PLC na podstawie badań RCT (C017, Krauss 2020 [13])



ANALIZA W PODGRUPACH

W ramach badania C017 przeprowadzono analizy w podgrupach wyodrębnionych w zależności od wyjściowych cech pacjentów, takich jak:

- liczba przyjmowanych LPP przed włączeniem do badania,
- wyjściowa częstość napadów padaczkowych,
- czas od diagnozy,
- rodzaj przyjmowanych LPP.

Wyniki analizy w podgrupach wskazują, że efekt terapeutyczny CNB był spójny niezależnie od analizowanej cechy pacjentów (Tabela 11).

Tabela 11.

Zmiana częstości napadów padaczkowych względem wartości wyjściowych dla porównania CNB vs PLC na podstawie badań RCT – analiza w podgrupach z badania Krauss 2020, C017 (Rosenfeld 2021 [19] oraz Brandt 2022 [20])

Populacja	Dawka CNB	OI [tyg.]	CNB		PLC		CNB vs PLC	
			N	% zmiana vs baseline (mediana [IQR])	N	% zmiana vs baseline (mediana [IQR])	MD [95% CI]	p
Częstość ogniskowych napadów padaczkowych / 28 dni: ogółem								
Liczba przyjmowanych LPP [19]	1	200 mg/d	22	-57,6 [bd]	15	-24,1 [bd]	-	bd
		400 mg/d	12	-86,0 [bd]			-	bd
	2	200 mg/d	37	-57,9 [bd]	41	-33,3 [bd]	-	bd

Populacja	Dawka CNB	OI [tyg.]	CNB		PLC		CNB vs PLC		
			N	% zmiana vs baseline (mediana [IQR])	N	% zmiana vs baseline (mediana [IQR])	MD [95% CI]	p	
>2 ^a	400 mg/d	12	36	-57,0 [bd]	46	-26,4 [bd]	-	bd	
	200 mg/d		39	-49,3 [bd]			-	bd	
	400 mg/d	47	-67,4 [bd]	-			bd		
	200 mg/d	44	-66,5 [bd]	-			bd		
Wyjściowa częstość napadów na 28 dni, mediana (zakres) [19]	400 mg/d	12	50	-60,7 [bd]	60	-33,4 [bd]	-	bd	
	200 mg/d	12	54	-48,2 [bd]	42	-19,9 [bd]	-	bd	
	400 mg/d		45	-70,7 [bd]			-	bd	
	200 mg/d	51	-57,1 [bd]	58			-26,5 [bd]	-	bd
400 mg/d	50	-56,8 [bd]	44	-30,9 [bd]			-	bd	
Czas od diagnozy [lata], mediana (zakres) [19]	200 mg/d	12	47	-50,0 [bd]	44	-30,9 [bd]	-	bd	
	400 mg/d		45	-81,4 [bd]			-	bd	
	200 mg/d	85	-52,2 [bd]	89			-23,7 [bd]	-	bd
	400 mg/d	93	-54,3 [bd]	-			bd		
Rodzaj przyjmowanych LPP [20]	200 mg/d	18	24	-62,4 [bd]	17	-28,0 [bd]	-	bd	
	400 mg/d		18	-89,0 [bd]			-	bd	
	200 mg/d	18	-89,0 [bd]	-			bd		
	400 mg/d	18	-89,0 [bd]	-			bd		

a) Jeden z pacjentów, w grupie otrzymującej CNB 400 mg/d, przyjmował przez pewien czas 4 LPP; b) SCB – leki blokujące kanały sodowe (ang. *sodium channel blockers*) do których należą: LTG, CBZ, OXC, LCM, ESL; c) nSCB – leki inne niż blokujące kanały sodowe (ang. *non-sodium channel blockers*) tj.: benzodiazepiny, leki prowadzące do zmiany stężenia GABA_A, LEV.

5.1.2. Odpowiedź na leczenie

W porównaniu z PLC terapia wspomagająca CNB prowadzi do uzyskania odpowiedzi na leczenie, definiowanej jako $\geq 50\%$ redukcja częstości napadów padaczkowych względem wartości wyjściowych, u istotnie statystycznie większego odsetka pacjentów. Metaanaliza wyników obu badań wskazuje, że w okresie kiedy pacjenci byli leczeni ustaloną dawką leku, co najmniej 50-procentową odpowiedź uzyskało 60,1% pacjentów leczonych CNB oraz 25,5% chorych leczonych PLC (Tabela 12).

Odsetek pacjentów z całkowitym ustąpieniem napadów padaczkowych, w okresie leczenia stabilną dawką leku u pacjentów z grupy CNB był znamienne wyższy niż w ramieniu PLC (20,4% vs 4,9%). Ponadto wykazano również istotne statystycznie różnice na korzyść CNB w odniesieniu do redukcji częstości napadów padaczkowych o $\geq 75\%$ i $\geq 90\%$ (Tabela 12; Rysunek 6).

Tabela 12.

Odpowiedź na leczenie, zdefiniowana jako procentowa redukcja napadów padaczkowych, dla porównania CNB vs PLC na podstawie badań RCT (populacja mITT)

Badanie	Dawka CNB	OI [tyg.]	CNB	PLC	CNB vs PLC		
			n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	NNT [95% CI]	p ^a / pTH ^b
$\geq 50\%$ redukcja napadów padaczkowych względem baseline: faza leczenia (FI + FII)							

Badanie	Dawka CNB	OI [tyg.]	CNB	PLC	CNB vs PLC		
			n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	NNT [95% CI]	p ^a / pTH ^b
C013 [8]	200 mg/d	12	57/113 (50,4)	24/108 (22,2)	3,56 [1,99; 6,39] ^d	4 [3; 7]	<0,0001
≥50% redukcja napadów padaczkowych względem baseline: faza utrzymania dawki (FII)							
C013 [8]	200 mg/d	6	bd	bd	-	-	-
C017 [13]	200 mg/d	12	55/98 (56,1)	26/102 (25,5)	3,74 [2,06; 6,80]	4 [3; 6]	<0,0001
	400 mg/d	12	61/95 (64,2)	26/102 (25,5)	5,24 [2,84; 9,67]	3 [2; 4]	<0,0001
Metaanaliza (200 mg/d i 400 mg/d)		12	116/193 (60,1)	26/102 (25,5)	4,40 [2,59; 7,48]	3 [3; 5]	-
Całkowite ustąpienie napadów padaczkowych: faza leczenia (FI + FII)							
Całkowite ustąpienie napadów padaczkowych: faza utrzymania dawki (FII)							
C013 [8]	200 mg/d	6	30/106 (28,3)	9/102 (8,8)	4,08 [1,83; 9,12] ^e	6 [4; 11]	0,0001
C017 [13]	200 mg/d	12	11/98 (11,2)	1/102 (1,0)	12,77 [1,62; 100,91]	10 [6; 27]	0,0022
Metaanaliza (200 mg/d)		6–12	41/204 (20,1)	10/204 (4,9)	5,09 [2,43; 10,67]	7 [5; 12]	p = 0,30 I ² = 5%
C017 [13]	400 mg/d	12	20/95 (21,1)	1/102 (1,0)	26,93 [3,54; 205,17]	5 [4; 9]	<0,0001
Metaanaliza (200 mg/d i 400 mg/d)		6–12	61/299 (20,4)	10/204 (4,9)	6,26 [3,00; 13,05]	6 [5; 9]	p = 0,13 I ² = 57%
Metaanaliza (200 mg/d i 400 mg/d)		12	31/193 (16,1)	1/102 (1,0)	19,33 [2,60; 143,78]	7 [5; 11]	-
≥75% redukcja napadów padaczkowych względem baseline: faza utrzymania dawki (FII)							
C013 [8]	200 mg/d	6	41/106 (38,7)	21/102 (20,6)	2,43 [1,31; 4,52] ^e	6 [4; 17]	0,0019
C017 [13]	200 mg/d	12	30/98 (30,6)	10/102 (9,8)	4,06 [1,86; 8,87]	5 [4; 10]	0,0003
Metaanaliza (200 mg/d)		6–12	71/204 (34,8)	31/204 (15,2)	2,99 [1,84; 4,84]	6 [4; 9]	p = 0,31 I ² = 1%
C017 [13]	400 mg/d	12	44/95 (46,3)	10/102 (9,8)	7,94 [3,69; 17,09]	3 [3; 5]	<0,0001
Metaanaliza (200 mg/d i 400 mg/d)		6–12	115/299 (38,5)	31/204 (15,2)	3,66 [1,58; 8,50]	5 [3; 8]	p = 0,07 I ² = 69%
≥90% redukcja napadów padaczkowych względem baseline: faza utrzymania dawki (FII)							
C013 [8]	200 mg/d	6	36/106 (34,0)	9/102 (8,8)	5,31 [2,40; 11,75] ^f	4 [3; 7]	<0,0001

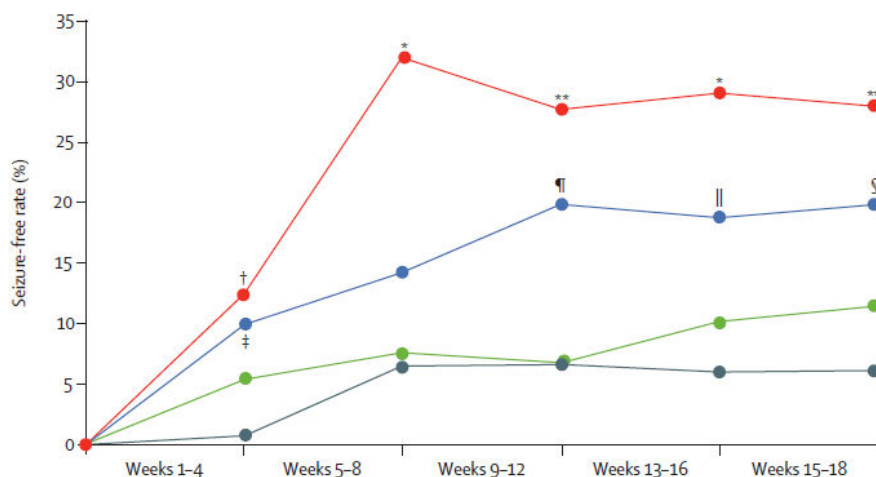
Badanie	Dawka CNB	OI [tyg.]	CNB	PLC	CNB vs PLC		
			n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	NNT [95% CI]	p ^a / pTH ^b
C017 [13]	200 mg/d	12	17/98 (17,3)	3/102 (2,9)	6,93 [1,96; 24,47]	7 [5; 17]	0,0007
Metaanaliza (200 mg/d)	6–12		53/204 (26,0)	12/204 (5,9)	5,78 [2,95; 11,30]	6 [4; 8]	p = 0,73 I ² = 0%
C017 [13]	400 mg/d	12	27/95 (28,4)	3/102 (2,9)	13,10 [3,82; 44,92]	4 [3; 7]	<0,0001
Metaanaliza (200 mg/d i 400 mg/d)	6–12		80/299 (26,8)	12/204 (5,9)	6,79 [3,50; 13,16]	5 [4; 7]	p = 0,40 I ² = 0%

FI – faza dostosowywania dawki CNB (w obu badaniach 6 tyg.); FII – faza utrzymania dawki (w badaniu Chung 2020 – 6 tyg., w badaniu Krauss 2020 – 12 tyg.)

a) Wartości raportowane przez autorów badania; b) W przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności; c) Wartość OR raportowana przez autorów badania: 5,35 [2,27; 12,64]; d) Wartość OR raportowana przez autorów badania: 3,94 [2,14; 7,24]; e) Wartość OR raportowana przez autorów badania: 2,88 [1,48; 5,62]; f) Wartość OR raportowana przez autorów badania: 6,30 [2,74; 14,47]; g) Dane poufne.

Rysunek 6.

Odsetek pacjentów z brakiem napadów padaczkowych dla porównania CNB vs PLC na podstawie badań RCT (C017, Krauss 2020 [13])



	Weeks 1–4	Weeks 5–8	Weeks 9–12	Weeks 13–16	Weeks 15–18
Placebo	106	104	101	97	95
Cenobamate 100 mg	108	103	101	97	96
Cenobamate 200 mg	109	104	95	90	90
Cenobamate 400 mg	111	103	90	86	82

ANALIZA W PODGRUPACH

W ramach badania C017 przeprowadzono analizy w podgrupach wyodrębnionych w zależności od wyjściowych cech pacjentów, takich jak:

- pochodzenie europejskie,
- liczba przyjmowanych LPP wyjściowo,
- wyjściowa częstość napadów padaczkowych,
- czas od diagnozy,
- rodzaj przyjmowanych LPP.

Wyniki analizy w podgrupach wskazują, że efekt terapeutyczny CNB był spójny niezależnie od analizowanej cechy pacjentów (Tabela 13).

Tabela 13.

Odpowiedź na leczenie, zdefiniowana jako procentowa redukcja częstości napadów padaczkowych, dla porównania CNB vs PLC na podstawie badań RCT (Brandt 2020 [16], Rosenfeld 2021 [19], Brandt 2022 [20])

Populacja	Dawka CNB	OI [tyg.]	CNB		PLC		CNB vs PLC		
			n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	NNT/NNH/RD [95% CI]	p		
≥50% redukcja napadów padaczkowych względem baseline: faza utrzymania dawki (FII)									
Pochodzenie europejskie [16]	200 mg/d	12	31/60 (51,7)	18/58 (31,0)	2,38 [1,12; 5,04]	NNT = 5 [3; 31]	0,0262		
	400 mg/d		38/60 (63,3)		3,84 [1,79; 8,25]			NNT = 4 [3; 7]	0,0005
Liczba przyjmowanych LPP [19]	1	12	200 mg/d	13/22 (59,1)	3/15 (20,0)	5,78 [1,26; 26,53]	NNT = 3 [2; 10]	bd	
			400 mg/d	8/12 (66,7)		8,00 [1,40; 45,76]			NNT = 3 [2; 8]
	2	12	200 mg/d	23/37 (62,2)	12/41 (29,3)	3,97 [1,54; 10,22]	NNT = 4 [2; 9]	bd	
			400 mg/d	22/36 (61,1)		3,80 [1,47; 9,81]			NNT = 4 [2; 10]
	>2 ^c	12	200 mg/d	19/39 (48,7)	11/46 (23,9)	3,02 [1,20; 7,61]	NNT = 5 [3; 21]	bd	
			400 mg/d	31/47 (66,0)		6,16 [2,49; 15,27]			NNT = 3 [2; 5]
Wyjściowa częstość napadów na 28 dni, mediana (zakres) [19]	≤9,5	12	200 mg/d	30/44 (68,2)	19/60 (31,7)	4,62 [2,00; 10,66]	NNT = 3 [2; 6]	bd	
			400 mg/d	32/50 (64,0)		3,84 [1,74; 8,48]			NNT = 4 [2; 7]
	>9,5	12	200 mg/d	25/54 (46,3)	7/42 (16,7)	4,31 [1,63; 11,39]	NNT = 4 [3; 9]	bd	
			400 mg/d	29/45 (64,4)		9,06 [3,28; 25,02]			NNT = 3 [2; 4]
	Czas od diagnozy [lata], mediana (zakres) [19]	≤23	12	200 mg/d	31/51 (60,8)	14/58 (24,1)	4,87 [2,14; 11,10]	NNT = 3 [2; 6]	bd
				400 mg/d	30/50 (60,0)		4,71 [2,06; 10,77]		
>23		12	200 mg/d	24/47 (51,1)	12/44 (27,3)	2,78 [1,16; 6,68]	NNT = 5 [3; 23]	bd	
			400 mg/d	31/45 (68,9)		5,90 [2,36; 14,75]			NNT = 3 [2; 5]
Rodzaj przyjmowanych LPP [20]	SCB ^b	12	200 mg/d	38/75 (50,7)	23/86 (26,7)	2,81 [1,46; 5,43]	NNT = 5 [3; 11]	<0,05	
			400 mg/d	51/80 (63,8)		4,82 [2,49; 9,32]			NNT = 3 [2; 5]
	nSCB ^c	12	200 mg/d	17/23 (73,9)	3/16 (18,8)	12,28 [2,57; 58,59]	NNT = 2 [2; 4]	<0,05	
			400 mg/d	10/15 (66,7)		8,67 [1,66; 45,21]			NNT = 3 [2; 6]

Populacja	Dawka CNB	OI [tyg.]	CNB	PLC	CNB vs PLC		p	
			n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	NNT/NNH/RD [95% CI]		
Całkowite ustąpienie napadów padaczkowych: faza utrzymania dawki (FII)								
Pochodzenie europejskie [16]	200 mg/d	12	9/60 (15,0)	1/58 (1,7%)	10,06 [1,23; 82,16]	NNT = 8 [5; 28]	0,0167	
	400 mg/d		15/60 (25,0)		19,00 [2,42; 149,32]	NNT = 5 [3; 9]	0,0002	
Liczba przyjmowanych LPP [19]	1	12	3/22 (13,6)	0/15 (0,0)	5,56 [0,27; 116,01]	RD = 0,14 [-0,04; 0,32]	bd	
			400 mg/d		3/12 (25,0)	11,42 [0,53; 246,34]	RD = 0,25 [-0,03; 0,53]	bd
	2	12	5/37 (13,5)	0/41 (0,0)	14,05 [0,75; 263,38]	NNT = 8 [4; 65]	bd	
			400 mg/d		8/36 (22,2)	24,75 [1,37; 446,19]	NNT = 5 [3; 13]	bd
	>2 ^a	12	3/39 (7,7)	1/46 (2,2)	3,75 [0,37; 37,60]	RD = 0,06 [-0,04; 0,15]	bd	
			400 mg/d		9/47 (19,1)	10,66 [1,29; 87,96]	NNT = 6 [4; 21]	bd
Wyjściowa częstość napadów na 28 dni, mediana (zakres) [19]	≤9,5	12	10/44 (22,7)	1/60 (1,7)	17,35 [2,13; 141,49]	NNT = 5 [3; 13]	bd	
			400 mg/d		12/50 (24,0)	18,63 [2,33; 149,19]	NNT = 5 [3; 10]	bd
	>9,5	12	1/54 (1,9)	0/42 (0,0)	2,38 [0,09; 60,00]	RD = 0,02 [-0,04; 0,07]	bd	
			400 mg/d		8/45 (17,8)	19,27 [1,08; 345,21]	NNT = 6 [4; 18]	bd
	Rodzaj przyjmowanych LPP [20]	SCB ^b	12	7/75 (9,3)	1/86 (1,2)	8,75 [1,05; 72,85]	NNT = 13 [7; 83]	<0,05
				400 mg/d		14/80 (17,5)	18,03 [2,31; 140,63]	NNT = 7 [5; 13]
nSCB ^c		12	4/23 (17,4)	0/16 (0,0)	7,62 [0,38; 152,10]	RD = 0,17 [-0,01; 0,36]	bd	
			400 mg/d		6/15 (40,0)	22,58 [1,14; 446,82]	NNT = 3 [2; 8]	<0,05
≥75% redukcja napadów padaczkowych względem baseline: faza utrzymania dawki (FII)								
Pochodzenie europejskie [16]	200 mg/d	12	21/60 (35,0)	5/58 (8,6%)	5,71 [1,98; 16,46]	NNT = 4 [3; 9]	0,0007	
	400 mg/d		27/60 (45,0)		8,67 [3,04; 24,75]	NNT = 3 [2; 5]	<0,0001	

Populacja	Dawka CNB	OI [tyg.]	CNB		PLC		CNB vs PLC	
			n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	NNT/NNH/RD [95% CI]	p	
Liczba przyjmowanych LPP [19]	1	200 mg/d	8/22 (36,4)	1/15 (6,7)	8,00 [0,88; 72,70]	NNT = 4 [2; 17]	bd	
		400 mg/d	7/12 (58,3)		19,60 [1,91; 201,62]			NNT = 2 [2; 5]
	2	200 mg/d	10/37 (27,0)	3/41 (7,3)	4,69 [1,18; 18,67]	NNT = 6 [3; 31]	bd	
		400 mg/d	13/36 (36,1)		7,16 [1,84; 27,84]			NNT = 4 [3; 9]
	>2 ^a	200 mg/d	10/39 (25,6)	6/46 (13,0)	2,30 [0,75; 7,04]	RD = 0,13 [-0,04; 0,29]	bd	
		400 mg/d	23/47 (48,9)		6,39 [2,28; 17,92]	NNT = 3 [2; 6]		bd
Wyjściowa częstość napadów na 28 dni, mediana (zakres) [19]	≤9,5	200 mg/d	18/44 (40,9)	7/60 (11,7)	5,24 [1,95; 14,12]	NNT = 4 [3; 8]	bd	
		400 mg/d	22/50 (44,0)		5,95 [2,26; 15,63]			NNT = 4 [3; 7]
	>9,5	200 mg/d	10/54 (18,5)	3/42 (7,1)	2,95 [0,76; 11,52]	RD = 0,11 [-0,02; 0,24]	bd	
		400 mg/d	21/45 (46,7)		11,38 [3,06; 42,25]	NNT = 3 [2; 5]		bd
	Czas od diagnozy [lata], mediana (zakres) [19]	≤23	200 mg/d	12/51 (23,5)	4/58 (6,9)	4,15 [1,25; 13,85]	NNT = 7 [4; 31]	bd
			400 mg/d	18/50 (36,0)		7,59 [2,36; 24,43]		
>23		200 mg/d	16/47 (34,0)	6/44 (13,6)	3,27 [1,14; 9,35]	NNT = 5 [3; 29]	bd	
		400 mg/d	25/45 (55,6)		7,92 [2,79; 22,46]			NNT = 3 [2; 5]
Rodzaj przyjmowanych LPP [20]	SCB ^b	200 mg/d	17/75 (22,7)	9/86 (10,5)	2,51 [1,04; 6,03]	NNT = 9 [5; 138]	bd	
		400 mg/d	34/80 (42,5)		6,32 [2,78; 14,37]			NNT = 4 [3; 6]
	nSCB ^c	200 mg/d	11/23 (47,8)	1/16 (6,3)	13,75 [1,55; 122,04]	NNT = 3 [2; 6]	<0,05	
		400 mg/d	9/15 (60,0)		22,50 [2,32; 218,35]			NNT = 2 [2; 4]
≥90% redukcja napadów padaczkowych względem baseline: faza utrzymania dawki (FII)								
Pochodzenie europejskie [16]	12	200 mg/d	14/60 (23,3)	2/58 (3,4)	8,52 [1,84; 39,44]	NNT = 6 [4; 13]	0,0022	
		400 mg/d	19/60 (31,7)		12,98 [2,86; 58,84]			NNT = 4 [3; 7]
Liczba przyjmowanych LPP [19]	1	200 mg/d	4/22 (18,2)	1/15 (6,7)	3,11 [0,31; 31,03]	RD = 0,12 [-0,09; 0,32]	bd	
		400 mg/d	4/12 (33,3)		7,00 [0,66; 73,93]	RD = 0,27 [-0,03; 0,56]		bd
	2	200 mg/d	8/37 (21,6)	0/41 (0,0)	23,92 [1,33; 430,73]	NNT = 5 [3; 14]	bd	
		400 mg/d						

Populacja	Dawka CNB	OI [tyg.]	CNB	PLC	CNB vs PLC		p
			n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	NNT/NNH/RD [95% CI]	
>2 ^a	400 mg/d	12	9/36 (25,0)	2/46 (4,3)	28,67 [1,60; 513,02]	NNT = 4 [3; 10]	bd
	200 mg/d		5/39 (12,8)		3,24 [0,59; 17,71]	RD = 0,08 [-0,04; 0,21]	bd
	400 mg/d		14/47 (29,8)		9,33 [1,98; 43,92]	NNT = 4 [3; 10]	bd
Wyściowa częstość napadów na 28 dni, mediana (zakres) [19]	200 mg/d	12	14/44 (31,8)	3/60 (5,0)	8,87 [2,36; 33,29]	NNT = 4 [3; 9]	bd
	400 mg/d		14/50 (28,0)		7,39 [1,98; 27,52]	NNT = 5 [3; 11]	bd
	200 mg/d	12	3/54 (5,6)	0/42 (0,0)	5,78 [0,29; 114,98]	RD = 0,06 [-0,02; 0,13]	bd
	400 mg/d		13/45 (28,9)		35,31 [2,02; 616,14]	NNT = 4 [3; 7]	bd
Czas od diagnozy [lata], mediana (zakres) [19]	200 mg/d	12	7/51 (13,7)	1/58 (1,7)	9,07 [1,08; 76,45]	NNT = 9 [5; 51]	bd
	400 mg/d		12/50 (24,0)		18,00 [2,25; 144,21]	NNT = 5 [3; 11]	bd
	200 mg/d	12	10/47 (21,3)	2/44 (4,5)	5,68 [1,17; 27,59]	NNT = 6 [4; 29]	bd
	400 mg/d		15/45 (33,3)		10,50 [2,23; 49,37]	NNT = 4 [3; 8]	bd
Rodzaj przyjmowanych LPP [20]	200 mg/d	12	11/75 (14,7)	2/86 (2,3)	7,22 [1,55; 33,72]	NNT = 9 [5; 27]	<0,05
	400 mg/d		20/80 (25,0)		14,00 [3,15; 62,17]	NNT = 5 [4; 8]	<0,001
	200 mg/d	12	6/23 (26,1)	1/16 (6,3)	5,29 [0,57; 49,13]	RD = 0,20 [-0,02; 0,41]	bd
	400 mg/d		7/15 (46,7)		13,13 [1,36; 126,31]	NNT = 3 [2; 8]	<0,05

a) Jeden z pacjentów, w grupie otrzymującej CNB 400 mg/d, przyjmował przez pewien czas 4 LPP; b) SCB – leki blokujące kanały sodowe (ang. *sodium channel blockers*) do których należą: LTG, CBZ, OXC, LCM, ESL; c) nSCB – leki inne niż blokujące kanały sodowe (ang. *non-sodium channel blockers*) tj.: benzodiazepiny, leki prowadzące do zmiany stężenia GABA_A, LEV.

5.1.3. Jakość życia

W publikacji Elizabeth 2021 [25] przedstawiono wyniki dodatkowej analizy przeprowadzonej w jednym ośrodku w Stanach Zjednoczonych u pacjentów uczestniczących w projekcie badawczym dla CNB (badania C017 / C017 OLE, C013 / C013 OLE, C021). Analizę przeprowadzono dla 37 pacjentów, którzy zakończyli udział w w/w badaniach. Mediana czasu ekspozycji na CNB wynosiła 5,6 roku. Pacjenci zostali poproszeni o wypełnienie kwestionariusza oceny jakości życia QOLIE-31 oraz

dotychczasowych ankiet dotyczących m.in. niezależności jazdy samochodem, jakości zatrudnienia, odpowiedzialności w pracy, niezależności w życiu codziennym oraz nagłych wizyt lekarskich związanych z napadami padaczkowymi. Średni wynik ogólny oceny jakości życia wg kwestionariusza QOLIE-31 wyniósł 67 pkt (SD = 19), najwyższy wynik uzyskano w odniesieniu do samopoczucia emocjonalnego, najniższy dla energii-zmęczenia (Tabela 15). Wynik dotyczący jakości życia był istotnie statystycznie wyższy wśród pacjentów, którzy uzyskali $\geq 90\%$ odpowiedź na leczenie ($p < 0,001$) w porównaniu z wynikiem uzyskanym w grupie z odpowiedzią $< 50\%$. W odniesieniu do wyników pozostałych ankiet dla większości kategorii nie zaobserwowano istotnych różnic w stosunku do okresu sprzed leczenia CNB. Do kategorii, w których zaobserwowano największą poprawę należały: odpowiedzialność w pracy (poprawę raportowało 41% pacjentów) oraz niezależność w życiu codziennym (poprawę raportowało 24% pacjentów). Dodatkowo 56% opiekunów pacjentów z poważnymi niepełnosprawnościami raportowało poprawę w różnych dziedzinach wsparcia społecznego i osobistego, w szczególności w zakresie zmniejszenia niepokoju i strachu przed możliwymi napadami oraz zwiększenia czasu poświęcanego na wykonywanie zadań takich jak np. zakupy.

Tabela 14.
Jakość życia oceniana dla porównania CNB vs PLC na podstawie badań RCT

Badanie	Dawka CNB	OI [tyg.]	CNB	PLC	CNB vs PLC		
			n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	p
Jakość życia (QOLIE-31) – odsetek pacjentów z minimalną istotną klinicznie zmianą^{a,b}							

a) Minimalna istotna klinicznie zmiana została określona w badaniu, jako zmiana o $\geq 11,8$ punktów względem wartości wyjściowych dla ogólnego ważonego wyniku QOLIE-13; b) W badaniu kwestionariusz jakości życia wypełniane były wyłącznie przez pacjentów anglojęzycznych w ośrodkach w USA, Wielkiej Brytanii i Australii; c) Dane poufne

Tabela 15.
Jakość życia oceniana w ramach dodatkowej analizy pacjentów uczestniczących w projekcie badawczym dla CNB (Elizebath 2021 [25])

Kategoria	Wynik [średnia (SD)]
Wynik ogólny	67 (19)
Obawa przed napadami	74 (24)
Ogólna jakość życia	69 (18)
Samopoczucie emocjonalne	78 (17)
Energia-zmęczenie	47 (26)
Funkcje poznawcze	66 (28)
Efekt leczenia	67 (26)
Funkcje socjalne	66 (27)

Kategoria	Wynik [średnia (SD)]	
Wynik ogólny QOLIE-31 w zależności od uzyskanej odpowiedzi na leczenie		
Uzyskana odpowiedź na leczenie względem wartości wyjściowej	<50%	60 (20)
	≥50%	71 (18)
	≥75%	78 (17)
	≥90%	83 (14) ^a
	100%	87 (11) ^a

a) Wynik istotny statystycznie ($p < 0,001$) dla porównania z wynikiem uzyskanym w grupie z odpowiedzią <50%

5.1.4. Profil bezpieczeństwa

Wyniki analizy bezpieczeństwa wskazują, że terapia wspomagająca CNB w porównaniu z PLC prowadzi do zwiększenia szansy wystąpienia dowolnego zdarzenia niepożądanego, w tym zdarzenia związanego z terapią lub zdarzenia prowadzącego do przerwania leczenia. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy CNB a PLC w odniesieniu do ryzyka ciężkich zdarzeń niepożądanych (██████████).

Analiza szczegółowych zdarzeń niepożądanych wskazuje, że CNB w porównaniu z PLC prowadzi do istotnego statystycznie zwiększenia szansy wystąpienia senności, zmęczenia, zawrotów głowy, zaburzeń równowagi, podwójnego widzenia oraz nudności (██████████).

██████████							
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████							
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████							
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

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

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

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

FI – faza dostosowywania dawki CNB (w obu badaniach 6 tyg.); FII – faza utrzymania dawki (w badaniu Chung 2020 – 6 tyg., w badaniu Krauss 2020 – 12 tyg.)

a) W treści publikacji podano również informację o 23 pacjentach, którzy przegrali uczestnictwo w badaniu z powodu AE; b) Dane poufne; c) Myśli samobójcze; d) Określone jako depresja

5.2. Wyniki długoterminowej obserwacji pacjentów leczonych CNB

5.2.1. Skuteczność

Wyniki długoterminowej oceny skuteczności CNB pochodziły z dwóch jednoramiennych niezależnych badań eksperymentalnych – C017 OLE oraz C021 (podgrupa pacjentów z ośrodków ze Stanów Zjednoczonych).

ZMIANA CZĘSTOŚCI NAPADÓW PADACZKOWYCH

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Dodatkowo przeprowadzono analizę *post hoc*, w ramach której oceniano skuteczność CNB w podziale na podgrupy pacjentów leczonych wyjściowo LEV, LTG i LCM. Uzyskane wyniki dotyczące procentowej redukcji mediany częstości napadów padaczkowych były podobne we wszystkich podgrupach niezależnie od przyjmowanych LPP (Tabela 18).

Tabela 17.
Wyniki skuteczności raportowane w badaniach długoterminowych dla CNB

Badanie	Czas ekspozycji na CNB [mediana]	Populacja	N	% zmiana vs <i>baseline</i> [mediana [IQR]]
Częstość ogniskowych napadów padaczkowych / 28 dni: ogółem				

a) Dawka docelowa CNB w badaniu C017 OLE wynosiła 300 mg/d (max 400 mg/d)

Tabela 18.
Wyniki skuteczności CNB raportowane w długoterminowym badaniu C017 OLE – analiza w podgrupach w zależności od rodzaju LPP przyjmowanego na początku badania

Badanie	Populacja	OI: 6 mies.		OI: 42–48 mies.		
		N	% zmiana vs <i>baseline</i> [mediana]	N	% zmiana vs <i>baseline</i> [mediana]	
Częstość ogniskowych napadów padaczkowych / 28 dni: ogółem						
	Łącznie	354	-65,4	213	-76,1	
C017 OLE Ferrari 2021 [17]	Jednoczesne przyjmowanie:	LEV	156	-65,4	100	-75,5
		LTG	119	-59,0	66	-72,0
		LCM	61	-61,0	38	72,5

W analizie *post hoc* do badania C021 u pacjentów leczonych CNB przez okres 30,2 mies. (mediana) również nastąpiła znaczna redukcja częstości ogniskowych napadów padaczkowych, wynosząca -75,9% dla napadów ogniskowych z zaburzoną świadomością oraz -89,5% dla napadów ogniskowych wtórnie uogólnionych (Tabela 19).

Tabela 19.
Wyniki skuteczności CNB raportowane w długoterminowym badaniu C021, analiza *post hoc* (populacja Stanów Zjednoczonych)

Badanie	Docelowa dawka CNB	Czas ekspozycji na CNB [mediana]	N	% zmiana vs <i>baseline</i> [mediana]
Częstość ogniskowych napadów padaczkowych / 28 dni: napady motoryczne z zachowaną świadomością				
C021 Sperling 2021 [22]	200 mg/d (max 400 mg/d)	30,2 ^a	27	-83,3
Częstość ogniskowych napadów padaczkowych / 28 dni: napady z zaburzoną świadomością				
C021 Sperling 2021 [22]	200 mg/d (max 400 mg/d)	30,2 ^a	224	-75,9
Częstość ogniskowych napadów padaczkowych / 28 dni: napady wtórnie uogólnione				
C021 Sperling 2021 [22]	200 mg/d (max 400 mg/d)	30,2 ^a	56	-89,5

a) Mediana fazy utrzymania dawki docelowej wynosiła 29,5 mies.

ODPOWIEDŹ NA LECZENIE

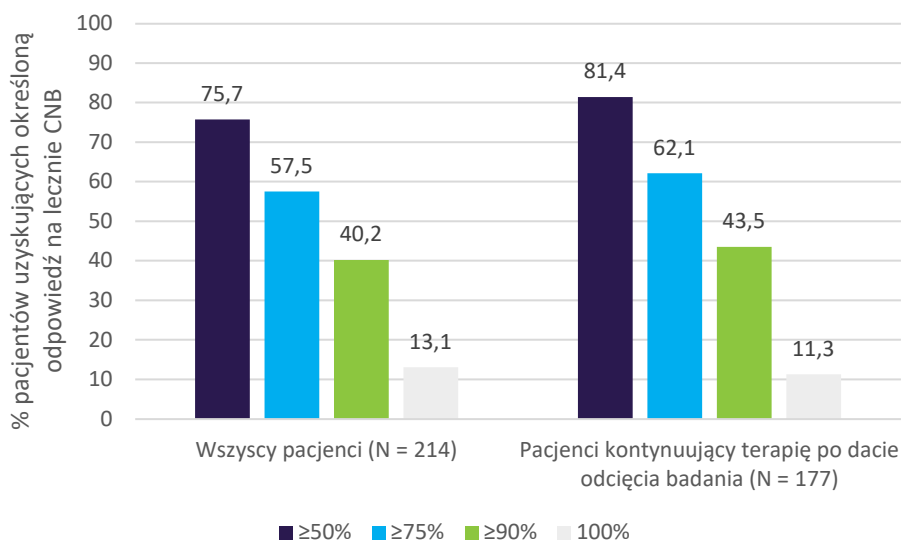
W badaniu C017 OLE odsetek pacjentów całkowicie wolnych od napadów padaczkowych wynosił 20,2% po 25–30 mies. leczenia oraz 23% po 42–48 miesiącach (Tabela 20).

Tabela 20.
Wyniki skuteczności CNB raportowane w długoterminowym badaniu C017 OLE, całkowite ustąpienie napadów padaczkowych

Badanie	Populacja	Brak napadów padaczkowych [n/N (%)]	
		OI: 25–30 mies.	OI: 42–48 mies.
	Łącznie	45/223 (20,2)	49/213 (23,0)
C017 OLE			
Ferrari 2021	LEV	bd	20/100 (20,0)
[17]	Jednoczesne przyjmowanie:		
Klein 2020 [14]		LTG	13/66 (19,7)
		LCM	5/38 (13,2)

W badaniu C021, w fazie utrzymania dawki CNB wynoszącej 29,5 mies. (mediana), odpowiedź na leczenie, zdefiniowaną jako co najmniej 50-procentowa redukcja częstości napadów padaczkowych, uzyskało blisko 76% pacjentów, u 40,2% nastąpiła co najmniej 90-procentowa redukcja napadów, a 13% było całkowicie wolnych od napadów padaczkowych w całym okresie leczenia (Wykres 1). Całkowite uwolnienie od napadów padaczkowych przez okres co najmniej 12 miesięcy uzyskało 36% pacjentów. W grupie pacjentów, którzy pozostali na terapii CNB po dacie odcięcia badania, 47% nie doświadczyło napadów padaczkowych przez ≥ 12 miesięcy (Wykres 3). Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie był podobny niezależnie od rodzaju LPP przyjmowanych wyjściowo (Wykres 4).

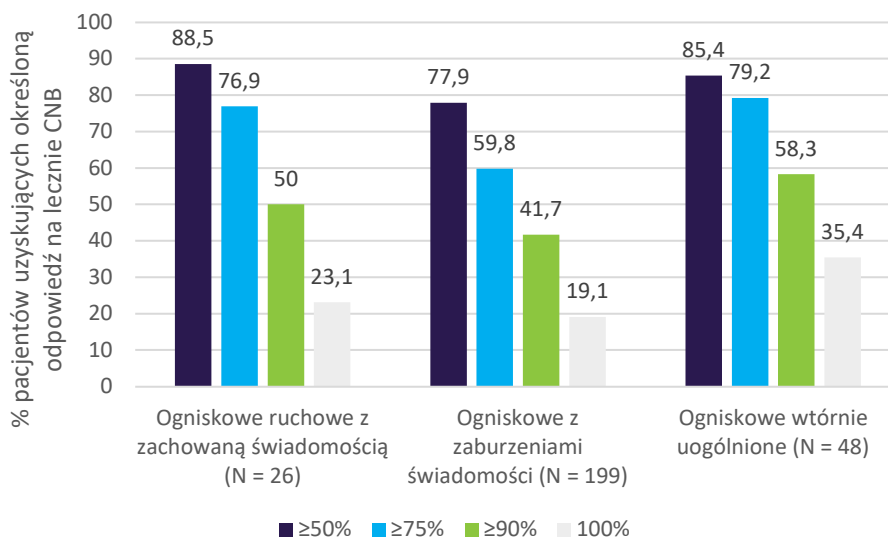
Wykres 1.
Odpowiedź na leczenie w badaniu C021, analiza *post hoc* (populacja Stanów Zjednoczonych, Sperling 2021 [22])



Mediana ekspozycji na CNB w fazie utrzymania docelowej dawki: 29,5 mies.

Wykres 2.

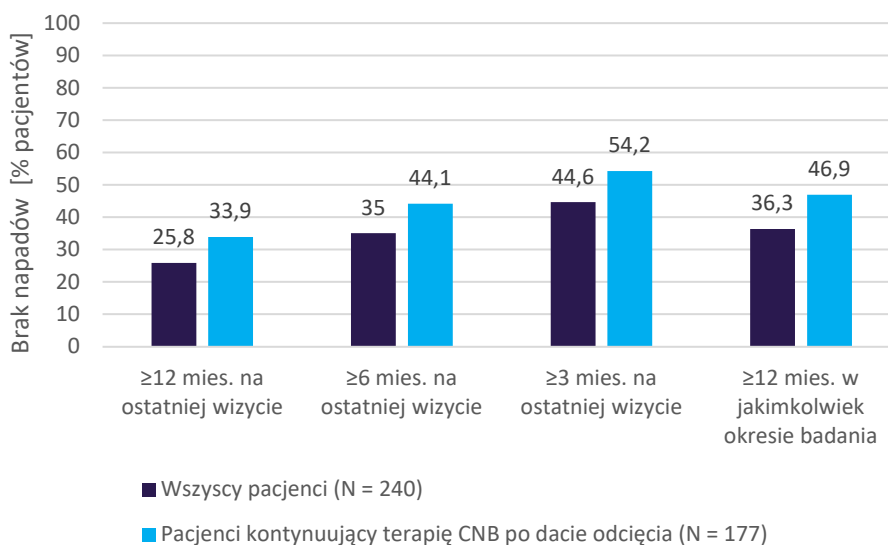
Odpowiedź na leczenie w badaniu C021 z uwzględnieniem rodzaju napadu padaczkowego, analiza *post hoc* (populacja Stanów Zjednoczonych, Sperling 2021 [22])



Mediana ekspozycji na CNB w fazie utrzymania docelowej dawki: 29,5 mies.

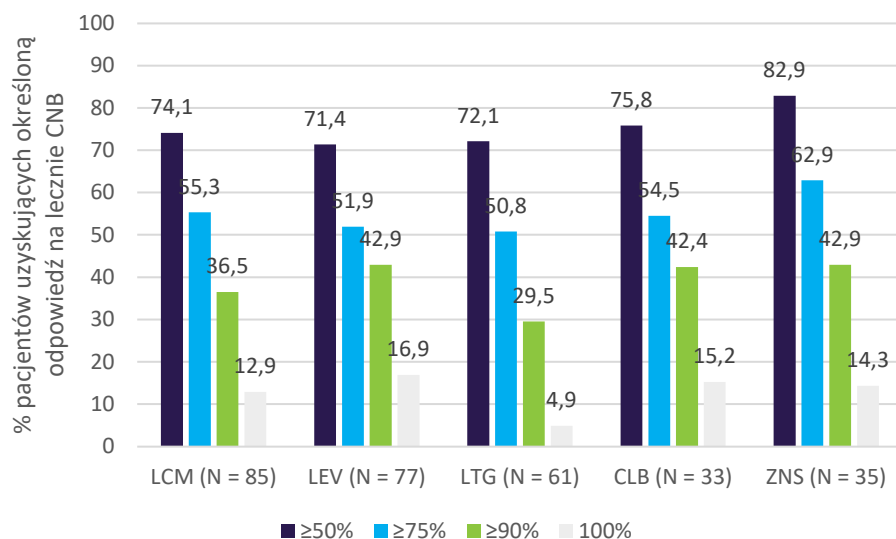
Wykres 3.

Odsetek pacjentów z całkowitym ustąpieniem napadów padaczkowych, analiza *post hoc* (populacja Stanów Zjednoczonych, Sperling 2021 [22])



Wykres 4.

Odpowiedź na leczenie w badaniu C021 z uwzględnieniem rodzaju LPP stosowanych wyjściowo, analiza *post hoc* (populacja Stanów Zjednoczonych, Rosenfeld 2021 [23])



5.2.2. Bezpieczeństwo

Długoterminowe dane dotyczące bezpieczeństwa terapii uzupełniającej CNB pochodzą z dwóch faz przedłużonych badań C017 i C013 oraz z jednoramiennego badania C021. Łącznie terapią CNB leczonych było 1844 pacjentów. Dane dotyczące najdłuższego okresu obserwacji poszczególnych badań pochodzą z analizy łącznej Sander 2021 przeprowadzonej wg stanu na czerwiec 2020 r. Mediana łącznego czasu ekspozycji na CNB we wszystkich badaniach wynosiła 34 mies. (zakres 0–114 mies.).

Dowolne zdarzenie niepożądane wystąpiło u 87,3%, u większości miało nasilenie łagodne do umiarkowanego. Zdarzenia o charakterze ciężkim raportowano u 13,6%, łącznie we wszystkich badaniach wystąpiło 13 zgonów, w tym 3 SUDEP, żaden nie został uznany za związany z przyjmowaną interwencją. Zdarzenia niepożądane były przyczyną przerwania terapii u blisko 11% chorych. Do najczęściej raportowanych AE należały senność, zawroty głowy, ból głowy i zmęczenie (Tabela 21).

Tabela 21.

Wyniki bezpieczeństwa raportowane w badaniach długoterminowych dla CNB

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

a) 6 pacjentów zmarło z powodu TEAE, większość zgonów nie zostało uznanych za związane z przyjmowanym lekiem, z wyjątkiem jednego przypadku SUDEP; b) U 3 pacjentów odnotowano myśli samobójcze, 1 pacjent dokonał próby samobójczej zakończony zgonem; c) Odnotowano 3 zgony (SUDEP, nagłe zatrzymanie krążenia oraz samobójstwo), żaden ze zgonów nie został uznany za związany z przyjmowanym lekiem; d) Jeden pacjent popełnił samobójstwo; e) Wystąpiły 4 zgony, 3 zostały uznane za niezwiązane z leczeniem, w przypadku 1 zgonu (SUDEP) nie można było wykluczyć związku z podawaną interwencją, aczkolwiek w opinii badacza był on odległy; f) Wystąpiło 13 zgonów, w tym 3 SUDEP, żaden zgon nie został uznany za związane z leczeniem

5.3. Wyniki porównania pośredniego

W niniejszym rozdziale przedstawiono wynik porównania pośredniego CNB względem komparatorów przeprowadzonego metodą Buchera. Wyniki porównań bezpośrednich dla poszczególnych komparatorów względem PLC przedstawiono w Aneksie A.

5.3.1. Analiza skuteczności

PORÓWNIANIE CNB VS BRV

Wyniki porównania pośredniego wskazują na istotnie wyższą skuteczność terapii wspomagającej CNB w porównaniu z BRV w odniesieniu do redukcji częstości napadów padaczkowych. Istotne

statystycznie różnice na korzyść CNB stwierdzono w zakresie $\geq 50\%$ redukcji napadów padaczkowych względem wartości wyjściowych. Wyniki porównania były istotne statystycznie zarówno w zakresie parametrów względnych, jak i bezwzględnych (Tabela 22).

Ponadto, na podstawie parametrów bezwzględnych, stwierdzono również przewagę CNB nad BRV w odniesieniu do odsetka pacjentów doświadczających całkowitego ustąpienia napadów padaczkowych. Wyniki porównania w zakresie parametrów względnych nie przekroczyły progu istotności statystycznej (Tabela 22).

Tabela 22.
Wyniki porównania pośredniego CNB vs BRV w odniesieniu do skuteczności leczenia

		Względne				Absolutne	
Wzrost	Ciężar ciała	Wzrost		Ciężar ciała		Wzrost	Ciężar ciała
		Wzrost	Ciężar ciała	Wzrost	Ciężar ciała		
Skuteczność leczenia							
100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Skuteczność leczenia							
100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%

Kolorem zielonym oznaczono wynik istotny statystycznie na korzyść terapii CNB

Tabela 23.
Odsetki pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie w badaniach RCT oceniających CNB i BRV względem PLC

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

PORÓWNANIE CNB VS LCM

Wyniki porównania pośredniego wskazują na istotnie wyższą skuteczność terapii wspomagającej CNB w porównaniu z LCM w odniesieniu do redukcji częstości napadów padaczkowych. Istotne statystycznie różnice na korzyść CNB stwierdzono w zakresie $\geq 50\%$ redukcji napadów padaczkowych względem wartości wyjściowych. Wyniki porównania były istotne statystycznie zarówno w zakresie parametrów względnych, jak i bezwzględnych (Tabela 24).

Ponadto, na podstawie parametrów bezwzględnych, stwierdzono również przewagę CNB nad LCM w odniesieniu do całkowitego ustąpienia napadów padaczkowych. Wyniki porównania w zakresie parametrów względnych nie przekroczyły progu istotności statystycznej (Tabela 24).

Tabela 24.
Wyniki porównania pośredniego CNB vs LCM w odniesieniu do skuteczności leczenia

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

Kolorem zielonym oznaczono wynik istotny statystycznie **na korzyść terapii CNB**
 a) W badaniach dla LCM dostępne były wyniki wyłącznie dla FII (fazy utrzymania dawki)

Tabela 25.
Odsetki pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie w badaniach RCT oceniających CNB i LCM względem PLC

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

PORÓWNANIE CNB VS VGB

Na podstawie wyników porównania w zakresie parametrów bezwzględnych stwierdzono przewagę CNB nad VGB w odniesieniu do $\geq 50\%$ redukcji częstości napadów padaczkowych względem wartości wyjściowych (dla analizy podstawowej uwzględniającej wyniki uzyskane w fazie FII – utrzymania docelowej dawki interwencji). Wyniki porównania w zakresie parametrów względnych nie przekroczyły progu istotności statystycznej (Tabela 26).

Podobnie, na podstawie wyników porównania w zakresie parametrów bezwzględnych, stwierdzono przewagę CNB nad VGB w odniesieniu do całkowitego ustąpienia napadów padaczkowych. Wynik porównania parametrów względnych nie osiągnął progu istotności statystycznej (Tabela 26).

Tabela 26.
Wyniki porównania pośredniego CNB vs VGB w odniesieniu do skuteczności leczenia

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

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

Kolorem zielonym oznaczono wynik istotny statystycznie na korzyść terapii CNB

Tabela 27.
Odsetki pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie w badaniach RCT oceniających CNB i VGB względem PLC

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

PORÓWNANIE CNB VS TGB

Na podstawie wyników porównania w zakresie parametrów bezwzględnych stwierdzono przewagę CNB nad TGB w odniesieniu do $\geq 50\%$ redukcji częstości napadów padaczkowych względem wartości wyjściowych. Wyniki porównania w zakresie parametrów względnych nie przekroczyły progu istotności statystycznej (Tabela 28).

Porównanie pośrednie CNB vs TGB w odniesieniu do całkowitego ustąpienia napadów padaczkowych nie było możliwe ze względu na brak wyników odnoszących się do tego punktu końcowego w badaniach dla TGB.

Tabela 28.
Wyniki porównania pośredniego CNB vs TGB w odniesieniu do skuteczności leczenia

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

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

Kolorem zielonym oznaczono wynik istotny statystycznie na korzyść terapii CNB

Tabela 29.
Odsetki pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie w badaniach RCT oceniających CNB i TGB względem PLC

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

5.3.2. Analiza bezpieczeństwa

PORÓWNANIE CNB VS BRV

Wyniki porównania pośredniego CNB vs BRV wskazują na podobny ogólny profil bezpieczeństwa obu interwencji. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w zakresie szansy wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem, w tym również o charakterze ciężkim i związanych z leczeniem. Jedynie w przypadku zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania terapii wyniki porównania w zakresie parametrów bezwzględnych wskazuje na istotnie wyższe ryzyko wystąpienia tego punktu końcowego wśród pacjentów leczonych CNB w stosunku do BRV. Wyniki porównania w zakresie parametrów względnych nie były istotne statystycznie (Tabela 30).

W odniesieniu do częstości poszczególnych analizowanych zdarzeń niepożądanych nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy CNB i BRV. Jedynie dla porównania parametrów bezwzględnych stwierdzono istotną statystycznie różnicę na niekorzyść CNB w odniesieniu do senności, wynik porównania parametrów względnych nie był istotny statystycznie (Tabela 30).

Tabela 30.
Wyniki porównania pośredniego CNB vs BRV w odniesieniu do bezpieczeństwa terapii

Punkt końcowy	OI [tyg.]	Wynik porównania					
		CNB vs PLC		BRV vs PLC		CNB vs BRV	
		OR [95% CI]	RD [95% CI]	OR [95% CI]	RD [95% CI]	OR [95% CI]	RD [95% CI]
TEAE ogółem	7–18	1,97 [1,32; 2,93]	0,13 [0,05; 0,21]	1,32 [1,05; 1,67]	0,06 [0,01; 0,12]	1,49 [0,94; 2,37]	0,06 [-0,03; 0,16]
SAE ogółem	7–18	0,80 [0,34; 1,88]	-0,01 [-0,04; 0,03]	0,79 [0,44; 1,41]	-0,01 [-0,03; 0,01]	1,02 [0,36; 2,86]	-0,001 [-0,04; 0,04]
TEAE związane z leczeniem	7–18	2,60 [1,17; 5,77]	0,23 [0,05; 0,41]	1,46 [0,88; 2,41]	0,08 [-0,03; 0,19]	1,79 [0,70; 4,59]	0,15 [-0,06; 0,36]
TEAE prowadzące do przerwania terapii	7–18	3,28 [1,49; 7,23]	0,08 [0,03; 0,12]	1,82 [1,07; 3,10]	0,03 [0,01; 0,05]	1,80 [0,69; 4,66]	0,05 [0,003; 0,10] NNH = 20 [10; 357]
Senność	7–18	3,18 [1,91; 5,31]	0,16 [0,10; 0,22]	2,12 [1,46; 3,08]	0,07 [0,04; 0,10]	1,50 [0,80; 2,83]	0,09 [0,02; 0,16] NNH = 10 [6; 40]
Zmęczenie	7–18	2,43 [1,34; 4,39]	0,09 [0,04; 0,14]	2,53 [1,53; 4,19]	0,05 [0,03; 0,07]	0,96 [0,44; 2,08]	0,04 [-0,02; 0,10]
Zawroty głowy	7–18	1,85 [1,18; 2,92]	0,10 [0,03; 0,16]	1,99 [1,32; 3,01]	0,05 [0,02; 0,08]	0,93 [0,51; 1,72]	0,05 [-0,03; 0,12]
Ból głowy	7–18	1,37 [0,76; 2,46]	0,03 [-0,02; 0,08]	1,01 [0,70; 1,45]	0,001 [-0,03; 0,03]	1,35 [0,68; 2,69]	0,03 [-0,03; 0,09]

PORÓWNANIE CNB VS LCM

Wyniki porównania pośredniego CNB vs LCM wskazują na podobny ogólny profil bezpieczeństwa obu interwencji. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w zakresie ryzyka występowania zdarzeń niepożądanych ogółem, w tym również o charakterze ciężkim, związanych z leczeniem, jak również prowadzących do przerwania terapii (Tabela 31).

Wyniki porównania pośredniego CNB względem LCM wskazują na istotną statystycznie różnicę w odniesieniu do częstości raportowania zawrotów głowy na korzyść CNB. W odniesieniu do częstości pozostałych poszczególnych zdarzeń niepożądanych nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy CNB i LCM (Tabela 31).

Tabela 31.
Wyniki porównania pośredniego CNB vs LCM w odniesieniu do bezpieczeństwa terapii

Punkt końcowy	OI [tyg.]	Wynik porównania					
		CNB vs PLC		BRV vs PLC		CNB vs BRV	
		OR [95% CI]	RD [95% CI]	OR [95% CI]	RD [95% CI]	OR [95% CI]	RD [95% CI]
TEAE ogółem	7–18	1,97 [1,32; 2,93]	0,13 [0,05; 0,21]	1,32 [1,05; 1,67]	0,06 [0,01; 0,12]	1,49 [0,94; 2,37]	0,06 [-0,03; 0,16]
SAE ogółem	7–18	0,80 [0,34; 1,88]	-0,01 [-0,04; 0,03]	0,79 [0,44; 1,41]	-0,01 [-0,03; 0,01]	1,02 [0,36; 2,86]	-0,001 [-0,04; 0,04]
TEAE związane z leczeniem	7–18	2,60 [1,17; 5,77]	0,23 [0,05; 0,41]	1,46 [0,88; 2,41]	0,08 [-0,03; 0,19]	1,79 [0,70; 4,59]	0,15 [-0,06; 0,36]
TEAE prowadzące do przerwania terapii	7–18	3,28 [1,49; 7,23]	0,08 [0,03; 0,12]	1,82 [1,07; 3,10]	0,03 [0,01; 0,05]	1,80 [0,69; 4,66]	0,05 [0,003; 0,10] NNH = 20 [10; 357]
Senność	7–18	3,18 [1,91; 5,31]	0,16 [0,10; 0,22]	2,12 [1,46; 3,08]	0,07 [0,04; 0,10]	1,50 [0,80; 2,83]	0,09 [0,02; 0,16] NNH = 10 [6; 40]
Zmęczenie	7–18	2,43 [1,34; 4,39]	0,09 [0,04; 0,14]	2,53 [1,53; 4,19]	0,05 [0,03; 0,07]	0,96 [0,44; 2,08]	0,04 [-0,02; 0,10]
Zawroty głowy	7–18	1,85 [1,18; 2,92]	0,10 [0,03; 0,16]	1,99 [1,32; 3,01]	0,05 [0,02; 0,08]	0,93 [0,51; 1,72]	0,05 [-0,03; 0,12]
Ból głowy	7–18	1,37 [0,76; 2,46]	0,03 [-0,02; 0,08]	1,01 [0,70; 1,45]	0,001 [-0,03; 0,03]	1,35 [0,68; 2,69]	0,03 [-0,03; 0,09]

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

Kolorem zielonym oznaczono wynik istotny statystycznie na korzyść terapii CNB

PORÓWNANIE CNB VS VGB

Wyniki porównania pośredniego CNB vs VGB wskazują na podobny ogólny profil bezpieczeństwa obu interwencji. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w zakresie szansy występowania zdarzeń niepożądanych ogółem, w tym również o charakterze ciężkim, związanych z leczeniem, jak również prowadzących do przerwania terapii (Tabela 32).

W odniesieniu do częstości poszczególnych analizowanych zdarzeń niepożądanych również nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy CNB i VGB (Tabela 32).

Tabela 32.
Wyniki porównania pośredniego CNB vs VGB w odniesieniu do bezpieczeństwa terapii

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

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

PORÓWNANIE CNB VS TGB

Wyniki porównania pośredniego CNB vs TGB wskazują na podobny ogólny profil bezpieczeństwa obu interwencji. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w zakresie szansy występowania zdarzeń niepożądanych ogółem, w tym również o charakterze ciężkim i związanych z leczeniem, jak również prowadzących do przerwania terapii (Tabela 33).

Wyniki porównania pośredniego CNB względem TGB wskazują na istotną statystycznie różnicę w odniesieniu do częstości raportowania senności na niekorzyść terapii CNB. Z kolei analiza parametrów bezwzględnych wskazuje na istotnie statystycznie niższe ryzyko wystąpienia drżenia, obniżenia nastroju i zaburzeń koncentracji u pacjentów leczonych CNB.

Tabela 33.
Wyniki porównania pośredniego CNB vs TGB w odniesieniu do bezpieczeństwa terapii

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

		Cenobamat				Leczenie	
Leczenie	Cenobamat	100 mg		200 mg		Efektywność	
		100 mg	200 mg	100 mg	200 mg	100 mg	200 mg
1	1	1	1	1	1	1	1
1	1	1	1	1	1	1	1
1	1	1	1	1	1	1	1
1	1	1	1	1	1	1	1
1	1	1	1	1	1	1	1
1	1	1	1	1	1	1	1
1	1	1	1	1	1	1	1
1	1	1	1	1	1	1	1

5.4. Analiza efektywności i bezpieczeństwa CNB w rzeczywistej praktyce klinicznej

Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa stosowania CNB u pacjentów leczonych w trzech niezależnych ośrodkach w USA opisano w retrospektywnych badaniach Bodnya 2021 [6], Elliott 2022 [7] oraz Connor 2022 [28]. Oceniany lek w badaniu Bodnya 2021 podawano w dawkach 50, 100 i 200 mg/d³, w pracy Elliott 2022 w dawkach 200–400 mg/d, zakres dawkowania w badaniu Connor 2022 wyniósł 50–300 mg/d.

W badaniu Bodnya 2021 odpowiedź na leczenie ($\geq 50\%$ redukcja częstości napadów padaczkowych) uzyskało 81% pacjentów leczonych CNB 200 mg/d, a 33% chorych było wolnych od napadów padaczkowych. W pracy nie podano jednak informacji odnośnie do czasu ekspozycji na CNB. Profil bezpieczeństwa był zgodny ze znanym profilem obserwowanym w badaniach klinicznych. Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych w trakcie terapii CNB należały: senność, zawroty głowy, zaburzenia równowagi oraz zmęczenie (Tabela 34).

Z kolei w badaniu Elliott 2022, w okresie obserwacji wynoszącym średnio 10,6 miesięcy, odpowiedź na leczenie ($\geq 50\%$ redukcja częstości napadów padaczkowych) uzyskało 60% chorych, a u 16% chorych wystąpiła całkowita redukcja napadów padaczkowych (Tabela 34). Najczęściej obserwowanym zdarzeniem niepożądanym była senność. U 49% pacjentów w wyniku wprowadzenia terapii CNB możliwe było zmniejszenie liczby przyjmowanych leków towarzyszących o co najmniej 1 LPP, u 16% możliwe było wycofanie 2 LPP.

W badaniu Connor 2022 [28], uwzględniającym dorosłych pacjentów z niepełnosprawnością rozwojową, 48,2% chorych leczonych terapią skojarzoną CNB przez 6 mies. uzyskało całkowitą odpowiedź na leczenie (100% redukcję napadów padaczkowych), zaś co najmniej 50% redukcję częstości napadów padaczkowych obserwowano u większość (93%) leczonych chorych (Tabela 34, Rysunek 7). Pacjenci, przed włączeniem CNB do schematu leczenia, doświadczali średnio 20,9 ogniskowych napadów na miesiąc (mediana = 3). W wyniku dodania CNB do schematu leczenia nastąpiła znaczna redukcja średniej częstości napadów ogniskowych do 4,1 na miesiąc po 6 miesiącach terapii (mediana = 0,5) (Rysunek 8). Najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi były zawroty głowy (14,3% pacjentów). Większość AE można było zniwelować poprzez redukcję dawki równocześnie przyjmowanych LPP. W badaniu nie oceniano w formalny i systematyczny sposób jakości życia. Niemniej zapisy z dokumentacji medycznej wskazywały na zgłoszenie przez członków rodziny poprawy jakości w życiu codziennym u 5 chorych po rozpoczęciu leczenia CNB. Trzech pacjentów, u których nastąpiła redukcja napadów padaczkowych o 67–78%

³ W niniejszej analizie nie uwzględniano wyników grup, którym CNB podawano w dawkach 50 i 100 mg/d, gdyż nie spełniły kryteriów włączenia do przeglądu systematycznego

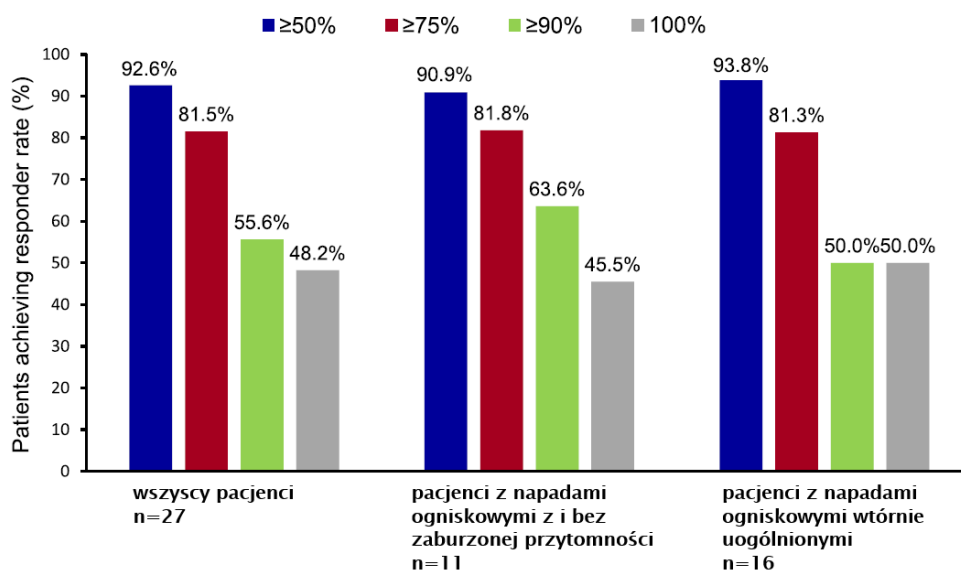
zostało opisanych jako bardziej czujnych i interaktywnych, zaś dwóch ze 100% redukcją napadów przestało używać kasku, było w ciągłym ruchu i rozpoczęli zajęcia konne.

Tabela 34.
Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa CNB na podstawie badań RWD

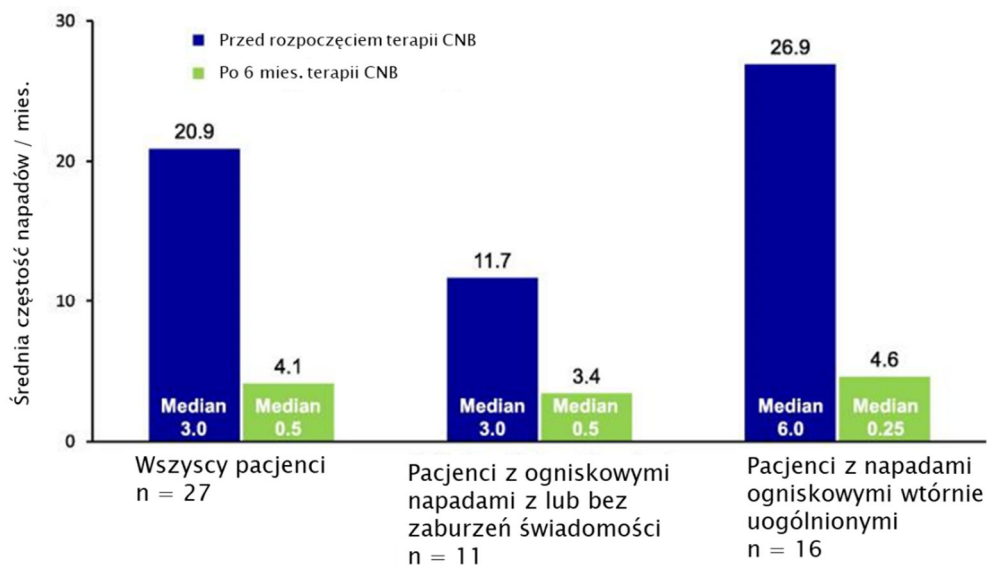
Punkt końcowy	Bodnya 2021 [27]	Elliott 2022 [26]	Connor 2022 [28]
	OI [średnia (zakres)]: bd	OI [średnia (zakres): 10,8 (2–15) mies.	OI: 6 mies.
Skuteczność			
≥50% redukcja napadów padaczkowych względem <i>baseline</i> , n/N (%)	81%	Wszyscy: 27/45 (60,0) Dorośli: 19/32 (59,4)	24/26 (92,3)
≥75% redukcja napadów padaczkowych względem <i>baseline</i> , n/N (%)	bd	bd	22/27 ^c (81,5)
≥90% redukcja napadów padaczkowych względem <i>baseline</i> , n/N (%)	bd	bd	15/27 ^c (55,6)
Całkowite ustąpienie napadów padaczkowych, n/N (%)	33%	Wszyscy: 7/45 (15,6) ^a Dorośli: bd	13/27 ^c (48,2)
Bezpieczeństwo			
TEAE ogółem, n/N (%)	bd	bd	9/28 (32)
TEAE prowadzące do przerwania terapii, n/N (%)	bd	0/45 (0,0)	2/28 (7)
Senność, n/N (%)	20/54 (37)	bd ^b	3/28 (11)
Zmęczenie, n/N (%)	13/54 (24)	bd	Bd
Zaburzenia równowagi, n/N (%)	14/54 (26)	bd	Bd
Zawroty głowy, n/N (%)	11/54 (20)	bd	4/28 (14)
Wysypka, n/N (%)	2/54 (4)	bd	Bd
Ataksja, n/N (%)	bd	bd	2/28 (7)

a) Średni *follow up*: 10,6 mies. (4–15 mies); b) senność była najczęściej raportowanym AE; c) wyniki jednego pacjenta, u którego występowały zarówno napady ogniskowe bez wtórnego uogólnienia, jak i z wtórnym uogólnieniem pokazano w zestawieniu dwukrotnie.

Rysunek 7.
Redukcja napadów padaczkowych raportowana w badaniu Connor 2022 [28]



Rysunek 8.
Średnia częstość napadów padaczkowych przed i po 6 mies. terapii skojarzonej CNB w badaniu Connor 2022 [28]



6. Poszerzona analiza bezpieczeństwa

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa poszukiwano ostrzeżeń i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania CNB opublikowanych na stronach internetowych:

- Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejskiej Agencji Leków (EMA),
- Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA),
- Brytyjskiej Agencji Regulacyjnej ds. Leków i Produktów Medycznych (MHRA);
- WHO *Uppsala Monitoring Centre* (*VigiBase*).

Na stronach internetowych URPL, EMA oraz MHRA nie odnaleziono żadnych komunikatów na temat bezpieczeństwa stosowania CNB. Zgodnie z informacją podaną na stronie EMA bezpieczeństwo produktu leczniczego Ontozry (CNB) znajduje się pod dodatkowym nadzorem – produkt oznaczony jest symbolem czarnego trójkąta [66].

W systemie zgłaszania zdarzeń niepożądanych FDA (FAERS), całkowita liczba przypadków zareportowanych AE, u pacjentów leczonych CNB, wyniosła 1700 w latach 2020–2021, z których 304 określono jako ciężkie. W bazie zareportowano ponadto 17 zgonów [67]. Należy jednak pamiętać, że pomimo, iż system FEARS pozwala na poszerzenie wiedzy na temat bezpieczeństwa leku, to związane są z nim liczne ograniczenia wynikające ze sposobu raportowania do bazy. Przede wszystkim zareportowane dane nie są weryfikowane pod kątem związku przyczynowego z danym lekiem, ponadto dane raportowane do systemu mogą być niepełne lub zdublikowane, a raportowane informacje nie podlegają medycznej weryfikacji. Na podstawie danych z raportu nie jest możliwe określenie częstości występowania danego zdarzenia.

Baza *VigiBase* (zarządzana przez WHO *Uppsala Monitoring Centre*) zawiera doniesienia, dotyczące wystąpienia AE związanych ze stosowaniem leków, z terytorium 149 państw członkowskich. Od czasu kiedy CNB został udostępniony dla pacjentów (rok 2020⁴) zareportowano łącznie 1683 rekordy, najczęściej raportowano zaburzenia układu nerwowego oraz zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (Tabela 35) [68].

⁴ W bazie widnieje także 1 zdarzenie z 2016 r.

Tabela 35.
Liczba zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu CNB raportowana w VigiBase (stan na 04.03.2022 r.)

Zdarzenie niepożądane	Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych danego typu
Data pierwszego zgłoszenia [rok]	2020 ^a
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	9
Zaburzenia serca	24
Zaburzenia słuchu i błędnika	27
Zaburzenia wzroku/oka	138
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	208
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	619
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	2
Zaburzenia układu immunologicznego	19
Infekcje i zakażenia pasożytnicze	43
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	510
Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych	76
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	54
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	82
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	2
Zaburzenia układu nerwowego	1063
Zaburzenia w okresie ciąży, porodu i okołoporodowe	4
Problemy z produktem	32
Zaburzenia psychiczne	350
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	26
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	15
Zaburzenia układu oddechowego	72
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	147
Okoliczności społeczne	14
Procedury chirurgiczne i medyczne	42
Zaburzenia naczyniowe	29

a) Jedno zgłoszenie w 2016 r.

7. Wyniki opracowań wtórnych

W wyniku przeszukania systematycznego baz informacji medycznej odnaleziono 8 opracowań wtórnych, których celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej z CNB w populacji dorosłych pacjentów z padaczką ogniskową. Wyniki opracowań wtórnych są zgodne z wynikami analizy klinicznej i wskazują na wysoką skuteczność CNB oraz dobry profil bezpieczeństwa terapii.

W tabeli poniżej zamieszczono charakterystykę odnalezionych opracowań wtórnych oraz najważniejsze wnioski autorów odnalezionych publikacji (Tabela 36). Szczegółową ocenę wiarygodności odnalezionych przeglądów systematycznych dokonano narzędziem AMSTAR II – wyniki oceny przedstawiono w Aneksie E.4.

Tabela 36
Charakterystyka i najważniejsze wnioski z włączonych przeglądów systematycznych

Akronim badania	Metodyka	Oceniane interwencje	N badań dla CNB / N pts	Punkty końcowe	Wyniki / wnioski
Buckley 2021 [56]	<p>Populacja docelowa: pacjenci z niedostatecznie kontrolowaną ogniskową padaczką</p> <p>Przeszukane bazy: PubMed (od stycznia 2000 do kwietnia 2020 r.), ClinicalTrials.gov</p> <p>Metodyka badań włączonych do przeglądu: RCT, badania obserwacyjne, przeglądy</p> <p>Analiza danych: jakościowa</p> <p>Ocena w skali AMSTAR: krytycznie niska</p>	CNB	<p>RCT: 2 / 658</p> <p>Faza przedłużona badań fazy II: 2 / 504</p> <p>Badanie fazy III: 1 / 1348</p>	<ul style="list-style-type: none"> • farmakokinetyka • skuteczność (procentowa zmiana mediany częstości ogniskowych napadów padaczkowych na 28 dni, odsetek pacjentów z $\geq 50\%$, $\geq 75\%$, $\geq 90\%$, 100% zmniejszeniem częstości napadów padaczkowych w okresie utrzymania dawki) • profil bezpieczeństwa 	<p>Zebrane w ramach przeglądu prace wskazywały na wyższą skuteczność CNB względem PLC w odniesieniu do zmniejszenia częstości napadów padaczkowych, zwiększenia odsetka osób z $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ i $\geq 90\%$ odpowiedzią na leczenie oraz całkowitego ustąpienia napadów padaczkowych. Na tle innych LPP, CNB wyróżniał się wyższym odsetkiem pacjentów z całkowitą odpowiedzią na leczenie. W odnalezionych otwartych badaniach przedłużonych wskaźniki odpowiedzi u pacjentów leczonych CNB były zbliżone do obserwowanych w badaniach klinicznych, potwierdzając tym samym długoterminową skuteczność ocenianego leku. CNB był stosunkowo dobrze tolerowany, z profilem bezpieczeństwa nie odbiegającym od innych LPP. Najwięcej AE związanych było z ośrodkowym układem nerwowym. Odnotowano pojedyncze przypadki DRESS oraz skrócenia odcinka QT na początku terapii CNB. Pod kątem tych dwóch AE, zalecono szczególną uważność podczas stopniowego zwiększania dawki CNB.</p>
Cutillo 2021 [57]	<p>Populacja docelowa: padaczka z napadami ogniskowymi z lub bez wtórnego uogólnienia, badania uwzględniające ≥ 10 pacjentów z napadami wtórnymi uogólnionymi</p> <p>Przeszukane bazy: PubMed, EMBASE, Google Scholar, CENTRAL</p> <p>Metodyka badań włączonych do przeglądu: RCT</p> <p>Analiza danych: jakościowa</p> <p>Ocena w skali AMSTAR: krytycznie niska</p>	<p>LPP zatwierdzone przez FDA w leczeniu padaczki po 1990 r. (BRV, CNB, eslikarbazepina, felbamat, gabapentyna, LCM, LTG, LEV, OXC, perampnel, rufinamid, TGB, TPM)</p>	2 / 220 ^a	<ul style="list-style-type: none"> • zmiana częstości wtórnie uogólnionych ogniskowych napadów padaczkowych • zmiana częstości ogniskowych napadów padaczkowych z zaburzeniami świadomości • odsetek pacjentów, u których nie wystąpiły wtórnie uogólnione ogniskowe napady padaczkowe 	<p>Przegląd ukierunkowany był na ocenę skuteczności LPP w redukcji częstości ogniskowych napadów wtórnymi uogólnionych, będących jednym z głównych czynników ryzyka SUDEP. W badaniach dla CNB (w dawkach 200–400 mg/d) redukcja częstości wtórnymi uogólnionych ogniskowych napadów padaczkowych wynosiła 44–59% względem PLC. W badaniach dla komparatorów różnica procentowej redukcji względem PLC wynosiła 11,6–57,4% dla BRV, 45,1–78,7% dla LCM i 21,8–61% dla TGB. Stwierdzono ograniczoną dostępność dowodów naukowych odnoszących się do skuteczności LPP w redukcji częstości wtórnymi uogólnionych ogniskowych napadów padaczkowych.</p>

Akronim badania	Metodyka	Oceniane interwencje	N badań dla CNB / N pts	Punkty końcowe	Wyniki / wnioski
Lattanzi 2020 [58]	<p>Populacja docelowa: dorośli pacjenci z niekontrolowaną padaczką ogniskową, mimo przyjmowania ≥ 1 LPP w stabilnej dawce</p> <p>Przeszukane bazy: MEDLINE, CENTRAL, ClinicalTrials.gov (do maja 2020 r.)</p> <p>Metodyka badań włączonych do przeglądu: RCT</p> <p>Analiza danych: jakościowa i ilościowa</p> <p>Ocena w skali AMSTAR: krytycznie niska</p>	CNB	2 / 659	<ul style="list-style-type: none"> odsetek pacjentów z $\geq 50\%$, $\geq 75\%$, $\geq 90\%$, 100% zmniejszeniem częstości napadów padaczkowych na miesiąc (w okresie utrzymania dawki względem baseline) utrata pacjentów z badania profil bezpieczeństwa 	<p>W oparciu o wyniki dwóch badań RCT stwierdzono, że CNB może stanowić skuteczną opcję w terapii skojarzonej dorosłych pacjentów w zakresie redukcji częstości ogniskowych napadów padaczkowych. Odsetek pacjentów z całkowitym ustąpieniem napadów padaczkowych był istotnie statystycznie wyższy w porównaniu z PLC (RR = 3,71 95%CI [1,93; 7,14]). Do najczęściej raportowanych AE podczas leczenia CNB należały senność, zawroty głowy, zmęczenie, zaburzenia równowagi oraz podwójne widzenia.</p>
Lattanzi 2022 [59]	<p>Populacja docelowa: dorośli pacjenci z niekontrolowaną padaczką ogniskową</p> <p>Przeszukane bazy: MEDLINE, CENTRAL, ClinicalTrials.gov (do czerwca 2021 r.)</p> <p>Metodyka badań włączonych do przeglądu: RCT</p> <p>Analiza danych: jakościowa i ilościowa</p> <p>Ocena w skali AMSTAR: krytycznie niska</p>	BRV, CNB, eslikarbazepina, LCM, perampanel	1 / 329	<ul style="list-style-type: none"> odsetek pacjentów z $\geq 50\%$ oraz ze 100% zmniejszeniem częstości napadów padaczkowych na miesiąc (w okresie utrzymania dawki względem <i>baseline</i>) TEAE ogółem oraz TEAE prowadzące do przerwania terapii 	<p>Wyniki przeprowadzonej metaanalizy sieciowej wskazują, że terapia wspomagająca CNB prowadzi do istotnie statystycznie wyższej odpowiedzi na leczenie ($\geq 50\%$ redukcja napadów padaczkowych) w porównaniu z terapią BRV (OR = 2,02 95%CI [1,11; 3,66]), esl karbazepiną (OR = 1,93 95%CI [1,07; 3,48]), LCM (OR = 1,86 95%CI [1,04; 3,32]) oraz perampanelem (OR = 2,07 95%CI [1,16; 3,70]). Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy CNB a komparatorami w odniesieniu do odsetka pacjentów z całkowitym ustąpieniem napadów padaczkowych. Na podstawie analizy SUCRA dla terapii CNB stwierdzono największe prawdopodobieństwo uzyskania korzyści terapeutycznych w odniesieniu do $\geq 50\%$ i 100% redukcji częstości napadów. Natomiast największe prawdopodobieństwo najlepszej tolerancji leczenia wskazano dla BRV i LCM.</p>

Akronim badania	Metodyka	Oceniane interwencje	N badań dla CNB / N pts	Punkty końcowe	Wyniki / wnioski
Mula 2021 [60]	<p>Populacja docelowa: dorośli pacjenci z padaczką ogniskową</p> <p>Przeszukane bazy: MEDLINE, CENTRAL (od 30. czerwca 2015 do 30. czerwca 2020 r.)</p> <p>Metodyka badań włączonych do przeglądu: RCT, badania obserwacyjne, przeglądy systematyczne</p> <p>Analiza danych: jakościowa</p> <p>Ocena w skali AMSTAR: krytycznie niska</p>	BRV, CNB, CBZ, eslikarbazepina, ewerolimus, gabapentyna, LCM, LEV, LTG, OXC, PHT, perampanel, TGB, TPM, VGB, kwas walproinowy, zonisamid	3 / 1998 ^b	<ul style="list-style-type: none"> • farmakokinetyka • odsetek pacjentów z $\geq 50\%$ zmniejszeniem częstości napadów padaczkowych • profil bezpieczeństwa 	<p>W odnalezionym przeglądzie uwzględniono CNB jako nowy lek w terapii skojarzonej padaczki ogniskowej u pacjentów dorosłych. Przytoczone wyniki z zakresu skuteczności CNB odnoszące się do redukcji częstości napadów padaczkowych uznano za obiecujące. Spośród obserwowanych AE zwrócono uwagę na zwiększone ryzyko DRESS przy przyjmowaniu CNB w badaniach początkowej fazy. Wolniejsze tempo dochodzenia do dawki docelowej w badaniach późniejszych faz przyczyniło się do zmniejszenia ryzyka DRESS. Do najczęściej raportowanych AE należały: senność, zwroty głowy i zmęczenie.</p>
Privitera 2021 [61]	<p>Populacja docelowa: dorośli pacjenci z niekontrolowaną padaczką ogniskową, mimo przyjmowania ≥ 1 LPP</p> <p>Przeszukane bazy: MEDLINE, CENTRAL, ClinicalTrials.gov</p> <p>Metodyka badań włączonych do przeglądu: RCT</p> <p>Analiza danych: jakościowa i ilościowa</p> <p>Ocena w skali AMSTAR: niska</p>	CNB, BRV, ESL, LCM, LTG, LEV, perampanel, TPM	1 / 397	<ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie, definiowana jako odsetek pacjentów z $\geq 50\%$ zmniejszeniem częstości napadów padaczkowych (w okresie utrzymania dawki) • profil bezpieczeństwa: AE prowadzące do przerwania terapii 	<p>Do przeglądu zakwalifikowano 1 badanie dla CNB i 20 badań dla komparatorów, w których okres utrzymania dawki wynosił ≥ 12 tyg. Przeprowadzono porównanie pośrednie CNB względem komparatorów w zakresie dawek rekomendowanych przez FDA. Wykazano przewagę CNB w odniesieniu do $\geq 50\%$ redukcji częstości napadów padaczkowych (OR = 4,20 95%CI [2,28; 7,74] dla CNB vs PLC) względem wyniku łącznego dla wszystkich 7 komparatorów (OR = 2,20 95%CI [1,92; 2,53]; p = 0,044 względem PLC) oraz dla nowszych LPP tj. BRV, ESL, LCM i perampanelu (OR = 2,15 95%CI [1,85; 2,49]; p = 0,037 względem PLC). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy CNB a wszystkimi 7 komparatorami w odniesieniu do ryzyka przerwania terapii z powodu AE.</p>

Akronim badania	Metodyka	Oceniane interwencje	N badań dla CNB / N pts	Punkty końcowe	Wyniki / wnioski
Specchio 2021 [62]	<p>Populacja docelowa: pacjenci z padaczką z niekontrolowanymi napadami pomimo terapii innymi LPP</p> <p>Przeszukane bazy: MEDLINE, EMBASE (od stycznia 2006 do lutego 2021 r.)</p> <p>Metodyka badań włączonych do przeglądu: RCT, badania obserwacyjne, badania przedkliniczne, przeglądy</p> <p>Analiza danych: jakościowa</p> <p>Ocena w skali AMSTAR: krytycznie niska</p>	CNB	22 publikacje różnego typu	<ul style="list-style-type: none"> • farmakokinetyka, farmakodynamika • skuteczność • profil bezpieczeństwa 	<p>Na podstawie zakwalifikowanych do przeglądu prac, CNB uznano za potencjalnie skuteczny lek w zmniejszaniu liczby napadów u pacjentów z padaczką ogniskową. W badaniach klinicznych obserwowano, niespotykane dotąd w badaniach dla innych LPP, wysokie odsetki pacjentów z całkowitym uwolnieniem od napadów padaczkowych wynoszące do 28%. Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących CNB z innymi LPP. Bezpieczeństwo terapii CNB oceniono jako porównywalne z innymi zatwierdzonymi LPP. Przytoczono wyniki wskazujące na mniejsze ryzyko wystąpienia DRESS dzięki stopniowemu dostosowaniu dawki CNB, przy rozpoczynaniu leczenia. Wyniki obserwacji długoterminowej pacjentów wskazują, że zmniejszenie częstości napadów padaczkowych może utrzymywać się do 30 mies.</p>
Zhang 2021 [63]	<p>Populacja docelowa: pacjenci z niekontrolowaną padaczką ogniskową</p> <p>Przeszukane bazy: Web of Science, MEDLINE, CENTRAL, EMBASE, Google Scholar (do maja 2020 r.), ClinicalTrials.gov, Międzynarodowy Rejestr Badań Klinicznych WHO</p> <p>Metodyka badań włączonych do przeglądu: RCT</p> <p>Analiza danych: jakościowa i ilościowa</p> <p>Ocena w skali AMSTAR: krytycznie niska</p>	CNB	2 / 658	<ul style="list-style-type: none"> • odsetek pacjentów z $\geq 50\%$, $\geq 75\%$, 100% zmniejszeniem częstości napadów padaczkowych względem <i>baseline</i> • profil bezpieczeństwa 	<p>Wyniki przeglądu wskazują, że CNB stanowi skuteczną opcję w terapii skojarzonej u dorosłych pacjentów z rozpoznaną padaczką ogniskową. Najwyższą skuteczność uzyskano w analizie dla podgrupy otrzymującej CNB w dawce 400 mg/d w porównaniu z PLC (RR = 2,28 95%CI [1,57; 3,32]). Nie obserwowano istotnie statystycznie wyższego ryzyka wystąpienia AE prowadzących do przerwania terapii, ani SAE u pacjentów otrzymujących CNB względem PLC. Do najczęściej raportowanych AE należały: zawroty głowy, senność, zmęczenie, ból głowy i nudności.</p>

a) W analizie uwzględniono wyłącznie pacjentów z napadami ogniskowymi wtórnie uogólnionymi; b) W opisie CNB uwzględniono również 1 badanie przeprowadzone wśród 6 pacjentów z padaczką fotogenną, 1 badanie na modelu zwierzęcym oraz 1 badanie, w którym oceniano farmakokinetykę CNB u zdrowych ochotników,

8. Wnioski końcowe

[Redacted text block]

[Redacted text block]

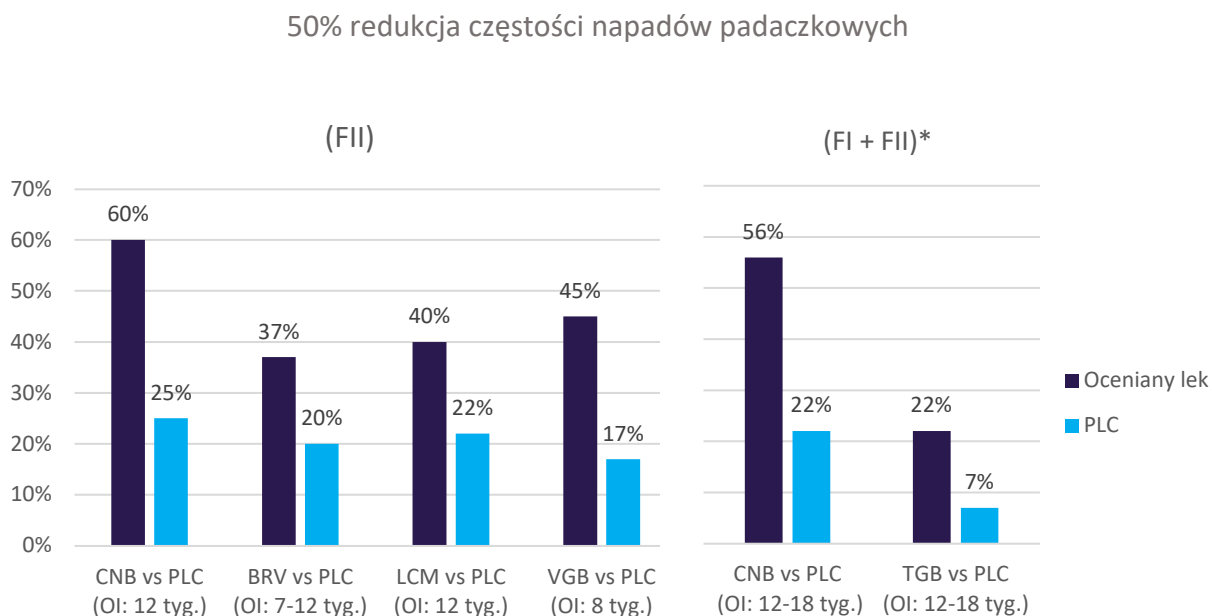
[Redacted text block]

[Redacted text block]

Podsumowanie najważniejszych wyników analizy klinicznej przedstawiono poniżej (Wykres 5; Wykres 6; Tabela 37).

Wykres 5.

Odsetki pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie w badaniach RCT ($\geq 50\%$ redukcja częstości napadów padaczkowych względem wartości wyjściowych)



*- w badaniu dla TGB wyniki uzyskany w fazie utrzymania dawki nie został przedstawiony

Wykres 6.

Odsetki pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie w badaniach RCT (100% redukcja częstości napadów padaczkowych względem wartości wyjściowych)

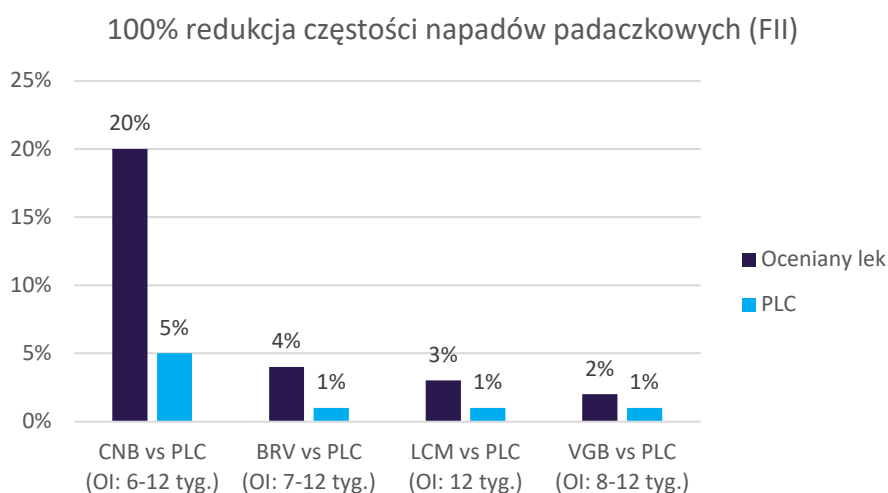


Tabela 37.
Podsumowanie najważniejszych wyników analizy klinicznej

Punkt końcowy	CNB vs PLC	CNB vs BRV		CNB vs LCM		CNB vs VGB		CNB vs TGB	
		PW	PBW	PW	PBW	PW	PBW	PW	PBW
Skuteczność									
Zmiana częstości napadów padaczkowych	IS	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
≥50 redukcja częstości napadów padaczkowych	IS	IS	IS	IS	IS	NS	IS	NS	IS
100% redukcja częstości napadów padaczkowych	IS	NS	IS	NS	IS	NS	IS	-	-
Bezpieczeństwo									
TEAE ogółem	IS	IS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
SAE ogółem	NS	NS	NS	NS	NS	-	-	NS	NS
TEAE związane z leczeniem	IS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	-	-
TEAE prowadzące do przerwania terapii	IS	NS	IS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Senność	IS	NS	IS	NS	NS	NS	NS	IS	IS
Zawroty głowy	IS	NS	NS	IS	NS	NS	NS	NS	NS
Zmęczenie	IS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Ból głowy	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS

PW – parametr względny; PBW – parametr bezwzględny; IS (kolor zielony) – wynik istotny statystycznie na korzyść terapii wspomagającej CNB; IS (kolor malinowy) – wynik istotny statystycznie na korzyść terapii wspomagającej komparatorem

9. Ograniczenia

Uzyskane wyniki oraz przedstawione wnioski należy interpretować, mając na uwadze istnienie ograniczeń, które napotkano w czasie opracowywania analizy klinicznej:

1. W uwzględnionych badaniach populacja pacjentów była szersza od populacji docelowej niniejszej analizy. W analizie populacją docelową dla CNB są dorośli pacjenci z padaczką ogniskową [REDACTED], z kolei w badaniach dopuszczano pacjentów leczonych co najmniej 1 LPP, w tym również chorych będących na monoterapii. Niemniej większość pacjentów uczestniczących w badaniach, 73% w C017 i 86% w C013, stanowili chorzy, którzy w chwili włączenia do badania byli leczeni 2 lub 3 LPP. Dodatkowo wyniki przeprowadzone w podgrupach wskazują, że efekt terapeutyczny CNB jest niezależny od liczby LPP przyjmowanych wyjściowo.
2. W badaniach randomizowanych dla CNB zastosowano inny schemat miareczkowania dawki leku niż opisany w ChPL. Schemat odpowiadający zapisom ChPL uwzględniono natomiast w jednoramiennym badaniu C021. W projekcie badawczym dla CNB pierwotnie założono szybsze tempo miareczkowania leku, jednakże ze względu na problemy z tolerancją wyższych początkowych dawek CNB oraz wystąpienie pojedynczych przypadków DRESS, nastąpiła zmiana tego schematu. Po spowolnieniu tempa zwiększania dawkowania CNB w badaniu C021 (do dawki 12,5 mg/d) tolerancja leku się poprawiła, nie obserwowano żadnego przypadku DRESS. Zastosowanie innego schematu miareczkowania w badaniach C013 i C017 w stosunku do rekomendowanego w ChPL nie powinno mieć w wpływu na wyniki skuteczności CNB, zaś w odniesieniu do analizy bezpieczeństwa różnice raczej będą działać na korzyść CNB, gdyż w badaniach RCT stosowano schematy o potencjalnie gorszej tolerancji niż aktualnie zalecane w ChPL.
3. W badaniach randomizowanych włączonych do niniejszej analizy zastosowano stosunkowo krótki okres obserwacji. Niemniej zgodnie z rekomendacją EMA, zawartą w wytycznych dotyczących projektowania badań dla LPP [65], minimalny okres leczenia w ustalonej dawce powinien wynosić 12 tyg. Większość włączonych badań obejmowała okres leczenia wynoszący ≥ 12 tyg. W analizie przeprowadzono metaanalizę wyników obejmujących wszystkie badania oraz osobno badania, w których faza utrzymania dawki wynosiła ≥ 12 tyg. Dodatkowo, w przypadku badań dla CNB uwzględniono również długoterminowe badania eksperymentalne, w których potwierdzono efekt terapeutyczny CNB obserwowany w badaniach RCT.
4. W terapii tła w badaniach dla CNB około 20% chorych stosowało LCM będący jednym z komparatorów w niniejszej analizie. Należy jednak przypuszczać, że miało to niewielki wpływ na uzyskane rezultaty, o czym może świadczyć fakt, że korzyści zdrowotne odnotowane w grupach referencyjnych badań dla CNB i LCM były porównywalne.

5. Brak badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję względem komparatorów. Porównanie względnej skuteczności i bezpieczeństwa oparto o wyniki porównania pośredniego z dostosowaniem przez wspólną grupę referencyjną PLC.
6. Wyniki analizy heterogeniczności badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim wskazują na pewne rozbieżności, w szczególności pomiędzy badaniami dla CNB a badaniami dla VGB i TGB. Rozbieżności te dotyczyły przede wszystkim terapii tła i spowodowane były tym, że badania dla VGB i TGB przeprowadzono 20-30 lat wcześniej niż badania dla CNB. Z tego względu wyniki porównania pośredniego CNB z VGB i TGB należy traktować ostrożnie. Niemniej porównanie pośrednie stanowi aktualnie jedyną możliwość porównania ocenianej interwencji z komparatorami.
7. W badaniach dla VGB i TGB dane dotyczące odsetka osób z daną odpowiedzią na leczenie były ograniczone. W szczególności ubogie dane dostępne były dla odsetka pacjentów z całkowitym uwolnieniem od napadów padaczkowych, co wynika z faktu, że starsze leki przeznaczone do terapii padaczki lekoopornej niezmiernie rzadko powodowały 100% skuteczność w redukcji napadów padaczkowych, a przez to ten punkt końcowy nie był uwzględniany w projektach badawczych.

10. Dyskusja

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

11. Zestawienie weryfikacyjne

Tabela 38.
Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 08.01.2021 r. dla analizy klinicznej

Wymaganie	Rozdział	Strona
§ 2.		
<i>Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.</i>	Rozdz. 2.3.2 Aneks C	Str. 18 Str. 62
§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:		
Opis problemu zdrowotnego	Dokument APD rozdz. 2	Dokument APD str. 8
Opis technologii opcjonalnych	Dokument APD rozdz. 9	Dokument APD str. 49
Przegląd systematyczny badań pierwotnych	Rozdz. 3 Aneks C	Str. 23 Str. 62
Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Rozdz. 2.2	Str. 15
Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych	Rozdz. 7	Str. 94
§ 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria:		
Zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku	Rozdz. 2.2 Aneks D	Str. 15 Str. 70
Zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	Rozdz. 2.2 Aneks D	Str. 15 Str. 70
§ 4.3 Przegląd zawiera:		
Porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Rozdz. 2.2	Str. 15
Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4	Rozdz. 3	Str. 23
Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Aneks C.1.	Str. 62
opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu	Rozdz. 3.1	Str. 23
Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...)	Rozdz. 4 Aneks D	Str. 27 Str. 70
Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. c, w postaci tabelarycznej	Rozdz. 5 Aneks A	Str. 58 Str. 9
Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...)	Dokument APD rozdz. 9 Rozdz. 6	Dokument APD str. 49 Str. 92
§ 4.4		
Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.	n/a	n/a

12. Bibliografia

1. AOTMiT. (2016) Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment). Wersja 3.0. Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf (20.3.2017).
2. (2021) Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: <http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20210000074>.
3. Charakterystyka Produktu Leczniczego Sabril. Dostęp: <https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> (15.2.2022).
4. Higgins J, Savovic J, Page MJ, Elbers RG, Sterne JAC. (2019) Chapter 8: Assessing risk of bias in a randomized trial. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.0 (updated July 2019). Dostęp: <https://training.cochrane.org/handbook/current>.
5. Quality assessment for Case series. NICE guidelines (CG3); June 2003: za wytycznymi oceny technologii medycznej (wer. 3.0). AOTMiT 2016. Dostęp: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix--4--quality--of--case--series--form2> (1.9.2016).
6. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* 358:j4008.
7. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. (1997) The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Clin. Epidemiol.* 50(6):683–691.
8. Chung SS, French JA, Kowalski J, Krauss GL, Lee SK, Maciejowski M, Rosenfeld WE, Sperling MR, Mizne S, Kamin M. (2020) Randomized phase 2 study of adjunctive cenobamate in patients with uncontrolled focal seizures. *Neurology* 94(22):e2311–e2322.
9. French JA, Chung SS, Krauss GL, Lee SK, Maciejowski M, Rosenfeld WE, Sperling MR, Kamin M. (2021) Long-term safety of adjunctive cenobamate in patients with uncontrolled focal seizures: Open-label extension of a randomized clinical study. *Epilepsia* 62(9):2142–2150.
10. SK Life Science, Inc. (2018) Clinical Study Report Synopsis YKP3089C013 A Phase 2, multicenter, double-blind, randomized, adjunctive placebo-controlled trial with an open-label extension to evaluate the efficacy and safety of YKP3089 in subjects with treatment resistant partial onset seizures. Dane otrzymane od Zamawiającego (poufne).
11. SK Life Science, Inc. (2019) A Phase 2 Multicenter, Double-blind, Randomized, Adjunctive, Placebo-controlled Trial With an Open-label Extension to Evaluate the Efficacy and Safety of YKP3089 in Subjects With Treatment Resistant Partial Onset Seizures. Clinical trial registration, clinicaltrials.gov Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01397968> (4.1.2022).
12. EMA. EMA/CHMP/160820/2021 Assessment report - Ontozry (cenobamate). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ontozry-epar-public-assessment-report_.pdf (21.12.2021).
13. Krauss GL, Klein P, Brandt C, Lee SK, Milanov I, Milovanovic M, Steinhoff BJ, Kamin M. (2020) Safety and efficacy of adjunctive cenobamate (YKP3089) in patients with uncontrolled focal seizures: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, dose-response trial. *The Lancet Neurology* 19(1):38–48.
14. Klein P, Krauss G, Aboumatar S, Kamin M. (2020) Long-term Efficacy and Safety of Adjunctive Cenobamate in Patients With Uncontrolled Focal Seizures: Open-label Extension of a Randomized Clinical Study (1008). *Neurology* 94(15 Supplement):1008.
15. SK Life Science, Inc. (2018) Clinical Study Report YKP3089C017 A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Dose-Response Trial of YKP3089 as Adjunctive Therapy in Subjects with Partial Onset Seizures, with Optional Open-Label Extension. Dane otrzymane od Zamawiającego (poufne).
16. Brandt C, Sanchez J, Steinhoff B, Serratosa J, Milanov I. (2020) Efficacy and safety of cenobamate in european epilepsy patients with uncontrolled focal-onset seizures. *Eur. J. Neurol. 6th Congress of the European Academy of Neurology* 148.
17. Ferrari L, Rosenfeld W. (2021) Long-Term efficacy of cenobamate by concomitant antiseizure medication: Post-hoc analysis of the C017 open-label extension study. *Neurology 73rd Annual Meeting of the American Academy of Neurology, AAN 2021*.

18. SK Life Science, Inc. (2019) A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Dose-Response Trial of YKP3089 as Adjunctive Therapy in Subjects With Partial Onset Seizures, With Optional Open-Label Extension. Clinical trial registration, clinicaltrials.gov Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01866111> (4.1.2022).
19. Rosenfeld WE, Nisman A, Ferrari L. (2021) Efficacy of adjunctive cenobamate based on number of concomitant antiseizure medications, seizure frequency, and epilepsy duration at baseline: A post-hoc analysis of a randomized clinical study. *Epilepsy Research* 172:106592.
20. Brandt C, Sánchez-Álvarez JC, Steinhoff BJ, Milanov I, Serratos JM. (2022) Efficacy and safety of adjunctive cenobamate: Post-hoc analysis of study C017 in patients grouped by mechanism of action of concomitant antiseizure medications. *Seizure* 96:86–93.
21. Sperling MR, Klein P, Aboumatar S, Gelfand M, Halford JJ, Krauss GL, Rosenfeld WE, Vossler DG, Wechsler R, Borchert L, Kamin M. (2020) Cenobamate (YKP3089) as adjunctive treatment for uncontrolled focal seizures in a large, phase 3, multicenter, open-label safety study. *Epilepsia* 61(6):1099–1108.
22. Sperling MR, Abou-Khalil B, Aboumatar S, Bhatia P, Biton V, Klein P, Krauss GL, Vossler DG, Wechsler R, Ferrari L, Grall M, Rosenfeld WE. (2021) Efficacy of cenobamate for uncontrolled focal seizures: Post hoc analysis of a Phase 3, multicenter, open-label study. *Epilepsia* 62(12):3005–3015.
23. Rosenfeld WE, Abou-Khalil B, Aboumatar S, Bhatia P, Biton V, Krauss GL, Sperling MR, Vossler DG, Klein P, Wechsler R. (2021) Post hoc analysis of a phase 3, multicenter, open-label study of cenobamate for treatment of uncontrolled focal seizures: Effects of dose adjustments of concomitant antiseizure medications. *Epilepsia* 62(12):3016–3028.
24. Sander JW, Rosenfeld WE, Halford JJ, Steinhoff BJ, Biton V, Toledo M. (2021) Long-term individual retention with cenobamate in adults with focal seizures: Pooled data from the clinical development program. *Epilepsia* 62(12):17134.
25. Elizebeth R, Zhang E, Coe P, Gutierrez EG, Yang J, Krauss GL. (2021) Cenobamate treatment of focal-onset seizures: Quality of life and outcome during up to eight years of treatment. *Epilepsy & Behavior* 116:107796.
26. Elliott T, Ridley-Pryor T, Gienapp AJ, Wheless JW. (2022) Initial Real-World Experience With Cenobamate in Adolescents and Adults: A Single Center Experience. *Pediatric Neurology* 129:19–23.
27. Bodnya J, Smith M, O'Dwyer R, Hoepfner T. Clinical Update For Cenobamate: Patients' Experiences of Efficacy and Side Effects (2832). *2021 American Academy of Neurology* 96 (15 Supplement):
28. Connor GS, Williamson A. (2022) Effectiveness and safety of adjunctive cenobamate for focal seizures in adults with developmental disability treated in clinical practice. *Epilepsy & Behavior Reports* 18:100533.
29. Biton V, Berkovic SF, Abou-Khalil B, Sperling MR, Johnson ME, Lu S. (2014) Brivaracetam as adjunctive treatment for uncontrolled partial epilepsy in adults: A phase III randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Epilepsia* 55(1):57–66.
30. UCB Pharma. (2021) 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. Clinical trial registration, clinicaltrials.gov Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00464269> (4.1.2022).
31. French JA, Costantini C, Brodsky A, Rosenstiel P von, On behalf of the N01193 Study Group. (2010) Adjunctive brivaracetam for refractory partial-onset seizures: A randomized, controlled trial. *Neurology* 75(6):519–525.
32. UCB Pharma. (2018) A Multicenter, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, 4 Parallel Groups, Dose-ranging Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Brivaracetam Used as Adjunctive Treatment at Doses of 5, 20 and 50 mg/Day in b.i.d. Administration (Oral Tablets of 2.5 or 10 mg) for a Maximum of 7 Weeks in Subjects From 16 to 65 Years With Refractory Epilepsy Suffering From Partial Onset Seizures Whether or Not Secondarily Generalized. Clinical trial registration, clinicaltrials.gov Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00175825> (4.1.2022).
33. Klein P, Schiemann J, Sperling MR, Whitesides J, Liang W, Stalvey T, Brandt C, Kwan P. (2015) A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of adjunctive brivaracetam in adult patients with uncontrolled partial-onset seizures. *Epilepsia* 56(12):1890–1898.
34. UCB BIOSCIENCES Inc. (2016) EU Clinical Trials Register 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.
35. Ryvlin P, Werhahn KJ, Blaszczyk B, Johnson ME, Lu S. (2014) Adjunctive brivaracetam in adults with uncontrolled focal epilepsy: Results from a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Epilepsia* 55(1):47–56.
36. UCB Pharma SA. (2016) EU Clinical Trials Register 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.

37. Van Paesschen W, Hirsch E, Johnson M, Falter U, Rosenstiel P von. (2013) Efficacy and tolerability of adjunctive brivaracetam in adults with uncontrolled partial-onset seizures: A phase IIb, randomized, controlled trial: *Brivaracetam in Partial-Onset Seizures*. *Epilepsia* 54(1):89–97.
38. UCB Pharma SA. (2007) Clinical Study Report Synopsis A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, 3 parallel groups, dose-ranging trial evaluating the efficacy and safety of ucb 34714 used as adjunctive treatment at doses of 50 and 150 mg/day in b.i.d. administration (oral capsules of 25 mg) for a maximum of 12 weeks in subjects from 16 to 65 years with refractory epilepsy suffering from partial onset seizures whether or not secondarily generalized.
39. A Multicentre, Double-blind, Randomised, Placebo-controlled, Parallel Group Trial to Investigate the Efficacy and Safety of Lacosamide as Adjunctive Therapy in Subjects with Partial Seizures with or without Secondary Generalisation. UCB Dostęp: https://www.ucb.com/_up/ucb_com_rd/documents/HQ0616VI00017%2520vFinal%25201.0.pdf (5.3.2022).
40. Ben-Menachem E, Biton V, Jatuzis D, Abou-Khalil B, Doty P, Rudd GD. (2007) Efficacy and Safety of Oral Lacosamide as Adjunctive Therapy in Adults with Partial-Onset Seizures. *Epilepsia* 48(7):1308–1317.
41. Chung S, Sperling MR, Biton V, Krauss G, Hebert D, Rudd GD, Doty P, on behalf of the SP754 Study Group. (2010) Lacosamide as adjunctive therapy for partial-onset seizures: A randomized controlled trial: Lacosamide for Partial-Onset Seizures. *Epilepsia* 51(6):958–967.
42. Halász P, Kälviäinen R, Mazurkiewicz-Beldzińska M, Rosenow F, Doty P, Hebert D, Sullivan T, on behalf of the SP755 Study Group. (2009) Adjunctive lacosamide for partial-onset seizures: Efficacy and safety results from a randomized controlled trial. *Epilepsia* 50(3):443–453.
43. Hong Z, Inoue Y, Liao W, Meng H, Wang X, Wang W, Zhou L, Zhang L, Du X, Tennigkeit F. (2016) Efficacy and safety of adjunctive lacosamide for the treatment of partial-onset seizures in Chinese and Japanese adults: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Epilepsy Research* 127:267–275.
44. UCB Pharma SA. (2017) A Multicenter, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Parallel-group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Lacosamide as Adjunctive Therapy in Japanese and Chinese Adults With Uncontrolled Partial-Onset Seizures With or Without Secondary Generalization. Clinical trial registration, clinicaltrials.gov Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01710657> (4.1.2022).
45. Dean C, Mosier M, Penry K. (1999) Dose-Response Study of Vigabatrin as Add-On Therapy in Patients with Uncontrolled Complex Partial Seizures. *Epilepsia* 40(1):74–82.
46. French JA, Mosier M, Walker S, Sommerville K, Sussman N. (1996) A double-blind, placebo-controlled study of Vigabatrin three g/day in patients with uncontrolled complex partial seizures. *Neurology* 46(1):54–61.
47. Grunewald RA, Thompson PJ, Corcoran R, Corden Z, Jackson GD, Duncan JS. (1994) Effects of vigabatrin on partial seizures and cognitive function. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 57(9):1057–1063.
48. Beran RG, Berkovic SF, Buchanan N, Danta G, Mackenzie R, Schapel G, Sheean G, Vajda F. (1996) A double-blind, placebo-controlled crossover study of vigabatrin 2 g/day and 3 g/day in uncontrolled partial seizures. *Seizure* 5(4):259–265.
49. Gram L, Klosterskov P, Dam M. (1985) γ -Vinyl GABA: A double-blind placebo-controlled trial in partial epilepsy. *Ann Neurol*. 17(3):262–266.
50. McKee PJW, Blacklaw J, Friel E, Thompson GG, Gillham RA, Brodie MJ. (1993) Adjuvant Vigabatrin in Refractory Epilepsy: A Ceiling to Effective Dosage in Individual Patients? *Epilepsia* 34(5):937–943.
51. Rimmer E, Richens A. (1984) Double-blind study of γ -vinyl gaba in patients with refractory epilepsy. *The Lancet* 323(8370):189–190.
52. Tartara A, Manni R, Galimberti CA, Hardenberg J, Orwin J, Perucca E. (1986) Vigabatrin in the Treatment of Epilepsy: A Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Epilepsia* 27(6):717–723.
53. Kälviäinen R, Brodie MJ, Duncan J, Chadwick D, Edwards D, Lyby K. (1998) A double-blind, placebo-controlled trial of tiagabine given three-times daily as add-on therapy for refractory partial seizures. *Epilepsy Research* 30(1):31–40.
54. Sachdeo RC. (1997) Tiagabine Therapy for Complex Partial Seizures: A Dose-Frequency Study. *Arch Neurol* 54(5):595.
55. Uthman BM, Rowan AJ, Ahmann PA, Leppik IE, Schachter SC, Sommerville KW, Shu V. (1998) Tiagabine for Complex Partial Seizures: A Randomized, Add-on, Dose-Response Trial. *Arch Neurol* 55(1):56.
56. Buckley CT, Waters OR, DeMaagd G. (2021) Cenobamate: A New Adjunctive Agent for Drug-Resistant Focal Onset Epilepsy. *Ann Pharmacother* 55(3):318–329.
57. Cutillo G, Tolba H, Hirsch LJ. (2021) Anti-seizure medications and efficacy against focal to bilateral tonic-clonic seizures: A systematic review with relevance for SUDEP prevention. *Epilepsy & Behavior* 117:107815.
58. Lattanzi S, Trinka E, Zaccara G, Striano P, Del Giovane C, Silvestrini M, Brigo F. (2020) Adjunctive Cenobamate for Focal-Onset Seizures in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *CNS Drugs* 34(11):1105–1120.

59. Lattanzi S, Trinkka E, Zaccara G, Striano P, Russo E, Del Giovane C, Silvestrini M, Brigo F. (2022) Third-Generation Antiseizure Medications for Adjunctive Treatment of Focal-Onset Seizures in Adults: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Drugs* 82(2):199–218.
60. Mula M. (2021) Pharmacological treatment of focal epilepsy in adults: an evidence based approach. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 22(3):317–323.
61. Privitera M, Richy FF, Schabert VF. (2022) Indirect treatment comparison of cenobamate to other ASMs for the treatment of uncontrolled focal seizures. *Epilepsy & Behavior* 126:108429.
62. Specchio N, Pietrafusa N, Vigeveno F. (2021) Is Cenobamate the Breakthrough We Have Been Wishing for? *IJMS* 22(17):9339.
63. Zhang L, Wang J, Wang C. (2021) Efficacy and safety of cenobamate in patients with uncontrolled focal seizures: A meta-analysis. *Acta Neurol Scand* 144(1):58–66.
64. Bresnahan R, Gianatsi M, Maguire MJ, Tudur Smith C, Marson AG. (2020) Vigabatrin add-on therapy for drug-resistant focal epilepsy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020(7):.
65. (2018) Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of epileptic disorders. CHMP/EWP/566/98 Rev.3. EMA Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-epileptic-disorders-revision-3_en.pdf (10.2.2022).
66. EMA. (2021) Human medicine European public assessment report (EPAR): Ontozry. Dostęp: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ontozry> (15.11.2021).
67. FDA. Liczba zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu cenobamatu raportowanych w systemie FAERS. Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/fda-adverse-event-reporting-system-faers-public-dashboard> (4.3.2022).
68. WHO Uppsala Monitoring Centre. Liczba zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu cenobamatu raportowanych w VigiBase. Dostęp: <http://www.vigiaccess.org/> (4.3.2022).
69. Golyala A, Kwan P. (2017) Drug development for refractory epilepsy: The past 25 years and beyond. *Seizure* 44:147–156.
70. Tian N, Boring M, Kobau R, Zack MM, Croft JB. (2018) Active Epilepsy and Seizure Control in Adults — United States, 2013 and 2015. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 67(15):437–442.
71. Chen Z, Brodie MJ, Liew D, Kwan P. (2018) Treatment Outcomes in Patients With Newly Diagnosed Epilepsy Treated With Established and New Antiepileptic Drugs: A 30-Year Longitudinal Cohort Study. *JAMA Neurol* 75(3):279.
72. Baker GA, Jacoby A, Buck D, Stalgis C, Monnet D. (1997) Quality of life of people with epilepsy: a European study. *Epilepsia* 38(3):353–362.
73. Taylor RS, Sander JW, Taylor RJ, Baker GA. (2011) Predictors of health-related quality of life and costs in adults with epilepsy: a systematic review. *Epilepsia* 52(12):2168–2180.
74. Strzelczyk A, Griebel C, Lux W, Rosenow F, Reese J-P. (2017) The Burden of Severely Drug-Refractory Epilepsy: A Comparative Longitudinal Evaluation of Mortality, Morbidity, Resource Use, and Cost Using German Health Insurance Data. *Front. Neurol.* 8:712.
75. Nakamura M, Cho J-H, Shin H, Jang I-S. (2019) Effects of cenobamate (YKP3089), a newly developed anti-epileptic drug, on voltage-gated sodium channels in rat hippocampal CA3 neurons. *European Journal of Pharmacology* 855:175–182.
76. Sharma R, Nakamura M, Neupane C, Jeon BH, Shin H, Melnick SM, Glenn KJ, Jang I-S, Park JB. (2020) Positive allosteric modulation of GABAA receptors by a novel antiepileptic drug cenobamate. *European Journal of Pharmacology* 879:173117.
77. Charakterystyka Produktu Leczniczego Ontozry. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ontozry-epar-product-information_pl.pdf (12.10.2021).
78. Jędrzejczak J, Majkowska-Zwolińska B, Ryglewicz D, Nagańska E, Mazurkiewicz-Beldzińska M. (2019) Zalecenia Polskiego Towarzystwa Epileptologii dotyczące leczenia napadów padaczkowych u dorosłych. Aktualizacja. *Journal of Epileptology* 27(Supplement 1):5–12.
79. Rejda K, Rola R, Mazurkiewicz-Beldzińska M, Halczuk I, Błaszczak B, Rysz A, Sienkiewicz-Jarosz H, Ryglewicz D. (2020) Diagnostyka i leczenie padaczki - rekomendacje Sekcji Padaczki Polskiego Towarzystwa Neurologicznego. *Polski Przegląd Neurologiczny* 16(3):129–144.
80. NICE. (2021) Cenobamate for focal onset seizures in epilepsy. Technology appraisal guidance [TA753]. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta753> (7.2.2022).
81. Krauss G. (2020) A Potential Breakthrough for Patients with Drug-Resistant Epilepsy. Johns Hopkins Medicine Dostęp: <https://clinicalconnection.hopkinsmedicine.org/news/a-potential-breakthrough-for-patients-with-drug-resistant-epilepsy> (10.3.2020).

13. Spis tabel

Tabela 1.	Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej zgodnie z PICOS	13
Tabela 2.	Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej zgodnie z PICOS	15
Tabela 3.	Lista badań włączonych do analizy	25
Tabela 4.	Lista opracowań wtórnych dla CNB włączonych do analizy	26
Tabela 5.	Charakterystyka odnalezionych badań RWD	34
Tabela 6.	Analiza homogeniczności i charakterystyka badań uwzględnionych w analizie – metodyka.....	40
Tabela 7.	Analiza homogeniczności i charakterystyka badań uwzględnionych w analizie – charakterystyka wyjściowa pacjentów	46
Tabela 8.	Analiza homogeniczności i charakterystyka badań uwzględnionych w analizie – schemat leczenia.....	51
Tabela 9.	Analiza homogeniczności i charakterystyka badań uwzględnionych w analizie – wyniki uzyskane we wspólnej grupie referencyjnej	54
Tabela 10.	Zmiana częstości napadów padaczkowych względem wartości wyjściowych dla porównania CNB vs PLC na podstawie badań RCT (populacja mITT)	58
Tabela 11.	Zmiana częstości napadów padaczkowych względem wartości wyjściowych dla porównania CNB vs PLC na podstawie badań RCT – analiza w podgrupach z badania Krauss 2020, C017 (Rosenfeld 2021 [19] oraz Brandt 2022 [20]).....	60
Tabela 12.	Odpowiedź na leczenie, zdefiniowana jako procentowa redukcja napadów padaczkowych, dla porównania CNB vs PLC na podstawie badań RCT (populacja mITT)	61
Tabela 13.	Odpowiedź na leczenie, zdefiniowana jako procentowa redukcja częstości napadów padaczkowych, dla porównania CNB vs PLC na podstawie badań RCT (Brandt 2020 [16], Rosenfeld 2021 [19], Brandt 2022 [20])	64
Tabela 14.	Jakość życia oceniana dla porównania CNB vs PLC na podstawie badań RCT	68
Tabela 15.	Jakość życia oceniana w ramach dodatkowej analizy pacjentów uczestniczących w projekcie badawczym dla CNB (Elizebath 2021 [25]).....	68
Tabela 16.	Zdarzenia niepożądane dla porównania CNB vs PLC na podstawie badań RCT	69
Tabela 17.	Wyniki skuteczności raportowane w badaniach długoterminowych dla CNB	75
Tabela 18.	Wyniki skuteczności CNB raportowane w długoterminowym badaniu C017 OLE – analiza w podgrupach w zależności od rodzaju LPP przyjmowanego na początku badania.....	75
Tabela 19.	Wyniki skuteczności CNB raportowane w długoterminowym badaniu C021, analiza post hoc (populacja Stanów Zjednoczonych).....	75
Tabela 20.	Wyniki skuteczności CNB raportowane w długoterminowym badaniu C017 OLE, całkowite ustąpienie napadów padaczkowych.....	76
Tabela 21.	Wyniki bezpieczeństwa raportowane w badaniach długoterminowych dla CNB	78
Tabela 22.	Wyniki porównania pośredniego CNB vs BRV w odniesieniu do skuteczności leczenia	80
Tabela 23.	Odsetki pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie w badaniach RCT oceniających CNB i BRV względem PLC	81
Tabela 24.	Wyniki porównania pośredniego CNB vs LCM w odniesieniu do skuteczności leczenia	81
Tabela 25.	Odsetki pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie w badaniach RCT oceniających CNB i LCM względem PLC	82
Tabela 26.	Wyniki porównania pośredniego CNB vs VGB w odniesieniu do skuteczności leczenia	82
Tabela 27.	Odsetki pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie w badaniach RCT oceniających CNB i VGB względem PLC	83
Tabela 28.	Wyniki porównania pośredniego CNB vs TGB w odniesieniu do skuteczności leczenia	83
Tabela 29.	Odsetki pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie w badaniach RCT oceniających CNB i TGB względem PLC	84
Tabela 30.	Wyniki porównania pośredniego CNB vs BRV w odniesieniu do bezpieczeństwa terapii	85
Tabela 31.	Wyniki porównania pośredniego CNB vs LCM w odniesieniu do bezpieczeństwa terapii	85
Tabela 32.	Wyniki porównania pośredniego CNB vs VGB w odniesieniu do bezpieczeństwa terapii	86

Tabela 33.	Wyniki porównania pośredniego CNB vs TGB w odniesieniu do bezpieczeństwa terapii	87
Tabela 34.	Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa CNB na podstawie badań RWD	90
Tabela 35.	Liczba zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu CNB raportowana w VigiBase (stan na 04.03.2022 r.).....	93
Tabela 36	Charakterystyka i najważniejsze wnioski z włączonych przeglądów systematycznych	95
Tabela 37.	Podsumowanie najważniejszych wyników analizy klinicznej.....	101
Tabela 38.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 08.01.2021 r. dla analizy klinicznej.....	108

14. Spis rysunków

Rysunek 1. Schemat selekcji badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA	24
Rysunek 2. Schemat badania C017 (Krauss 2020) [13].....	28
Rysunek 3. Schemat badania C013 (Chung 2020).....	31
Rysunek 4. Schemat miareczkowania CNB w badaniu C021 [21]	33
Rysunek 5. Mediana zmiany częstości napadów padaczkowych względem wartości wyjściowych dla porównania CNB vs PLC na podstawie badań RCT (C017, Krauss 2020 [13])	60
Rysunek 6. Odsetek pacjentów z brakiem napadów padaczkowych dla porównania CNB vs PLC na podstawie badań RCT (C017, Krauss 2020 [13]).....	63
Rysunek 7. Redukcja napadów padaczkowych raportowana w badaniu Connor 2022 [28].....	91
Rysunek 8. Średnia częstość napadów padaczkowych przed i po 6mies. terapii skojarzonej CNB w badaniu Connor 2022 [28].....	91

15. Spis wykresów

Wykres 1.	Odpowiedź na leczenie w badaniu C021, analiza <i>post hoc</i> (populacja Stanów Zjednoczonych, Sperling 2021 [22]).....	76
Wykres 2.	Odpowiedź na leczenie w badaniu C021 z uwzględnieniem rodzaju napadu padaczkowego, analiza <i>post hoc</i> (populacja Stanów Zjednoczonych, Sperling 2021 [22]).....	77
Wykres 3.	Odsetek pacjentów z całkowitym ustąpieniem napadów padaczkowych, analiza <i>post hoc</i> (populacja Stanów Zjednoczonych, Sperling 2021 [22])	77
Wykres 4.	Odpowiedź na leczenie w badaniu C021 z uwzględnieniem rodzaju LPP stosowanych wyjściowo, analiza <i>post hoc</i> (populacja Stanów Zjednoczonych, Rosenfeld 2021 [23]).....	78
Wykres 5.	Odsetki pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie w badaniach RCT ($\geq 50\%$ redukcja częstości napadów padaczkowych względem wartości wyjściowych).....	100
Wykres 6.	Odsetki pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie w badaniach RCT (100% redukcja częstości napadów padaczkowych względem wartości wyjściowych).....	100