

## **ANEKS DO ANALIZY KLINICZNEJ**



# **CENOBAMAT (ONTOZRY) W LECZENIU LEKkoopORNEJ OGNISKOWEJ PADACZKI U DOROŚŁYCH**

Wersja 1.0



**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 r.

[REDACTED]

Autorzy:

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[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

<b>ANEKS A.</b>	<b>WYNIKI PORÓWNAŃ BEZPOŚREDNICH DLA KOMPARATORÓW</b>	<b>9</b>
A.1.	Wyniki porównania bezpośredniego BRV vs PLC	9
A.1.1.	Odpowiedź na leczenie	9
A.1.2.	Profil bezpieczeństwa	11
A.2.	Wyniki porównania bezpośredniego LCM vs PLC	14
A.2.1.	Odpowiedź na leczenie	14
A.2.2.	Profil bezpieczeństwa	16
A.3.	Wyniki porównania bezpośredniego VGB vs PLC	19
A.3.1.	Odpowiedź na leczenie	19
A.3.2.	Profil bezpieczeństwa	21
A.4.	Wyniki porównania bezpośredniego TGB vs PLC	26
A.4.1.	Odpowiedź na leczenie	26
A.4.2.	Profil bezpieczeństwa	27
<b>ANEKS B.</b>	<b>WYNIKI METAANALIZ – WYKRESY FOREST PLOT</b>	<b>31</b>
B.1.	Porównanie CNB vs PLC	31
B.1.1.	Odpowiedź na leczenie	31
B.1.2.	Profil bezpieczeństwa	35
B.2.	Porównanie BRV vs PLC	45
B.2.1.	Odpowiedź na leczenie	45
B.2.2.	Profil bezpieczeństwa	47
B.3.	Porównanie LCM vs PLC	50
B.3.1.	Odpowiedź na leczenie	50
B.3.2.	Profil bezpieczeństwa	51
B.4.	Porównanie VGB vs PLC	54
B.4.1.	Odpowiedź na leczenie	54
B.4.2.	Profil bezpieczeństwa	55
B.5.	Porównanie TGB vs PLC	59
B.5.1.	Odpowiedź na leczenie	59
B.5.2.	Profil bezpieczeństwa	59
<b>ANEKS C.</b>	<b>WYNIKI WYSZUKIWANIA</b>	<b>62</b>
C.1.	Strategia wyszukiwania badań	62
C.2.	Dodatkowe źródła danych	63

C.3.	Badania wykluczone z analizy klinicznej .....	64
<b>ANEKS D.</b>	<b>SZCZEGÓŁOWA CHARAKTERYSTYKA BADAŃ WŁĄCZONYCH DO ANALIZY 70</b>	
D.1.	Charakterystyka badań RCT .....	70
D.1.1.	Badania dla CNB.....	70
D.1.2.	Badania dla BRV.....	76
D.1.3.	Badania dla LCM.....	90
D.1.4.	Badania dla VGB.....	103
D.1.5.	Badania dla TGB.....	124
D.2.	Charakterystyka badania przedłużonego C021 .....	132
<b>ANEKS E.</b>	<b>SZCZEGÓŁOWA OCENA WIARYGODNOŚCI WŁĄCZONYCH BADAŃ .....</b>	<b>136</b>
E.1.	Badania RCT .....	136
E.1.1.	Badania dla CNB.....	136
E.1.2.	Badania dla BRV.....	144
E.1.3.	Badania dla LCM.....	162
E.1.4.	Badania dla VGB.....	177
E.1.5.	Badania dla TGB.....	207
E.2.	Badanie przedłużone C021 .....	219
E.3.	Badania RWD.....	219
E.4.	Opracowania wtórne.....	220
<b>ANEKS F.</b>	<b>BADANIA KLINICZNE W TOKU .....</b>	<b>221</b>
<b>ANEKS G.</b>	<b>FORMULARZE WYKORZYSTYWANE PRZY OPRACOWANIU ANALIZY KLINICZNEJ222</b>	
G.1.	Kwalifikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii.....	222
G.2.	Formularze do oceny wiarygodności badań klinicznych RCT (narzędzie Cochrane) .....	223
G.3.	Formularz do oceny wiarygodności badań jednoramiennych .....	227
G.4.	Narzędzie oceny wiarygodności przeglądów systematycznych AMSTAR.....	227
G.4.1.	Formularz AMSTAR II.....	227
G.4.2.	Przykładowa ocena AMSTAR II .....	230
<b>ANEKS H.</b>	<b>FORMULARZE DO EKSTRAKЦИИ DANYCH Z BADANIA .....</b>	<b>232</b>
H.1.	Formularz do charakterystyki badań.....	232
H.2.	Formularz do ekstrakcji danych z badań .....	234
<b>BIBLIOGRAFIA.....</b>		<b>235</b>
<b>SPIS TABEL.....</b>		<b>238</b>
<b>SPIS RYSUNKÓW.....</b>		<b>240</b>

## Indeks skrótów

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

---

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

---

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

**ZNS** Zonisamid  
(*Zonisamide*)



# Aneks A. Wyniki porównań bezpośrednich dla komparatorów

## A.1. Wyniki porównania bezpośredniego BRV vs PLC

### A.1.1. Odpowiedź na leczenie

Tabela 1. Odpowiedź na leczenie wyrażona procentową redukcją napadów padaczkowych w badaniach RCT dla porównania BRV vs PLC (populacja mITT)

Badanie	Dawka BRV [mg/d]	OI [tyg.]	BRV	PLC	BRV vs PLC		
			n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	NNT/NNH/RD [95% CI]	p <sup>a</sup> / pTH <sup>b</sup>
<b>≥50% redukcja napadów padaczkowych względem baseline: faza leczenia (FI + FII)</b>							
Biton 2014 [1, 2]	50	12 <sup>c</sup>	33/101 (32,7)	16/96 (16,7)	2,43 [1,23; 4,78]	NNT = 7 [4; 24]	p = 0,008
French 2010 [3, 4]	50	7 <sup>c</sup>	29/52 (55,8)	9/54 (16,7)	6,30 [2,56; 15,52]	NNT = 3 [2; 5]	p < 0,001
Klein 2015 [5, 6]	100	12 <sup>c</sup>	98/252 (38,9)	56/259 (21,6)	2,31 [1,56; 3,41] <sup>d</sup>	NNT = 6 [4; 11]	p < 0,001
	200		94/249 (37,8)		2,20 [1,49; 3,25] <sup>e</sup>		
Ryvlin 2014 [7, 8]	50	12 <sup>c</sup>	27/99 (27,3)	20/100 (20,0)	1,50 [0,78; 2,90]	RD = 0,07 [-0,04; 0,19]	p = 0,372
	100		36/100 (36,0)		2,25 [1,19; 4,26]	NNT = 7 [4; 27]	p = 0,023
Van Paesschen 2013 [9, 10]	50	10	19/53 (35,8)	9/52 (17,3)	2,67 [1,07; 6,64] <sup>f</sup>	NNT = 6 [3; 50]	p = 0,038
	150		16/52 (30,8)		2,12 [0,84; 5,38] <sup>g</sup>	RD = 0,13 [-0,03; 0,30]	p = 0,114
Metaanaliza (50–200 mg/d)		7–12	352/958 (37)	110/561 (20)	2,39 [1,86; 3,06]	NNT = 6 [5; 8]	p = 0,26 I <sup>2</sup> = 25%
<b>≥50% redukcja napadów padaczkowych względem baseline: faza utrzymania dawki (FII)</b>							
Biton 2014 [1, 2]	50	12 <sup>c</sup>	33/101 (32,7)	16/96 (16,7)	2,43 [1,23; 4,78]	NNT = 7 [4; 24]	p = 0,008
French 2010 [3, 4]	50	7 <sup>c</sup>	29/52 (55,8)	9/54 (16,7)	6,30 [2,56; 15,52]	NNT = 3 [2; 5]	p < 0,001
Klein 2015 [5, 6]	100	12 <sup>c</sup>	98/252 (38,9)	56/259 (21,6)	2,31 [1,56; 3,41] <sup>d</sup>	NNT = 6 [4; 11]	p < 0,001
	200		94/249 (37,8)		2,20 [1,49; 3,25] <sup>e</sup>		
Ryvlin 2014 [7, 8]	50	12 <sup>c</sup>	27/99 (27,3)	20/100 (20,0)	1,50 [0,78; 2,90]	RD = 0,07 [-0,04; 0,19]	p = 0,372
	100		36/100 (36,0)		2,25 [1,19; 4,26]	NNT = 7 [4; 27]	p = 0,023

Badanie	Dawka BRV [mg/d]	OI [tyg.]	BRV	PLC	BRV vs PLC		
			n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	NNT/NNH/RD [95% CI]	p <sup>a</sup> / pTH <sup>b</sup>
Van Paesschen 2013 [9, 10]	50	7	21/53 (39,6)	12/52 (23,1)	2,19 [0,94; 5,11] <sup>h</sup>	RD = 0,17 [-0,01; 0,34]	p = 0,077
	150		17/51 (33,3)		1,67 [0,70; 3,97] <sup>i</sup>	RD = 0,10 [-0,07; 0,28]	p = 0,261
Metaanaliza (50–200 mg/d)		7–12	355/957 (37,1)	113/561 (20,1)	<b>2,33 [1,82; 2,98]</b>	<b>NNT = 6 [5; 9]</b>	p = 0,23 I <sup>2</sup> = 29%
		12	288/801 (36,0)	92/455 (20,2)	<b>2,18 [1,66; 2,86]</b>	<b>NNT = 7 [5; 10]</b>	p = 0,80 I <sup>2</sup> = 0%
<b>Całkowite ustąpienie napadów padaczkowych: faza leczenia (FI + FII)</b>							
Biton 2014 [1, 2]	50	12 <sup>c</sup>	4/101 (4,0)	0/96 (0)	8,91 [0,47; 167,70]	RD = 0,04 [-0,003; 0,08]	bd
French 2010 [3, 4]	50	7 <sup>c</sup>	4/52 (7,7)	1/54 (1,9)	4,42 [0,48; 40,90]	RD = 0,06 [-0,02; 0,14]	p = 0,201
Klein 2015 [5, 6]	100	12 <sup>c</sup>	13/252 (5,2)	2/259 (0,8)	<b>6,99 [1,56; 31,30]</b>	<b>NNT = 23 [14; 69]</b>	<b>p = 0,003</b>
	200		10/249 (4,0)		<b>5,38 [1,17; 24,79]</b>	<b>NNT = 31 [17; 172]</b>	<b>p = 0,019</b>
Ryvlin 2014 [7, 8]	50	12 <sup>c</sup>	0/99 (0)	0/100 (0)	0 vs 0	-	bd
	100		4/100 (4,0)		9,37 [0,50; 176,43]	RD = 0,04 [-0,003; 0,08]	bd
Van Paesschen 2013 [9, 10]	50	10	5/53 (9,4)	1/52 (1,9)	5,31 [0,60; 47,13]	RD = 0,08 [-0,01; 0,16]	bd
	150		3/52 (5,8)		3,12 [0,31; 31,05]	RD = 0,04 [-0,04; 0,11]	bd
Metaanaliza (50–200 mg/d)		7–12	43/958 (4,5)	4/561 (0,7)	<b>5,54 [2,16; 14,19]</b>	<b>NNT = 27 [19; 45]</b>	p = 0,99 I <sup>2</sup> = 0%
<b>Całkowite ustąpienie napadów padaczkowych: faza utrzymania dawki (FII)</b>							
Biton 2014 [1, 2]	50	12 <sup>c</sup>	4/101 (4,0)	0/96 (0)	8,91 [0,47; 167,70]	RD = 0,04 [-0,003; 0,08]	bd
French 2010 [3, 4]	50	7 <sup>c</sup>	4/52 (7,7)	1/54 (1,9)	4,42 [0,48; 40,90]	RD = 0,06 [-0,02; 0,14]	p = 0,201
Klein 2015 [5, 6]	100	12 <sup>c</sup>	13/252 (5,2)	2/259 (0,8)	<b>6,99 [1,56; 31,30]</b>	<b>NNT = 23 [14; 69]</b>	<b>p = 0,003</b>
	200		10/249 (4,0)		<b>5,38 [1,17; 24,79]</b>	<b>NNT = 31 [17; 172]</b>	<b>p = 0,019</b>
Ryvlin 2014 [7, 8]	50	12 <sup>c</sup>	0/99 (0)	0/100 (0)	0 vs 0	-	bd
	100		4/100 (4,0)		9,37 [0,50; 176,43]	RD = 0,04 [-0,003; 0,08]	bd
Van Paesschen 2013 [9, 10]	50	7	bd	bd	-	-	bd
	150		bd	bd	-	-	bd
Metaanaliza (50–200 mg/d)		7–12	35/853 (4,1)	3/509 (0,6)	<b>5,90 [2,06; 16,89]</b>	<b>NNT = 28 [20; 50]</b>	p = 0,98 I <sup>2</sup> = 0%
		12	31/801 (3,9)	2/455 (0,4)	<b>6,27 [1,91; 20,62]</b>	<b>NNT = 30 [21; 55]</b>	p = 0,95 I <sup>2</sup> = 0%

FI – faza dostosowywania dawki BRV (7–16 tyg.); FII – faza utrzymania dawki (7–12 tyg.)

a) Wartości raportowane przez autorów badania; b) w przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności; c) nie przeprowadzono stopniowego dostosowania dawki; d) wartość OR raportowana przez autorów badania: 2,39 [1,6; 3,6]; e) wartość OR raportowana przez autorów badania: 2,19 [1,5; 3,3]; f) wartość OR raportowana przez autorów badania: 2,69 [1,06; 6,85]; g) wartość OR raportowana przez autorów badania: 2,15 [0,83; 5,59]; h) wartość OR raportowana przez autorów badania: 2,17 [0,92; 5,13]; i) wartość OR raportowana przez autorów badania: 1,66 [0,69; 3,99].

## A.1.2. Profil bezpieczeństwa

Tabela 2.  
Częstość zdarzeń niepożądanych obserwowanych w badaniach RCT dla porównania BRV vs PLC

Badanie	Dawka BRV [mg/d]	OI [tyg.]	BRV	PLC	BRV vs PLC		
			n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	NNT/NNH/RD [95% CI]	p <sup>a</sup> / pTH <sup>b</sup>
<b>TEAE ogółem</b>							
<b>Biton 2014</b> [1, 2]	<b>50</b>	12	76/101 (75)	bd	-	-	bd
<b>French 2010</b> [3, 4]	<b>50</b>	7	28/52 (54)	29/54 (54)	1,01 [0,47; 2,16]	RD = 0,001 [-0,19; 0,19]	bd
<b>Klein 2015</b> [5, 6]	<b>100</b>	12	173/253 (68)	155/261 (59)	<b>1,48 [1,03; 2,12]</b>	<b>NNH = 11 [5; 137]</b>	bd
	<b>200</b>		167/250 (67)		1,38 [0,96; 1,97]	RD = 0,07 [-0,01; 0,16]	bd
<b>Ryvlin 2014</b> [7, 8]	<b>50</b>	12	62/99 (63)	53/100 (53)	1,49 [0,84; 2,62]	RD = 0,10 [-0,04; 0,23]	bd
	<b>100</b>		63/100 (63)		1,51 [0,86; 2,66]	RD = 0,10 [-0,04; 0,24]	bd
<b>Van Paesschen 2013</b> [9, 10]	<b>50</b>	10	36/53 (68)	37/52 (71)	0,86 [0,37; 1,97]	RD = -0,03 [-0,21; 0,14]	bd
	<b>150</b>		35/52 (67)		0,83 [0,36; 1,92]	RD = -0,04 [-0,22; 0,14]	bd
<b>Metaanaliza (50–200 mg/d)</b>		7–12	564/859 (65,7)	274/467 (58,7)	<b>1,32 [1,05; 1,67]</b>	<b>NNH = 15 [8; 99]</b>	p = 0,49 I <sup>2</sup> = 0%
<b>SAE ogółem</b>							
<b>Biton 2014</b> [1, 2]	<b>50</b>	12	3/101 (3) <sup>c</sup>	0/98 (0)	7,00 [0,36; 137,31]	RD = 0,03 [-0,01; 0,07]	bd
<b>French 2010</b> [3, 4]	<b>50</b>	7	0/52 (0) <sup>d</sup>	0/54 (0) <sup>d</sup>	0 vs 0	-	bd
<b>Klein 2015</b> [5, 6]	<b>100</b>	12	8/253 (3)	9/261 (3)	0,91 [0,35; 2,41]	RD = -0,003 [-0,03; 0,03]	bd
	<b>200</b>		8/250 (3) <sup>d</sup>		0,93 [0,35; 2,44]	RD = -0,002 [-0,03; 0,03]	bd
<b>Ryvlin 2014</b> [7, 8]	<b>50</b>	12	4/99 (4)	6/100 (6)	0,66 [0,18; 2,41]	RD = -0,02 [-0,08; 0,04]	bd
	<b>100</b>		2/100 (2)		0,32 [0,06; 1,62]	RD = -0,04 [-0,09; 0,01]	bd
<b>Van Paesschen 2013</b> [9, 10]	<b>50</b>	10	1/53 (2)	4/52 (8) <sup>e</sup>	0,23 [0,02; 2,14]	RD = -0,06 [-0,14; 0,02]	bd
	<b>150</b>		2/52 (4) <sup>f</sup>		0,48 [0,08; 2,74]	RD = -0,04 [-0,13; 0,05]	bd
<b>Metaanaliza (50–200 mg/d)</b>		7–12	28/908 (3)	19/511 (4)	0,79 [0,44; 1,41]	RD = -0,01 [-0,03; 0,01]	p = 0,27 I <sup>2</sup> = 23%

Badanie	Dawka BRV [mg/d]	OI [tyg.]	BRV	PLC	BRV vs PLC		
			n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	NNT/NNH/RD [95% CI]	p <sup>a</sup> / pTH <sup>b</sup>
<b>TEAE związane z leczeniem</b>							
Biton 2014 [1, 2]	50	12	bd	bd	-	-	bd
French 2010 [3, 4]	50	7	12/52 (23)	12/54 (22)	1,05 [0,42; 2,61]	RD = 0,01 [-0,15; 0,17]	bd
Klein 2015 [5, 6]	100	12	97/253 (38)	58/261 (22)	<b>2,18 [1,48; 3,20]</b>	<b>NNH = 6 [4; 12]</b>	bd
	200	12	110/250 (44)		<b>2,75 [1,87; 4,04]</b>	<b>NNH = 4 [3; 7]</b>	bd
Ryvlin 2014 [7, 8]	50	12	37/99 (37)	31/100 (31)	1,33 [0,74; 2,39]	RD = 0,06 [-0,07; 0,20]	bd
	100		42/100 (42)		1,61 [0,90; 2,88]	RD = 0,11 [-0,02; 0,24]	bd
Van Paesschen 2013 [9, 10]	50	10	22/53 (42)	22/52 (42)	0,97 [0,45; 2,10]	RD = -0,01 [-0,20; 0,18]	bd
	150		19/52 (37)		0,79 [0,36; 1,73]	RD = -0,06 [-0,25; 0,13]	bd
<b>Metaanaliza (50–200 mg/d)</b>		7–12	339/859 (39)	123/467 (26)	1,46 [0,88; 2,41]	RD = 0,08 [-0,03; 0,19]	p = 0,02 I <sup>2</sup> = 68%
<b>TEAE prowadzące do przerwania terapii</b>							
Biton 2014 [1, 2]	50	12	6/101 (6)	2/98 (2)	3,03 [0,60; 15,40]	RD = 0,04 [-0,01; 0,09]	bd
French 2010 [3, 4]	50	7	1/52 (2)	2/54 (4)	0,51 [0,04; 5,80]	RD = -0,02 [-0,08; 0,04]	bd
Klein 2015 [5, 6]	100	12	21/253 (8)	10/261 (4)	<b>2,27 [1,05; 4,93]</b>	<b>NNH = 22 [11; 287]</b>	bd
	200		17/250 (7)		1,83 [0,82; 4,08]	RD = 0,03 [-0,01; 0,07]	bd
Ryvlin 2014 [7, 8]	50	12	5/99 (5)	4/100 (4)	1,28 [0,33; 4,90]	RD = 0,01 [-0,05; 0,07]	bd
	100		5/100 (5)		1,26 [0,33; 4,85]	RD = 0,01 [-0,05; 0,07]	bd
Van Paesschen 2013 [9, 10]	50	10	2/53 (4)	1/52 (2)	2,00 [0,18; 22,75]	RD = 0,02 [-0,04; 0,08]	bd
	150		2/52 (4)		2,04 [0,18; 23,22]	RD = 0,02 [-0,04; 0,08]	bd
<b>Metaanaliza (50–200 mg/d)</b>		7–12	59/960 (6)	19/565 (3)	<b>1,82 [1,07; 3,10]</b>	<b>NNH = 37 [20; 200]</b>	p = 0,75 I <sup>2</sup> = 0%
<b>Senność</b>							
Biton 2014 [1, 2]	50	12	17/101 (17)	7/98 (7)	<b>2,63 [1,04; 6,66]</b>	<b>NNH = 10 [5; 127]</b>	bd
French 2010 [3, 4]	50	7	3/52 (6)	4/54 (7)	0,77 [0,16; 3,60]	RD = -0,02 [-0,11; 0,08]	bd
Klein 2015 [5, 6]	100	12	49/253 (19)	20/261 (8)	<b>2,89 [1,67; 5,03]</b>	<b>NNH = 8 [5; 17]</b>	bd
	200		42/250 (17)		<b>2,43 [1,38; 4,28]</b>	<b>NNH = 10 [6; 28]</b>	bd
Ryvlin 2014 [7, 8]	50	12	6/99 (6)	6/100 (6)	1,01 [0,31; 3,25]	RD = 0,001 [-0,07; 0,07]	bd

Badanie	Dawka BRV [mg/d]	OI [tyg.]	BRV	PLC	BRV vs PLC		
			n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	NNT/NNH/RD [95% CI]	p <sup>a</sup> / pTH <sup>b</sup>
	100		8/100 (8)		1,36 [0,45; 4,08]	RD = 0,02 [-0,05; 0,09]	bd
Van Paesschen 2013 [9, 10]	50	10	5/53 (9)	3/52 (6)	1,70 [0,39; 7,52]	RD = 0,04 [-0,06; 0,14]	bd
	150		3/52 (6)		1,00 [0,19; 5,20]	RD < 0,001 [-0,09; 0,09]	bd
<b>Metaanaliza (50–200 mg/d)</b>		7–12	133/960 (14)	40/565 (7)	<b>2,12 [1,46; 3,08]</b>	<b>NNH = 14 [10; 26]</b>	p = 0,36 I <sup>2</sup> = 9%
<b>Zmęczenie</b>							
Biton 2014 [1, 2]	50	12	10/101 (10)	2/98 (2)	<b>5,27 [1,13; 24,73]</b>	<b>NNH = 12 [6; 71]</b>	bd
French 2010 [3, 4]	50	7	3/52 (6)	2/54 (4)	1,59 [0,26; 9,94]	RD = 0,02 [-0,06; 0,10]	bd
Klein 2015 [5, 6]	100	12	19/253 (8)	10/261 (4)	2,04 [0,93; 4,47]	RD = 0,04 [-0,003; 0,08]	bd
	200		29/250 (12)		<b>3,29 [1,57; 6,91]</b>	<b>NNH = 12 [8; 31]</b>	bd
Ryvlin 2014 [7, 8]	50	12	4/99 (4)	2/100 (2)	2,06 [0,37; 11,53]	RD = 0,02 [-0,03; 0,07]	bd
	100		8/100 (8)		<b>4,26 [0,88; 20,59]</b>	<b>NNH = 16 [8; 6064]</b>	bd
Van Paesschen 2013 [9, 10]	50	10	7/53 (13)	4/52 (8)	1,83 [0,50; 6,66]	RD = 0,06 [-0,06; 0,17]	bd
	150		3/52 (6)		0,73 [0,16; 3,46]	RD = -0,02 [-0,12; 0,08]	bd
<b>Metaanaliza (50–200 mg/d)</b>		7–12	83/960 (9)	20/565 (4)	<b>2,53 [1,53; 4,19]</b>	<b>NNH = 19 [13; 37]</b>	p = 0,65 I <sup>2</sup> = 0%
<b>Zawroty głowy (ang. dizziness)</b>							
Biton 2014 [1, 2]	50	12	16/101 (16)	9/98 (9)	1,86 [0,78; 4,44]	RD = 0,07 [-0,02; 0,16]	bd
French 2010 [3, 4]	50	7	4/52 (8)	3/54 (6)	1,42 [0,30; 6,66]	RD = 0,02 [-0,07; 0,12]	bd
Klein 2015 [5, 6]	100	12	26/253 (10)	13/261 (5)	<b>2,19 [1,10; 4,35]</b>	<b>NNH = 18 [10; 139]</b>	bd
	200		36/250 (14)		<b>3,21 [1,66; 6,21]</b>	<b>NNH = 10 [6; 23]</b>	bd
Ryvlin 2014 [7, 8]	50	12	7/99 (7)	5/100 (5)	1,45 [0,44; 4,72]	RD = 0,02 [-0,05; 0,09]	bd
	100		5/100 (5)		1,00 [0,28; 3,57]	RD < 0,001 [-0,06; 0,06]	bd
Van Paesschen 2013 [9, 10]	50	10	2/53 (4)	3/52 (6)	0,64 [0,10; 4,00]	RD = -0,02 [-0,10; 0,06]	bd
	150		5/52 (10)		1,74 [0,39; 7,68]	RD = 0,04 [-0,06; 0,14]	bd
<b>Metaanaliza (50–200 mg/d)</b>		7–12	101/960 (11)	33/565 (6)	<b>1,99 [1,32; 3,01]</b>	<b>NNH = 19 [12; 44]</b>	p = 0,65 I <sup>2</sup> = 0%
<b>Ból głowy</b>							
Biton 2014 [1, 2]	50	12	13/101 (13)	14/98 (14)	0,89 [0,39; 2,00]	RD = -0,01 [-0,11; 0,08]	bd

Badanie	Dawka BRV [mg/d]	OI [tyg.]	BRV	PLC	BRV vs PLC		
			n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	NNT/NNH/RD [95% CI]	p <sup>a</sup> / pTH <sup>b</sup>
French 2010 [3, 4]	50	7	1/52 (2)	4/54 (7)	0,25 [0,03; 2,27]	RD = -0,05 [-0,13; 0,02]	bd
	100		17/253 (7)	22/261 (8)	0,78 [0,41; 1,51]	RD = -0,02 [-0,06; 0,03]	bd
Klein 2015 [5, 6]	200	12	20/250 (8)		0,94 [0,50; 1,78]	RD = -0,004 [-0,05; 0,04]	bd
	50		18/99 (18)	9/100 (9)	2,25 [0,96; 5,28]	RD = 0,09 [-0,003; 0,19]	bd
Ryvlin 2014 [7, 8]	100	12	9/100 (9)		1,00 [0,38; 2,63]	RD < 0,001 [-0,08; 0,08]	bd
	50		8/53 (15)	4/52 (8)	2,13 [0,60; 7,58]	RD = 0,07 [-0,05; 0,19]	bd
Van Paesschen 2013 [9, 10]	150	10	4/52 (8)		1,00 [0,24; 4,23]	RD < 0,001 [-0,10; 0,10]	bd
	50		8/53 (15)	4/52 (8)	2,13 [0,60; 7,58]	RD = 0,07 [-0,05; 0,19]	bd
Metaanaliza (50–200 mg/d)		7–12	90/960 (9)	53/565 (9)	1,01 [0,70; 1,45]	RD = 0,001 [-0,03; 0,03]	p = 0,45 I <sup>2</sup> = 0%

FI – faza dostosowywania dawki BRV (7–16 tyg.); FII – faza utrzymania dawki (7–12 tyg.)

a) Wartości raportowane przez autorów badania; b) W przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności; c) Wystąpił jeden zgon, zdarzenie miało miejsce po 2 tyg. od momentu utraty pacjenta z badania, w badaniu autopsyjnym stwierdzono encefalopatię niedotlenieniowo-niedokrwienną; d) Zareportowano 2 zgony, w tym jedno nagłe zdarzenie w przebiegu padaczki i jeden o niewyjaśnionej przyczynie; e) Dwa z 4 SAE, które wystąpiły w grupie PLC, uznano za związane z leczeniem, były to stan ponapadowy oraz zwichnięcie stawu. U jednego z pacjentów odnotowano także SAE po przerwaniu leczenia; f) Zareportowano 1 dodatkowe SAE (poronienie samoistne), które wystąpiło po zaprzestaniu przyjmowania BRV.

## A.2. Wyniki porównania bezpośredniego LCM vs PLC

### A.2.1. Odpowiedź na leczenie

Tabela 3.

Odpowiedź na leczenie wyrażona procentową redukcją napadów padaczkowych w badaniach RCT dla porównania LCM vs PLC (populacja mITT)

Badanie	Dawka LCM [mg/d]	OI [tyg.]	LCM	PLC	LCM vs PLC		
			n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	NNT/NNH/RD [95% CI]	p <sup>a</sup> / pTH <sup>b</sup>
≥50% redukcja napadów padaczkowych względem <i>baseline</i> : faza leczenia (FI + FII)							
Ben-Menachem 2007 [11, 12]	200	18	bd	bd	bd	bd	bd
	400		bd	bd	bd	bd	bd
Chung 2010 [13]	400	18	bd	bd	-	-	bd
Halász 2009 [14]	200	16	bd	bd	-	-	bd
	400		bd	bd	-	-	bd
Hong 2016 [15, 16]	200	16	bd	bd	-	-	bd
	400		bd	bd	-	-	bd

Badanie	Dawka LCM [mg/d]	OI [tyg.]	LCM		PLC		LCM vs PLC	
			n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	NNT/NNH/RD [95% CI]	p <sup>a</sup> / pTH <sup>b</sup>	
<b>Metaanaliza (200–400 mg/d)</b>		16–18	-	-	-	-	-	-
<b>≥50% redukcja napadów padaczkowych względem baseline: faza utrzymania dawki (FII)</b>								
<b>Ben-Menachem 2007 [11, 12]</b>	200	12	35/107 (32,7)	21/96 (21,9)	1,74 [0,92; 3,26]	RD = 0,11 [-0,01; 0,23]	p = 0,0899	
	400	12	44/107 (41,1)		<b>2,49 [1,34; 4,63]</b>	<b>NNT = 6 [4; 15]</b>	<b>p = 0,0038</b>	
<b>Chung 2010 [13]</b>	400	12	77/201 (38,3)	19/104 (18,3)	<b>2,78 [1,57; 4,93]<sup>c</sup></b>	<b>NNT = 5 [4; 10]</b>	<b>p &lt; 0,001</b>	
<b>Halász 2009 [14]</b>	200	12	56/160 (35,0)	41/159 (25,8)	1,55 [0,96; 2,51]	RD = 0,09 [-0,01; 0,19]	p = 0,07	
	400	12	64/158 (40,5)		<b>1,96 [1,22; 3,16]</b>	<b>NNT = 7 [5; 23]</b>	<b>p = 0,01</b>	
<b>Hong 2016 [15, 16]</b>	200	12	70/182 (38,5)	36/183 (19,7)	<b>2,55 [1,59; 4,09]<sup>d</sup></b>	<b>NNT = 6 [4; 11]</b>	<b>p &lt; 0,001</b>	
	400	12	88/179 (49,2)		<b>3,95 [2,47; 6,30]<sup>e</sup></b>	<b>NNT = 4 [3; 5]</b>	<b>p &lt; 0,001</b>	
<b>Metaanaliza (200–400 mg/d)</b>		12	434/1094 (39,7)	117/542 (21,6)	<b>2,39 [1,88; 3,03]</b>	<b>NNT = 6 [5; 8]</b>	p = 0,22 I <sup>2</sup> = 32%	
<b>Całkowite ustąpienie napadów padaczkowych: faza leczenia (FI + FII)</b>								
<b>Ben-Menachem 2007 [11, 12]</b>	200	18	bd	bd	-	-	bd	
	400	18	bd	bd	-	-	bd	
<b>Chung 2010 [13]</b>	400	18	bd	bd	-	-	bd	
<b>Halász 2009 [14]</b>	200	16	bd	bd	-	-	bd	
	400	16	bd	bd	-	-	bd	
<b>Hong 2016 [15, 16]</b>	200	16	bd	bd	-	-	bd	
	400	16	bd	bd	-	-	bd	
<b>Metaanaliza (200–400 mg/d)</b>		-	-	-	-	-	-	
<b>Całkowite ustąpienie napadów padaczkowych: faza utrzymania dawki (FII)</b>								
<b>Ben-Menachem 2007 [11, 12]</b>	200	12	1/107 (0,9)	0/96 (0)	2,72 [0,11; 67,52]	RD = 0,01 [-0,02; 0,04]	bd	
	400	12	5/107 (4,7)		10,36 [0,57; 189,80]	<b>NNT = 22 [11; 408]</b>	bd	
<b>Chung 2010 [13]</b>	400	12	4/201 (2,0)	0/104 (0)	4,76 [0,25; 89,30]	RD = 0,02 [-0,005; 0,04]	bd	
<b>Halász 2009 [14]</b>	200	12	5/160 (3,1)	3/159 (1,9)	1,68 [0,39; 7,14]	RD = 0,01 [-0,02; 0,05]	bd	
	400	12	3/158 (1,9)		1,01 [0,20; 5,06]	RD = 0,0001 [-0,03; 0,03]	bd	
<b>Hong 2016 [15, 16]</b>	200	12	8/182 (4,4) <sup>f</sup>	0/183 (0)	<b>17,88 [1,02; 312,06]</b>	<b>NNT = 23 [14; 81]</b>	bd	
	400	12	8/179 (4,5)		<b>18,19 [1,04; 317,54]</b>	<b>NNT = 23 [14; 80]</b>	bd	
<b>Metaanaliza (200–400 mg/d)</b>		12	34/1094 (3,1)	3/542 (0,6)	<b>4,01 [1,50; 10,72]</b>	<b>NNT = 40 [26; 80]</b>	p = 0,30 I <sup>2</sup> = 19%	

**FI** – faza dostosowywania dawki LCM (w badaniach Halász 2009 i Hong 2016 – 16 tyg., a w badaniach Ben-Menachem 2007 i Chung 2010 – 18 tyg.); **FII** – faza utrzymania dawki (we wszystkich 4 badaniach – 12 tyg.)

a) Wartości raportowane przez autorów badania; b) W przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności; c) Wartość OR raportowana przez autorów badania: 2,8; d) Wartość OR raportowana przez autorów badania: 2,6 [1,61; 4,15]; e) Wartość OR raportowana przez autorów badania: 4,1 [2,54; 6,55]; f) W publikacji podano inne odsetki: 4,7% i 5,4%, które obliczono w odniesieniu do pacjentów, którzy ukończyli fazę utrzymania dawki (FII).

## A.2.2. Profil bezpieczeństwa

**Tabela 4.**  
Częstość zdarzeń niepożądanych obserwowanych w badaniach RCT dla porównania LCM vs PLC

Badanie	Dawka LCM [mg/d]	OI [tyg.]	LCM	PLC	LCM vs PLC		
			n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	NNT/NNH/RD [95% CI]	p <sup>a</sup> / pTH <sup>b</sup>
<b>TEAE ogółem</b>							
<b>Ben-Menachem 2007</b> [11, 12]	200	18	85/107 (79)	68/97 (70)	1,65 [0,87; 3,12]	RD = 0,09 [-0,03; 0,21]	bd
	400	18	87/108 (81)		1,77 [0,93; 3,37]	RD = 0,10 [-0,01; 0,22]	bd
<b>Chung 2010</b> [13]	400	18	bd	bd	-	-	bd
<b>Halász 2009</b> [14]	200	16	bd	bd	-	-	bd
	400	16	bd	bd	-	-	bd
<b>Hong 2016</b> [15, 16]	200	16	119/183 (65)	128/184 (70)	0,81 [0,53; 1,26]	RD = -0,05 [-0,14; 0,05]	bd
	400	16	143/180 (79)		<b>1,69 [1,05; 2,73]</b>	<b>NNH = 10 [5; 101]</b>	bd
<b>Metaanaliza (200–400 mg/d)</b>		16–18	434/578 (75)	196/281 (70)	1,30 [0,94; 1,78]	RD = 0,05 [-0,01; 0,12]	p = 0,23 I <sup>2</sup> = 29%
<b>SAE ogółem</b>							
<b>Ben-Menachem 2007</b> [11, 12]	200	18	10/107 (9)	5/97 (5)	1,90 [0,62; 5,76]	RD = 0,04 [-0,03; 0,11]	bd
	400	18	6/108 (6)		1,08 [0,32; 3,67]	RD = 0,004 [-0,06; 0,07]	bd
<b>Chung 2010</b> [13]	400	18	12/204 (6)	3/104 (3)	2,10 [0,58; 7,63]	RD = 0,03 [-0,02; 0,08]	bd
<b>Halász 2009</b> [14]	200	16	13/163 (8)	6/163 (4)	2,27 [0,84; 6,12]	RD = 0,04 [-0,01; 0,09]	bd
	400	16	15/159 (9)		<b>2,73 [1,03; 7,21]</b>	<b>NNH = 17 [8; 271]</b>	bd
<b>Hong 2016</b> [15, 16]	200	16	2/183 (1)	3/184 (2)	0,67 [0,11; 4,04]	RD = -0,01 [-0,03; 0,02]	bd
	400	16	9/180 (5)		3,18 [0,85; 11,93]	RD = 0,03 [-0,003; 0,07]	bd
<b>Metaanaliza (200–400 mg/d)</b>		16–18	67/1104 (6)	17/548 (3)	<b>2,01 [1,17; 3,46]</b>	<b>NNH = 34 [20; 109]</b>	p = 0,90 I <sup>2</sup> = 0%
<b>TEAE związane z leczeniem</b>							
<b>Ben-Menachem 2007</b> [11, 12]	200	18	bd	bd	-	-	bd
	400	18	bd	bd	-	-	bd



Badanie	Dawka LCM [mg/d]	OI [tyg.]	LCM	PLC	LCM vs PLC		
			n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	NNT/NNH/RD [95% CI]	p <sup>a</sup> / pTH <sup>b</sup>
Chung 2010 [13]	400	18	bd	bd	-	-	bd
Halász 2009 [14]	200	16	bd	bd	-	-	bd
	400	16	bd	bd	-	-	bd
Hong 2016 [15, 16]	200	16	64/183 (35)	47/184 (26)	1,57 [1,00; 2,46]	NNH = 10 [5; 1282]	bd
	400	16	109/180 (61)		4,47 [2,86; 6,99]	NNH = 2 [2; 3]	bd
<b>Metaanaliza (200–400 mg/d)</b>		16	173/363 (48)	47/184 (26)	<b>2,65 [1,80; 3,92]</b>	<b>NNH = 4 [3; 7]</b>	-
<b>TEAE prowadzące do przerwania terapii</b>							
Ben-Menachem 2007 [11, 12]	200	18	12/107 (11)	5/97 (5)	2,32 [0,79; 6,86]	RD = 0,06 [-0,01; 0,13]	bd
	400	18	20/108 (19)		4,18 [1,50; 11,63]	NNH = 7 [4; 20]	bd
Chung 2010 [13]	400	18	37/204 (18)	5/104 (5)	4,39 [1,67; 11,53]	NNH = 7 [4; 15]	bd
Halász 2009 [14]	200	16	10/163 (6)	8/163 (5)	1,27 [0,49; 3,29]	RD = 0,01 [-0,04; 0,06]	bd
	400	16	24/159 (15)		3,44 [1,50; 7,92]	NNH = 9 [6; 26]	bd
Hong 2016 [15, 16]	200	16	8/183 (4)	12/184 (7)	0,66 [0,26; 1,64]	RD = -0,02 [-0,07; 0,02]	bd
	400	16	28/180 (16)		2,64 [1,30; 5,37]	NNH = 11 [6; 37]	bd
<b>Metaanaliza (200–400 mg/d)</b>		16–18	139/1104 (13)	30/548 (5)	<b>2,48 [1,65; 3,73]</b>	<b>NNH = 14 [10; 22]</b>	p = 0,34 I <sup>2</sup> = 11%
<b>Senność</b>							
Ben-Menachem 2007 [11, 12]	200	18	8/107 (7)	6/97 (6)	1,23 [0,41; 3,67]	RD = 0,01 [-0,06; 0,08]	bd
	400	18	13/108 (12)		2,08 [0,76; 5,69]	RD = 0,06 [-0,02; 0,14]	bd
Chung 2010 [13]	400	18	21/204 (10)	7/104 (7)	1,59 [0,65; 3,87]	RD = 0,04 [-0,03; 0,10]	bd
Halász 2009 [14]	200	16	7/163 (4)	6/163 (4)	1,17 [0,39; 3,57]	RD = 0,01 [-0,04; 0,05]	bd
	400	16	6/159 (4)		1,03 [0,32; 3,25]	RD = 0,001 [-0,04; 0,04]	bd
Hong 2016 [15, 16]	200	16	18/183 (10)	7/184 (4)	2,76 [1,12; 6,77]	NNH = 16 [8; 110]	bd
	400	16	19/180 (11)		2,98 [1,22; 7,28]	NNH = 14 [8; 67]	bd
<b>Metaanaliza (200–400 mg/d)</b>		16–18	92/1104 (8)	26/548 (5)	<b>1,82 [1,16; 2,85]</b>	<b>NNH = 28 [16; 86]</b>	p = 0,51 I <sup>2</sup> = 0%
<b>Zmęczenie</b>							
Ben-Menachem 2007 [11, 12]	200	18	11/107 (10)	5/97 (5)	2,11 [0,71; 6,30]	RD = 0,05 [-0,02; 0,12]	bd
	400	18	13/108 (12)		2,52 [0,86; 7,34]	RD = 0,07 [-0,01; 0,14]	bd

Badanie	Dawka LCM [mg/d]	OI [tyg.]	LCM	PLC	LCM vs PLC		
			n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	NNT/NNH/RD [95% CI]	p <sup>a</sup> / pTH <sup>b</sup>
Chung 2010 [13]	400	18	bd	bd	-	-	bd
Halász 2009 [14]	200	16	8/163 (5)	6/163 (4)	1,35 [0,46; 3,98]	RD = 0,01 [-0,03; 0,06]	bd
	400	16	10/159 (6)		1,76 [0,62; 4,95]	RD = 0,03 [-0,02; 0,07]	bd
Hong 2016 [15, 16]	200	16	bd	bd	-	-	bd
	400	16	bd	bd	-	-	bd
<b>Metaanaliza (200–400 mg/d)</b>		16–18	42/537 (8)	11/260 (4)	1,89 [0,96; 3,74]	<b>NNH = 28 [14; 637]</b>	p = 0,57 I <sup>2</sup> = 0%
<b>Zawroty głowy (ang. dizziness)</b>							
Ben-Menachem 2007 [11, 12]	200	18	26/107 (24)	10/97 (10)	<b>2,79 [1,27; 6,15]</b>	<b>NNH = 7 [4; 25]</b>	bd
	400	18	28/108 (26)		<b>3,05 [1,39; 6,66]</b>	<b>NNH = 6 [3; 18]</b>	bd
Chung 2010 [13]	400	18	86/204 (42)	11/104 (11)	<b>6,16 [3,11; 12,21]</b>	<b>NNH = 3 [2; 4]</b>	bd
Halász 2009 [14]	200	16	17/163 (10)	8/163 (5)	2,26 [0,94; 5,39]	RD = 0,06 [-0,002; 0,11]	bd
	400	16	25/159 (16)		<b>3,61 [1,58; 8,28]</b>	<b>NNH = 9 [5; 23]</b>	bd
Hong 2016 [15, 16]	200	16	30/183 (16)	17/184 (9)	<b>1,93 [1,02; 3,63]</b>	<b>NNH = 13 [7; 284]</b>	bd
	400	16	64/180 (36)		<b>5,42 [3,02; 9,73]</b>	<b>NNH = 3 [2; 5]</b>	bd
<b>Metaanaliza (200–400 mg/d)</b>		16–18	276/1104 (25)	46/548 (8)	<b>3,72 [2,67; 5,19]</b>	<b>NNH = 6 [5; 7]</b>	p = 0,39 I <sup>2</sup> = 0%
<b>Ból głowy</b>							
Ben-Menachem 2007 [11, 12]	200	18	12/107 (11)	9/97 (9)	1,24 [0,50; 3,07]	RD = 0,02 [-0,06; 0,10]	bd
	400	18	26/108 (24)		<b>3,10 [1,37; 7,01]</b>	<b>NNH = 6 [4; 20]</b>	bd
Chung 2010 [13]	400	18	26/204 (13)	12/104 (12)	1,12 [0,54; 2,32]	RD = 0,01 [-0,06; 0,09]	bd
Halász 2009 [14]	200	16	18/163 (11)	12/163 (7)	1,56 [0,73; 3,36]	RD = 0,04 [-0,03; 0,10]	bd
	400	16	13/159 (8)		1,12 [0,49; 2,54]	RD = 0,01 [-0,05; 0,07]	bd
Hong 2016 [15, 16]	200	16	15/183 (8)	11/184 (6)	1,40 [0,63; 3,15]	RD = 0,02 [-0,03; 0,07]	bd
	400	16	19/180 (11)		1,86 [0,86; 4,02]	RD = 0,05 [-0,01; 0,10]	bd
<b>Metaanaliza (200–400 mg/d)</b>		16–18	129/1104 (12)	44/548 (8)	<b>1,50 [1,05; 2,16]</b>	<b>NNH = 28 [15; 162]</b>	p = 0,68 I <sup>2</sup> = 0%
<b>Podwójne widzenie</b>							
Ben-Menachem 2007 [11, 12]	200	18	4/107 (3,7)	2/97 (2,1)	1,84 [0,33; 10,30]	RD = 0,02 [-0,03; 0,06]	bd
	400	18	12/108 (11,1)		<b>5,94 [1,29; 27,25]</b>	<b>NNH = 11 [6; 40]</b>	bd

Badanie	Dawka LCM [mg/d]	OI [tyg.]	LCM	PLC	LCM vs PLC		
			n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	NNT/NNH/RD [95% CI]	p <sup>a</sup> / pTH <sup>b</sup>
Chung 2010 [13]	400	18	21/204 (10,3)	3/104 (2,9)	3,86 [1,12; 13,27]	NNH = 13 [7; 46]	bd
Halász 2009 [14]	200	16	13/163 (8,0)	2/163 (1,2)	6,98 [1,55; 31,43]	NNH = 14 [8; 44]	bd
	400	16	16/159 (10,1)		9,01 [2,04; 39,85]	NNH = 11 [7; 25]	bd
Hong 2016 [15, 16]	200	16	4/183 (2,2)	1/184 (0,5)	4,09 [0,45; 36,94]	RD = 0,02 [-0,01; 0,04]	bd
	400	16	12/180 (6,7)		13,07 [1,68; 101,61]	NNH = 16 [10; 42]	bd
<b>Metaanaliza (200–400 mg/d)</b>		16–18	82/1104 (7,4)	8/548 (1,5)	5,46 [2,62; 11,38]	NNH = 16 [12; 24]	p = 0,81 I <sup>2</sup> = 0%
<b>Nudności</b>							
Ben-Menachem 2007 [11, 12]	200	18	11/107 (10,3)	9/97 (9,3)	1,12 [0,44; 2,83]	RD = 0,01 [-0,07; 0,09]	bd
	400	18	16/108 (14,8)		1,70 [0,71; 4,05]	RD = 0,06 [-0,03; 0,14]	bd
Chung 2010 [13]	400	18	24/204 (11,8)	5/104 (4,8)	2,64 [0,98; 7,13]	NNH = 14 [7; 108]	bd
Halász 2009 [14]	200	16	9/163 (5,5)	2/163 (1,2)	4,70 [1,00; 22,12]	NNH = 23 [12; 248]	bd
	400	16	13/159 (8,2)		7,17 [1,59; 32,30]	NNH = 14 [8; 42]	bd
Hong 2016 [15, 16]	200	16	5/183 (2,7)	5/184 (2,7)	1,01 [0,29; 3,53]	RD = 0,0001 [-0,03; 0,03]	bd
	400	16	8/180 (4,4)		1,67 [0,53; 5,19]	RD = 0,02 [-0,02; 0,06]	bd
<b>Metaanaliza (200–400 mg/d)</b>		16–18	86/1104 (7,8)	21/548 (3,8)	2,10 [1,29; 3,44]	NNH = 25 [16; 61]	p = 0,28 I <sup>2</sup> = 22%

FI – faza dostosowywania dawki LCM (w badaniach Halász 2009 i Hong 2016 – 16 tyg., a w badaniach Ben-Menachem 2007 i Chung 2010 – 18 tyg.); FII – faza utrzymania dawki (we wszystkich 4 badaniach – 12 tyg.)

a) Wartości raportowane przez autorów badania; b) W przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności.

### A.3. Wyniki porównania bezpośredniego VGB vs PLC

#### A.3.1. Odpowiedź na leczenie

Tabela 5.

Odpowiedź na leczenie wyrażona procentową redukcją napadów padaczkowych w badaniach RCT dla porównania VGB vs PLC (populacja mITT)

Badanie	Dawka VGB [g/d]	OI [tyg.]	VGB	PLC	VGB vs PLC		
			n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	NNT/NNH/RD [95% CI]	p <sup>a</sup> / pTH <sup>b</sup>
<b>≥50% redukcja napadów padaczkowych względem baseline: faza leczenia (FI + FII)</b>							
Beran 1996 [17]	2–3	8	bd	bd	-	-	bd
Dean 1999 [18]	3	18	22/43 (51,2)	3/45 (6,7)	14,67 [3,94; 54,64]	NNT = 3 [2; 4]	p < 0,0001

Badanie	Dawka VGB [g/d]	OI [tyg.]	VGB	PLC	VGB vs PLC		
			n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	NNT/NNH/RD [95% CI]	p <sup>a</sup> / pTH <sup>b</sup>
French 1996 [19]	3	16	40/92 (43,5)	17/90 (18,9)	3,30 [1,69; 6,45]	NNT = 5 [3; 9]	p < 0,001
Gram 1985 [20]	3	12	bd	bd	-	-	bd
Grünewald 1994 [21]	3	20	bd	bd	-	-	bd
McKee 1993 [22]	2 <sup>d</sup>	12	bd	bd	-	-	bd
Rimmer 1984 [23]	3	9	bd	bd	-	-	bd
Tartara 1986 [24]	2-3	7	bd	bd	-	-	bd
<b>Metaanaliza (3 g/d)</b>		16-18	62/135 (45,9)	20/135 (14,8)	6,23 [1,46; 26,60]	NNT = 3 [2; 8]	p = 0,05 I <sup>2</sup> = 75%
<b>≥50% redukcja napadów padaczkowych względem baseline: faza utrzymania dawki (FII)</b>							
Beran 1996 [17]	2-3	8 <sup>e</sup>	bd	bd	-	-	bd
Dean 1999 [18]	3	12	bd	bd	-	-	bd
French 1996 [19]	3	12	bd	bd	-	-	bd
Gram 1985 [20]	3	12	bd	bd	-	-	bd
Grünewald 1994 [21]	3	8	10 <sup>e</sup> /22 (45,5)	4 <sup>e</sup> /23 (17,4)	3,96 [1,01; 15,52]	NNT = 4 [2; 48]	bd
McKee 1993 [22]	2 <sup>d</sup>	12	bd	bd	-	-	bd
Rimmer 1984 [23]	3	9	bd	bd	-	-	bd
Tartara 1986 [24]	2-3	7	bd	bd	-	-	bd
<b>Całkowite ustąpienie napadów padaczkowych: faza leczenia (FI + FII)</b>							
Beran 1996 [17]	2-3	8 <sup>e</sup>	2/80 <sup>e</sup> (2,5)	0/80 (0)	5,13 [0,24; 108,51]	RD = 0,03 [-0,02; 0,07]	bd
Dean 1999 [18]	3	18	4/43 (9,3)	0/45 (0)	10,37 [0,54; 198,60]	RD = 0,09 [-0,004; 0,19]	bd
French 1996 [19]	3	16	6/92 (6,5)	1/90 (1,1)	6,21 [0,73; 52,65]	RD = 0,05 [-0,001; 0,11]	bd
Gram 1985 [20]	3	12	bd	bd	-	-	bd
Grünewald 1994 [21]	3	20	bd	bd	-	-	bd
McKee 1993 [22]	2 <sup>d</sup>	12	bd	bd	-	-	bd
Rimmer 1984 [23]	3	9	bd	bd	-	-	bd
Tartara 1986 [24]	2-3	7	bd	bd	-	-	bd
<b>Metaanaliza (3 g/d)</b>		8-18	12/215 (5,6)	1/215 (0,5)	6,91 [1,54; 30,94]	NNT = 20 [12; 59]	p = 0,94 I <sup>2</sup> = 0%
<b>Całkowite ustąpienie napadów padaczkowych: faza utrzymania dawki (FII)</b>							
Beran 1996 [17]	2-3	8 <sup>e</sup>	2/80 <sup>e</sup> (2,5)	0/80 (0)	5,13 [0,24; 108,51]	RD = 0,03 [-0,02; 0,07]	bd
Dean 1999 [18]	3	12	bd	bd	-	-	bd
French 1996 [19]	3	12	bd	bd	-	-	bd

Badanie	Dawka VGB [g/d]	OI [tyg.]	VGB	PLC	VGB vs PLC		
			n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	NNT/NNH/RD [95% CI]	p <sup>a</sup> / pTH <sup>b</sup>
Gram 1985 [20]	3	12 <sup>g</sup>	0/18 (0)	1/18 (5,6)	0,32 [0,01; 8,27]	RD = -0,06 [-0,02; 0,09]	bd
Grünewald 1994 [21]	3	8	bd	bd	-	-	bd
McKee 1993 [22]	2 <sup>d</sup>	12	bd	bd	-	-	bd
Rimmer 1984 [23]	3	9	bd	bd	-	-	bd
Tartara 1986 [24]	2-3	7	bd	bd	-	-	bd
<b>Metaanaliza (3 g/d)</b>		8-12	2/98 (2,0)	1/98 (1,0)	1,51 [0,25; 9,28]	RD = 0,01 [-0,03; 0,05]	p = 0,22 I <sup>2</sup> = 33%

FI – faza dostosowywania dawki VGB; FII – faza utrzymania dawki

a) Wartości raportowane przez autorów badania; b) W przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności; c) Przedstawiono najwyższy uzyskany wynik w grupie otrzymującej VGB i w grupie PLC ze względu na to, że w badaniu raportowano wyniki tych samych pacjentów w dwóch okresach (między 4., a 12. tyg. oraz między 12., a 20. tyg.). Podobną metodykę zastosowano w przeglądzie Cochrane [25]; d) Pacjenci przyjmowali początkowo VGB w dawce 2 g/d, a następnie w dawce 3 g/d, przedstawiono wyniki dla VGB w dawce 2 g/d ze względu na ryzyko dwukrotnego uwzględnienia danych tych samych pacjentów; e) Nie przeprowadzono stopniowego dostosowania dawki; f) 2 przypadki całkowitego ustąpienia napadów wystąpiły u pacjentów, którzy przyjmowali VGB w dawce 3 g/d; g) Faza leczenia trwała 12 tyg., autorzy przedstawili wyniki dla ostatnich 8 tyg. leczenia.

### A.3.2. Profil bezpieczeństwa

Tabela 6.  
Częstość zdarzeń niepożądanych obserwowanych w badaniach RCT dla porównania VGB vs PLC

Badanie	Dawka VGB [g/d]	OI [tyg.]	VGB	PLC	VGB vs PLC		
			n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	NNT/NNH/RD [95% CI]	p <sup>a</sup> / pTH <sup>b</sup>
<b>TEAE ogółem</b>							
Beran 1996 [17]	2	8	36/49 (73)	26/49 (53)	2,45 [1,05; 5,71]	NNH = 4 [2; 57]	bd
	3	8	27/43 (63)	21/41 (51)	1,61 [0,67; 3,84]	RD = 0,12 [-0,09; 0,33]	bd
Dean 1999 [18]	3	18	bd	bd	-	-	bd
French 1996 [19]	3	16	bd	bd	-	-	bd
Gram 1985 [20]	3	12	bd	bd	-	-	bd
Grünewald 1994 [21]	3	20	bd	bd	-	-	bd
McKee 1993 [22]	2	6	23 <sup>c</sup> /24 (bd)	5 <sup>c</sup> /24 (bd)	-	-	bd
Rimmer 1984 [23]	3	9	18/24 (75)	10/24 (42)	4,20 [1,23; 14,37]	NNH = 3 [1; 14]	bd
Tartara 1986 [24]	2-3	7	bd	bd	-	-	bd
<b>Metaanaliza (2-3 g/d)</b>		8-9	81/116 (70)	57/114 (50)	2,31 [1,35; 3,97]	NNH = 5 [3; 13]	p = 0,45 I <sup>2</sup> = 0%
<b>SAE ogółem</b>							

Badanie	Dawka VGB [g/d]	OI [tyg.]	VGB	PLC	VGB vs PLC		
			n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	NNT/NNH/RD [95% CI]	p <sup>a</sup> / pTH <sup>b</sup>
Beran 1996 [17]	2	8	bd	bd	-	-	bd
	3	8	bd	bd	-	-	bd
Dean 1999 [18]	3	18	bd	bd	-	-	bd
French 1996 [19]	3	16	bd	bd	-	-	bd
Gram 1985 [20]	3	12	bd	bd	-	-	bd
Grünwald 1994 [21]	3	20	bd	bd	-	-	bd
McKee 1993 [22]	2	6	bd	bd	-	-	bd
Rimmer 1984 [23]	3	9	bd	bd	-	-	bd
Tartara 1986 [24]	2-3	7	bd	bd	-	-	bd
<b>TEAE związane z leczeniem</b>							
Beran 1996 [17]	2	8	bd	bd	-	-	bd
	3	8	bd	bd	-	-	bd
Dean 1999 [18]	3	18	39/44 (89)	35/45 (78)	2,23 [0,69; 7,16]	RD = 0,11 [-0,04; 0,26]	bd
French 1996 [19]	3	16	80 <sup>d</sup> /92 (86)	77 <sup>d</sup> /90 (86)	1,13 [0,48; 2,62]	RD = 0,01 [-0,09; 0,11]	bd
Gram 1985 [20]	3	12	bd	bd	-	-	bd
Grünwald 1994 [21]	3	20	bd	bd	-	-	bd
McKee 1993 [22]	2	6	bd	bd	-	-	bd
Rimmer 1984 [23]	3	9	bd	bd	-	-	bd
Tartara 1986 [24]	2-3	7	bd	bd	-	-	bd
<b>Metaanaliza (3 g/d)</b>		16-18	119/136 (88)	112/135 (83)	1,43 [0,73; 2,82]	RD = 0,05 [-0,04; 0,13]	p = 0,35 I <sup>2</sup> = 0%
<b>TEAE prowadzące do przerwania terapii</b>							
Beran 1996 [17]	2-3	8	1/97 (1)	1/97 (1)	1,00 [0,06; 16,22]	RD < 0,001 [-0,03; 0,03]	bd
Dean 1999 [18]	3	18	5/44 (11,4)	1/45 (2)	5,64 [0,63; 50,40]	RD = 0,09 [-0,01; 0,19]	bd
French 1996 [19]	3	16	7/92 (8)	2/90 (2)	3,62 [0,73; 17,94]	RD = 0,05 [-0,01; 0,12]	bd
Gram 1985 [20]	3	12	2/21 (10)	0/21 (0)	5,51 [0,25; 122,08]	RD = 0,10 [-0,06; 0,25]	bd

Badanie	Dawka VGB [g/d]	OI [tyg.]	VGB		PLC		VGB vs PLC	
			n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	NNT/NNH/RD [95% CI]	p <sup>a</sup> / pTH <sup>b</sup>	
Grünewald 1994 [21]	3	20	bd	bd	-	-	bd	
McKee 1993 [22]	2	6	bd	bd	-	-	bd	
Rimmer 1984 [23]	3	9	bd	bd	-	-	bd	
Tartara 1986 [24]	3	7	1/23 (4)	0/23 (0)	3,13 [0,12; 81,00]	RD = 0,04 [-0,07; 0,16]	bd	
<b>Metaanaliza (2–3 g/d)</b>	<b>8–18</b>		<b>16/227 (7)</b>	<b>4/276 (1)</b>	<b>3,58 [1,30; 9,84]</b>	<b>NNH = 23 [13; 88]</b>	<b>p = 0,90 I<sup>2</sup> = 0%</b>	
<b>Senność</b>								
Beran 1996 [17]	2	8	7/49 (14)	4/49 (8)	1,88 [0,51; 6,87]	RD = 0,06 [-0,06; 0,19]	bd	
	3	8	9/43 (21)	5/41 (12)	1,91 [0,58; 6,26]	RD = 0,09 [-0,07; 0,24]	bd	
Dean 1999 [18]	3	18	11/44 (25)	12/45 (27)	0,92 [0,35; 2,37]	RD = -0,02 [-0,20; 0,17]	bd	
French 1996 [19]	3	16	27 <sup>d</sup> /92 (29)	12 <sup>d</sup> /90 (13)	<b>2,70 [1,27; 5,75]</b>	<b>NNH = 6 [3; 22]</b>	bd	
Gram 1985 [20]	3	12	bd	bd	-	-	bd	
Grünewald 1994 [21]	3	20	bd	bd	-	-	bd	
McKee 1993 [22]	2	6	bd	bd	-	-	bd	
Rimmer 1984 [23]	3	9	7/24 (29)	2/24 (8)	4,53 [0,83; 24,65]	RD = 0,21 [-0,004; 0,42]	p < 0,01	
Tartara 1986 [24]	2–3	7	7/23 (30)	1/23 (4)	<b>9,63 [1,08; 86,18]</b>	<b>NNH = 3 [2; 18]</b>	bd	
<b>Metaanaliza (2–3 g/d)</b>	<b>7–18</b>		<b>68/275 (25)</b>	<b>36/272 (13)</b>	<b>2,16 [1,38; 3,38]</b>	<b>NNH = 8 [5; 19]</b>	<b>p = 0,30 I<sup>2</sup> = 18%</b>	
<b>Zmęczenie</b>								
Beran 1996 [17]	2	8	7/49 (14)	5/49 (10)	1,47 [0,43; 4,98]	RD = 0,04 [-0,09; 0,17]	bd	
	3	8	5/43 (12)	2/41 (5)	2,57 [0,47; 14,04]	RD = 0,07 [-0,05; 0,18]	bd	
Dean 1999 [18]	3	18	13/44 (30)	9/45 (20)	1,68 [0,63; 4,45]	RD = 0,10 [-0,08; 0,27]	bd	
French 1996 [19]	3	16	18 <sup>d</sup> /92 (20)	12 <sup>d</sup> /90 (13)	1,58 [0,71; 3,51]	RD = 0,06 [-0,04; 0,17]	bd	
Gram 1985 [20]	3	12	3/21 (14)	4/21 (19)	0,71 [0,14; 3,64]	RD = -0,05 [-0,27; 0,18]	bd	
Grünewald 1994 [21]	3	20	4/22 (18)	3/23 (13)	1,48 [0,29; 7,54]	RD = 0,05 [-0,16; 0,26]	NS	
McKee 1993 [22]	2	6	7/24 (29) <sup>f</sup>	0/24 (0) <sup>f</sup>	<b>21,00 [1,12; 392,38]</b>	<b>NNH = 3 [2; 10]</b>	bd	

Badanie	Dawka VGB [g/d]	OI [tyg.]	VGB	PLC	VGB vs PLC		
			n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	NNT/NNH/RD [95% CI]	p <sup>a</sup> / pTH <sup>b</sup>
Rimmer 1984 [23]	3	9	bd	bd	-	-	bd
Tartara 1986 [24]	2-3	7	0/23 (0)	2/23 (9)	0,18 [0,01; 4,03]	RD = -0,09 [-0,23; 0,05]	bd
<b>Metaanaliza (2-3 g/d)</b>		7-20	57/318 (18)	37/316 (12)	<b>1,65 [1,06; 2,57]</b>	<b>NNH = 15 [8; 122]</b>	p = 0,52 I <sup>2</sup> = 0%
<b>Zawroty głowy (ang. dizziness)</b>							
Beran 1996 [17]	2	8	3/49 (6)	1/49 (2)	3,13 [0,31; 31,19]	RD = 0,04 [-0,04; 0,12]	bd
	3	8	4/43 (9)	3/41 (7)	1,30 [0,27; 6,20]	RD = 0,02 [-0,10; 0,14]	bd
Dean 1999 [18]	3	18	11/44 (25)	5/45 (11)	2,67 [0,84; 8,45]	RD = 0,14 [-0,02; 0,30]	bd
French 1996 [19]	3	16	bd	bd	-	-	bd
Gram 1985 [20]	3	12	1/21 (5)	1/21 (5)	1,00 [0,06; 17,12]	RD < 0,001 [-0,13; 0,13]	bd
Grünwald 1994 [21]	3	20	3/22 (14)	1/23 (4)	3,47 [0,33; 36,24]	RD = 0,09 [-0,07; 0,26]	NS
McKee 1993 [22]	2	6	3/24 (13) <sup>f</sup>	1/24 (4) <sup>f</sup>	3,29 [0,32; 34,08]	RD = 0,08 [-0,07; 0,24]	bd
Rimmer 1984 [23]	3	9	bd	bd	-	-	bd
Tartara 1986 [24]	2-3	7	2/23 (9) <sup>e</sup>	1/23 (4) <sup>e</sup>	2,10 [0,18; 24,87]	RD = 0,04 [-0,10; 0,19]	bd
<b>Metaanaliza (2-3 g/d)</b>		7-20	27/226 (12)	13/226 (6)	<b>2,28 [1,14; 4,58]</b>	<b>NNH = 15 [8; 89]</b>	p = 0,98 I <sup>2</sup> = 0%
<b>Ból głowy</b>							
Beran 1996 [17]	2	8	5/49 (10)	4/49 (8)	1,28 [0,32; 5,08]	RD = 0,02 [-0,09; 0,13]	bd
	3	8	2/43 (5)	2/41 (5)	0,95 [0,13; 7,09]	RD = -0,002 [-0,09; 0,09]	bd
Dean 1999 [18]	3	18	6/44 (14)	6/45 (13)	1,03 [0,30; 3,46]	RD = 0,003 [-0,14; 0,14]	bd
French 1996 [19]	3	16	20 <sup>d</sup> /92 (22)	15 <sup>d</sup> /90 (17)	1,39 [0,66; 2,92]	RD = 0,05 [-0,06; 0,16]	bd
Gram 1985 [20]	3	12	1/21 (5)	1/21 (5)	1,00 [0,06; 17,12]	RD < 0,001 [-0,13; 0,13]	bd
Grünwald 1994 [21]	3	20	1/22 (5)	4/23 (17)	0,23 [0,02; 2,21]	RD = -0,13 [-0,31; 0,05]	NS
McKee 1993 [22]	2	6	2/24 (8) <sup>f</sup>	1/24 (4) <sup>f</sup>	2,09 [0,18; 24,73]	RD = 0,04 [-0,09; 0,18]	bd
Rimmer 1984 [23]	3	9	bd	bd	-	-	bd
Tartara 1986 [24]	2-3	7	2/23 (9)	1/23 (4)	2,10 [0,18; 24,87]	RD = -0,04 [-0,10; 0,19]	bd



Badanie	Dawka VGB [g/d]	OI [tyg.]	VGB	PLC	VGB vs PLC			
			n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	NNT/NNH/RD [95% CI]	p <sup>a</sup> / pTH <sup>b</sup>	
<b>Metaanaliza (2–3 g/d)</b>			7–20	39/318 (12)	34/316 (11)	1,16 [0,71; 1,91]	RD = 0,01 [-0,03; 0,06]	p = 0,85 I <sup>2</sup> = 0%
<b>Zaburzenia widzenia</b>								
<b>Beran 1996</b> [17]	2	8	1/49 (2,0) <sup>g</sup>	1/49 (2,0) <sup>g</sup>	1,00 [0,06; 16,45]	RD < 0,001 [-0,06; 0,06]	bd	
	3		3/43 (7,0) <sup>g</sup>	2/41 (4,9) <sup>g</sup>	1,46 [0,23; 9,23]	RD = 0,02 [-0,08; 0,12]	bd	
<b>Dean 1999</b> [18]	3	18	7/44 (15,9) <sup>g</sup>	3/45 (6,7) <sup>g</sup>	2,65 [0,64; 10,99]	RD = 0,09 [-0,04; 0,22]	bd	
<b>French 1996</b> [19]	3	16	bd	bd	-	-	bd	
<b>Gram 1985</b> [20]	3	12	bd	bd	-	-	bd	
<b>Grünewald 1994</b> [21]	3	20	bd	bd	-	-	bd	
<b>McKee 1993</b> [22]	2	6	2/24 (8,3) <sup>h</sup>	2/24 (8,3) <sup>h</sup>	1,00 [0,13; 7,75]	RD < 0,001 [-0,16; 0,16]	bd	
<b>Rimmer 1984</b> [23]	3	9	bd	bd <sup>i</sup>	-	-	bd	
<b>Tartara 1986</b> [24]	2–3	7	bd	bd	-	-	bd	
<b>Metaanaliza (2–3 g/d)</b>			8–18	13/160 (8,1)	8/159 (5,0)	1,69 [0,68; 4,23]	RD = 0,03 [-0,02; 0,08]	p = 0,85 I <sup>2</sup> = 0%
<b>Ból stawów</b>								
<b>Beran 1996</b> [17]	2 g/d	8	bd	bd	-	-	bd	
	3 g/d		bd	bd	-	-	bd	
<b>Dean 1999</b> [18]	3 g/d	18	bd	bd	-	-	bd	
<b>French 1996</b> [19]	3 g/d	16	bd	bd	-	-	bd	
<b>Gram 1985</b> [20]	3 g/d	12	bd	bd	-	-	bd	
<b>Grünewald 1994</b> [21]	3 g/d	20	bd	bd	-	-	bd	
<b>McKee 1993</b> [22]	2 g/d	6	bd	bd	-	-	bd	
<b>Rimmer 1984</b> [23]	3 g/d	9	bd	bd	-	-	bd	
<b>Tartara 1986</b> [24]	2–3 g/d	7	bd	bd	-	-	bd	

FI – faza dostosowywania dawki VGB; FII – faza utrzymania dawki; ns – nieistotna statystycznie różnica.

a) Wartości raportowane przez autorów badania; b) w przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności; c) podano sumę zdarzeń niepożądanych; d) AE określone jako prawdopodobnie związane z leczeniem; e) Zareportowano łącznie zawroty głowy (ang. *dizziness*) oraz układowe zawroty głowy (ang. *vertigo*); f) Pacjenci przyjmowali początkowo VGB w dawce 2 g/d, a następnie w dawce 3 g/d, przedstawiono wyniki dla VGB w dawce 2 g/d ze względu na ryzyko dwukrotnego uwzględnienia danych tych samych pacjentów; g) Określone w badaniu jako zaburzenia widzenia; h) Określone w badaniu jako niewyraźne widzenie (ang. *blurred vision*); i) Odnotowano 1 przypadek omamów wzrokowych (ang. *visual hallucinations*) w grupie otrzymującej PLC.

## A.4. Wyniki porównania bezpośredniego TGB vs PLC

### A.4.1. Odpowiedź na leczenie

Tabela 7.  
Odpowiedź na leczenie wyrażona procentową redukcją napadów padaczkowych w badaniach RCT dla porównania TGB vs PLC (populacja mITT)

Badanie	Dawka TGB [mg/d]	OI [tyg.]	TGB	PLC	TGB vs PLC		
			n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	NNT/NNH/RD [95% CI]	p <sup>a</sup> / pTH <sup>b</sup>
<b>≥50% redukcja napadów padaczkowych: faza leczenia (FI + FII)</b>							
Kälviäinen 1998 [26]	30	18	11/77 (14,3)	5/77 (6,5)	2,40 [0,79; 7,27]	RD = 0,08 [-0,02; 0,17]	p = 0,169
Sachdeo 1997 [27]	32	12	61/211 (28,9) <sup>c</sup>	10/107 (9,3) <sup>c</sup>	<b>3,94 [1,93; 8,07]</b>	<b>NNT = 6 [4; 9]</b>	<b>p ≤ 0,001</b>
Uthman 1998 [28]	16	16	5/61 (8,2) <sup>c</sup>	4/90 (4,4) <sup>c</sup>	1,92 [0,49; 7,46]	RD = 0,04 [-0,04; 0,12]	p = 0,42
	32	16	17/86 (19,8) <sup>c</sup>		<b>5,30 [1,70; 16,47]</b>	<b>NNT = 7 [5; 17]</b>	<b>p = 0,002</b>
	56	16	16/55 (29,1) <sup>c</sup>		<b>8,82 [2,77; 28,11]</b>	<b>NNT = 5 [3; 9]</b>	<b>p &lt; 0,01</b>
<b>Metaanaliza (16–56 mg/d)</b>		12–18	110/490 (22,4)	19/274 (6,9)	<b>3,84 [2,28; 6,46]</b>	<b>NNT = 7 [6; 10]</b>	p = 0,63 I <sup>2</sup> = 0%
<b>≥50% redukcja napadów padaczkowych: faza utrzymania dawki (FII)</b>							
Kälviäinen 1998 [26]	30	12	bd	bd	-	-	bd
Sachdeo 1997 [27]	32	8	bd	bd	-	-	bd
Uthman 1998 [28]	16	12	bd	bd	-	-	bd
	32	12	bd	bd	-	-	bd
	56	12	bd	bd	-	-	bd
<b>Całkowite ustąpienie napadów padaczkowych: faza leczenia (FI + FII)</b>							
Kälviäinen 1998 [26]	30	18	bd	bd	-	-	bd
Sachdeo 1997 [27]	32	12	bd	bd	-	-	bd
Uthman 1998 [28]	16	16	bd	bd	-	-	bd
	32	16	bd	bd	-	-	bd
	56	16	bd	bd	-	-	bd
<b>Całkowite ustąpienie napadów padaczkowych: faza utrzymania dawki (FII)</b>							
Kälviäinen 1998 [26]	30	12	bd	bd	-	-	bd
Sachdeo 1997 [27]	32	8	bd	bd	-	-	bd
Uthman 1998	16	12	bd	bd	-	-	bd

Badanie	Dawka TGB [mg/d]	OI [tyg.]	TGB	PLC	TGB vs PLC		
			n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	NNT/NNH/RD [95% CI]	p <sup>a</sup> / pTH <sup>b</sup>
[28]	32	12	bd	bd	-	-	bd
	56	12	bd	bd	-	-	bd

FI – faza dostosowywania dawki TGB; FII – faza utrzymania dawki

a) Wartości raportowane przez autorów badania; b) w przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności; c) Wynik przedstawiono dla redukcji napadów padaczkowych z zaburzoną świadomością (ang. *complex partial seizures*) występujących osobno lub w połączeniu z innymi typami napadów padaczkowych

## A.4.2. Profil bezpieczeństwa

Tabela 8.

Częstość zdarzeń niepożądanych obserwowanych w badaniach RCT dla porównania TGB vs PLC

Badanie	Dawka TGB [mg/d]	OI [tyg.]	TGB	PLC	TGB vs PLC		
			n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	NNT/NNH/RD [95% CI]	p <sup>a</sup> / pTH <sup>b</sup>
<b>TEAE ogółem</b>							
Kälviäinen 1998 [26]	30	18	73/77 (95)	66/77 (86)	3,04 [0,92; 10,02]	RD = 0,09 [-0,002; 0,18]	bd
Sachdeo 1997 [27]	32	12	283/318 (89)		-	-	bd
Uthman 1998 [28]	16	20	bd	bd	-	-	bd
	32	20	bd	bd	-	-	bd
	56	20	bd	bd	-	-	bd
<b>SAE ogółem</b>							
Kälviäinen 1998 [26]	30	18	bd	bd	-	-	bd
Sachdeo 1997 [27]	32	12	4/211 (2)	2/107 (2)	1,01 [0,18; 5,63]	RD = 0,0003 [-0,03; 0,03]	bd
Uthman 1998 [28]	16	20	2/61 (3)		0,48 [0,09; 2,46]	RD = -0,03 [-0,10; 0,03]	bd
	32	20	4/88 (4)	6/91 (7)	0,67 [0,18; 2,48]	RD = -0,02 [-0,09; 0,05]	bd
	56	20	4/57 (7)		1,07 [0,29; 3,97]	RD = 0,004 [-0,08; 0,09]	bd
Metaanaliza (16–56 mg/d)		12–20	14/417 (3)	8/198 (4)	0,79 [0,33; 1,94]	RD = -0,01 [-0,04; 0,02]	p = 0,74 I <sup>2</sup> = 0%
<b>TEAE związane z leczeniem</b>							
Kälviäinen 1998 [26]	30	18	bd	bd	-	-	bd
Sachdeo 1997 [27]	32	12	bd	bd	-	-	bd
Uthman 1998 [28]	16	20	bd	bd	-	-	bd
	32	20	bd	bd	-	-	bd
	56	20	bd	bd	-	-	bd

Badanie	Dawka TGB [mg/d]	OI [tyg.]	TGB	PLC	TGB vs PLC		
			n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	NNT/NNH/RD [95% CI]	p <sup>a</sup> / pTH <sup>b</sup>
<b>TEAE prowadzące do przerwania terapii</b>							
Kälviäinen 1998 [26]	3	18	17/77 (22)	2/77 (3)	<b>10,63 [2,36; 47,81]</b>	<b>NNH = 5 [3; 10]</b>	bd
Sachdeo 1997 [27]	32	12	21/211 (10)	7/107 (7)	1,58 [0,65; 3,84]	RD = 0,03 [-0,03; 0,10]	bd
	16	20	4/61 (7)		0,84 [0,24; 3,01]	RD = -0,01 [-0,09; 0,07]	bd
Uthman 1998 [28]	32	20	13/88 (15)	7/91 (8)	2,08 [0,79; 5,49]	RD = 0,07 [-0,02; 0,16]	bd
	56	20	9/57 (16)		2,25 [0,79; 6,43]	RD = 0,08 [-0,03; 0,19]	bd
<b>Metaanaliza (16–56 mg/d)</b>		12–20	64/494 (13)	16/275 (6)	2,58 [0,97; 6,81]	RD = 0,09 [-0,002; 0,17]	p = 0,08 I <sup>2</sup> = 61%
<b>Senność</b>							
Kälviäinen 1998 [26]	30	18	11/77 (14)	12/77 (16)	0,90 [0,37; 2,19]	RD = -0,01 [-0,13; 0,10]	bd
Sachdeo 1997 [27]	32	12	41/211 (19) <sup>c</sup>	15/107 (14) <sup>c</sup>	1,48 [0,78; 2,82]	RD = 0,05 [-0,03; 0,14]	bd
Uthman 1998 [28]	16–56	20	41/206 (20) <sup>c</sup>	16/91 (18) <sup>c</sup>	1,16 [0,61; 2,21]	RD = 0,02 [-0,07; 0,12]	bd
<b>Metaanaliza (16–56 mg/d)</b>		12–20	93/494 (19)	43/275 (16)	1,22 [0,82; 1,82]	RD = 0,03 [-0,03; 0,08]	p = 0,67 I <sup>2</sup> = 0%
<b>Zmęczenie</b>							
Kälviäinen 1998 [26]	30	18	16/77 (21)	12/77 (16)	1,42 [0,62; 3,25]	RD = 0,05 [-0,07; 0,17]	bd
Sachdeo 1997 [27]	32	12	43/211 (20) <sup>c</sup>	14/107 (13) <sup>c</sup>	1,70 [0,88; 3,27]	RD = 0,07 [-0,01; 0,16]	bd
Uthman 1998 [28]	16–56	20	42/206 (20) <sup>c</sup>	15/91 (16) <sup>c</sup>	1,30 [0,68; 2,48]	RD = 0,04 [-0,05; 0,13]	bd
<b>Metaanaliza (16–56 mg/d)</b>		12–20	101/494 (20)	41/275 (15)	<b>1,47 [0,98; 2,20]</b>	<b>NNH = 17 [8; 7853]</b>	p = 0,84 I <sup>2</sup> = 0%
<b>Zawroty głowy (ang. dizziness)</b>							
Kälviäinen 1998 [26]	30	18	22/77 (29)	8/77 (10)	<b>3,45 [1,43; 8,35]</b>	<b>NNH = 5 [3; 16]</b>	p < 0,01
Sachdeo 1997 [27]	32	12	51/211 (24) <sup>c</sup>	21/107 (20) <sup>c</sup>	1,31 [0,74; 2,31]	RD = 0,05 [-0,05; 0,14]	bd
	16	20	18/61 (30)		2,12 [0,97; 4,63]	RD = 0,13 [-0,01; 0,27]	p = 0,71
Uthman 1998 [28]	32	20	29/88 (33)	15/91 (16)	<b>2,49 [1,22; 5,07]</b>	<b>NNH = 6 [3; 24]</b>	p = 0,02
	56	20	17/57 (30)		2,15 [0,97; 4,76]	RD = 0,13 [-0,01; 0,27]	p = 0,07
<b>Metaanaliza (16–56 mg/d)</b>		12–20	137/494 (28)	44/275 (16)	<b>1,94 [1,33; 2,84]</b>	<b>NNH = 8 [5; 18]</b>	p = 0,15 I <sup>2</sup> = 46%
<b>Ból głowy</b>							

Badanie	Dawka TGB [mg/d]	OI [tyg.]	TGB	PLC	TGB vs PLC		
			n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	NNT/NNH/RD [95% CI]	p <sup>a</sup> / pTH <sup>b</sup>
<b>Kälviäinen 1998</b> [26]	<b>30</b>	18	15/77 (19)	13/77 (17)	1,19 [0,52; 2,71]	RD = 0,03 [-0,10; 0,15]	bd
<b>Sachdeo 1997</b> [27]	<b>32</b>	12	bd	bd	-	-	bd
<b>Uthman 1998</b> [28]	<b>16</b>	20	bd	bd	-	-	bd
	<b>32</b>	20	bd	bd	-	-	bd
	<b>56</b>	20	bd	bd	-	-	bd
<b>Drżenie</b>							
<b>Kälviäinen 1998</b> [26]	<b>30</b>	18	bd	bd	-	-	bd
<b>Sachdeo 1997</b> [27]	<b>32</b>	12	bd	bd	-	-	bd
<b>Uthman 1998</b> [28]	<b>16</b>	20	6/61 (9,8)	3/91 (3,3)	3,20 [0,77; 13,32]	RD = 0,07 [-0,02; 0,15]	p = 0,16
	<b>32</b>	20	13/88 (14,8)		<b>5,08 [1,40; 18,52]</b>	<b>NNH = 8 [5; 31]</b>	p = 0,008
	<b>56</b>	20	12/57 (21,1)		<b>7,82 [2,10; 29,14]</b>	<b>NNH = 5 [3; 15]</b>	p = 0,001
<b>Metaanaliza (16–56 mg/d)</b>		20	31/206 (15,0)	3/91 (3,3)	<b>5,20 [1,55; 17,47]</b>	<b>NNH = 8 [5; 17]</b>	-
<b>Obniżenie nastroju</b>							
<b>Kälviäinen 1998</b> [26]	<b>30</b>	18	bd	bd	-	-	bd
<b>Sachdeo 1997</b> [27]	<b>32</b>	12	bd	bd	-	-	bd
<b>Uthman 1998</b> [28]	<b>16</b>	20	4/61 (6,6) <sup>d</sup>	0/91 (0) <sup>d</sup>	14,32 [0,76; 270,99]	RD = 0,07 [-0,002; 0,13]	p = 0,02
	<b>32</b>	20	2/88 (2,3) <sup>d</sup>		5,29 [0,25; 111,74]	RD = 0,02 [-0,02; 0,06]	p = 0,24
	<b>56</b>	20	4/57 (7,0) <sup>d</sup>		15,39 [0,81; 291,50]	RD = 0,07 [-0,001; 0,14]	p = 0,02
<b>Metaanaliza (16–56 mg/d)</b>		20	10/206 (4,9)	0/91 (0)	9,78 [0,57; 168,69]	<b>NNH = 20 [12; 67]</b>	-
<b>Niepokój</b>							
<b>Kälviäinen 1998</b> [26]	<b>30</b>	18	bd	bd	-	-	bd
<b>Sachdeo 1997</b> [27]	<b>32</b>	12	bd	bd	-	-	bd
<b>Uthman 1998</b> [28]	<b>16</b>	20	bd	bd	-	-	bd
	<b>32</b>	20	bd		-	-	bd
	<b>56</b>	20	bd		-	-	bd
<b>Zaburzenia koncentracji</b>							
<b>Kälviäinen 1998</b> [26]	<b>30</b>	18	5/77 (6,5) <sup>e</sup>	0/77 (0) <sup>e</sup>	11,76 [0,64; 216,44]	<b>NNH = 15 [7; 214]</b>	bd

Badanie	Dawka TGB [mg/d]	OI [tyg.]	TGB	PLC	TGB vs PLC		
			n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	NNT/NNH/RD [95% CI]	p <sup>a</sup> / pTH <sup>b</sup>
<b>Sachdeo 1997</b> [27]	<b>32</b>	12	bd	bd	-	-	bd
<b>Uthman 1998</b> [28]	<b>16</b>	20	2/61 (3,3) <sup>f</sup>	3/91 (3,3) <sup>f</sup>	0,99 [0,16; 6,13]	RD = -0,0002 [-0,06; 0,06]	p = 0,99
	<b>32</b>	20	7/88 (8,0) <sup>f</sup>		2,53 [0,63; 10,13]	RD = 0,05 [-0,02; 0,11]	p = 0,21
	<b>56</b>	20	8/57 (14,0) <sup>f</sup>	<b>4,79 [1,21; 18,89]</b>	<b>NNH = 9 [4; 99]</b>	p = 0,02	
<b>Metaanaliza (16–56 mg/d)</b>		18–20	22/283 (7,8)	3/168 (1,8)	<b>3,63 [1,17; 11,25]</b>	<b>NNH = 18 [10; 64]</b>	p = 0,35 I <sup>2</sup> = 0%

FI – faza dostosowywania dawki TGB; FII – faza utrzymania dawki

a) Wartości raportowane przez autorów badania; b) w przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności; c) dane niedostępne w publikacji, uzyskane przez autorów przeglądu Cochrane [29]; d) Określone w badaniu jako depresja; e) Określone w badaniu jako dezorientacja (ang. *confusion*); f) Określone w badaniu jako zaburzenia myślenia, rozumiane głównie jako problemy z koncentracją, letarg umysłowy.

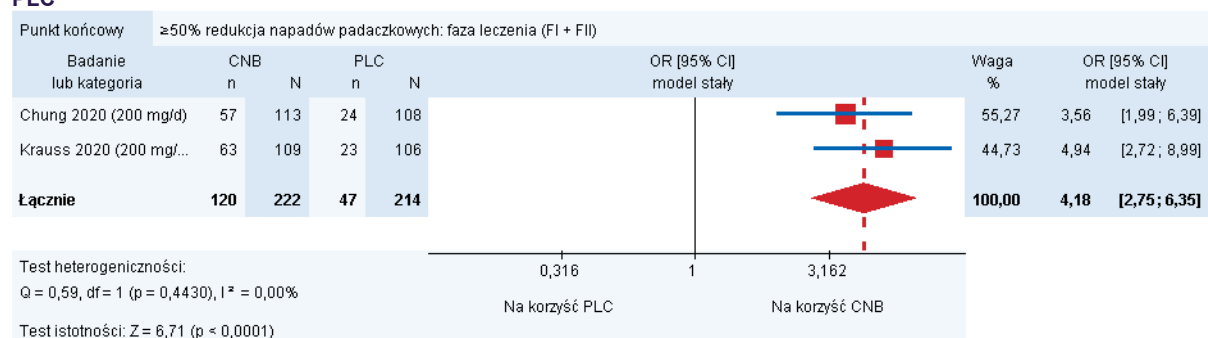
## Aneks B. Wyniki metaanaliz – wykresy *forest plot*

### B.1. Porównanie CNB vs PLC

#### B.1.1. Odpowiedź na leczenie

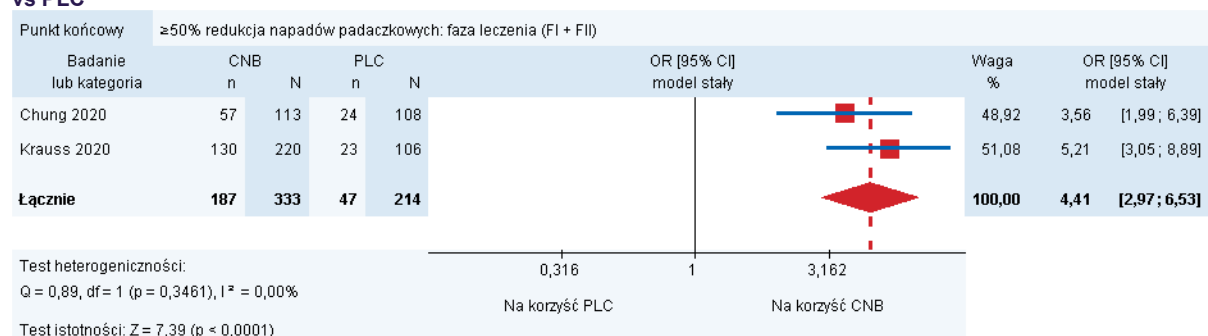
**Rysunek 1.**

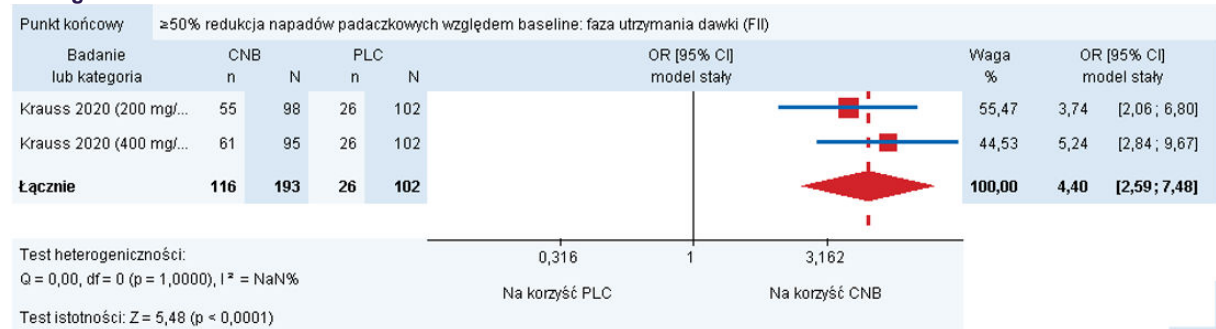
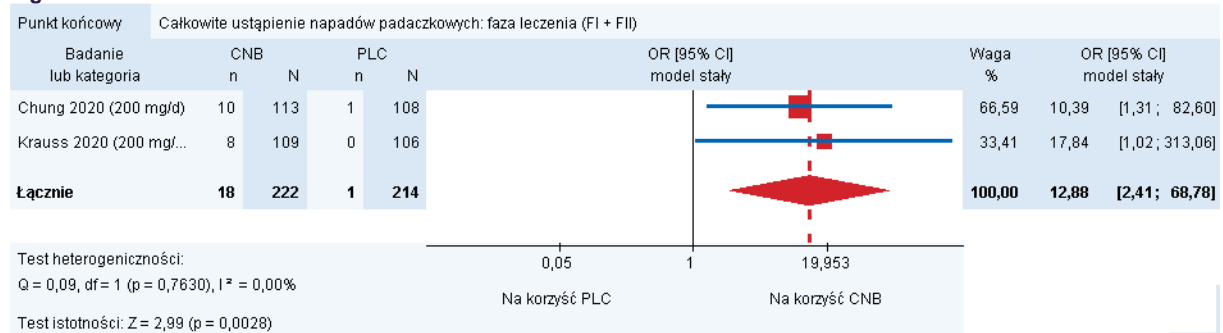
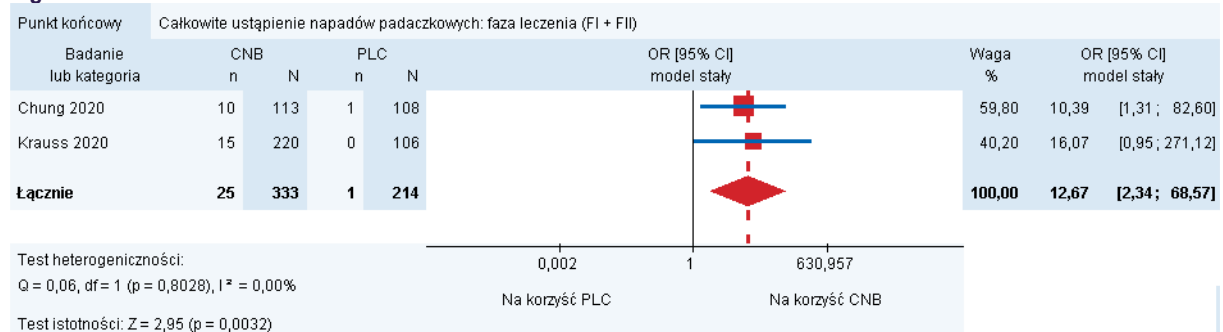
**Wykres metaanalizy:  $\geq 50\%$  redukcja napadów padaczkowych podczas fazy leczenia dla porównania CNB 200 mg/d vs PLC**



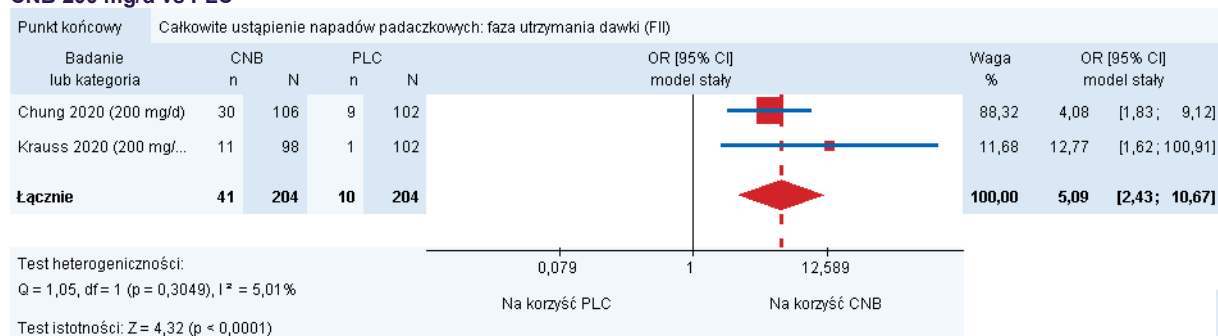
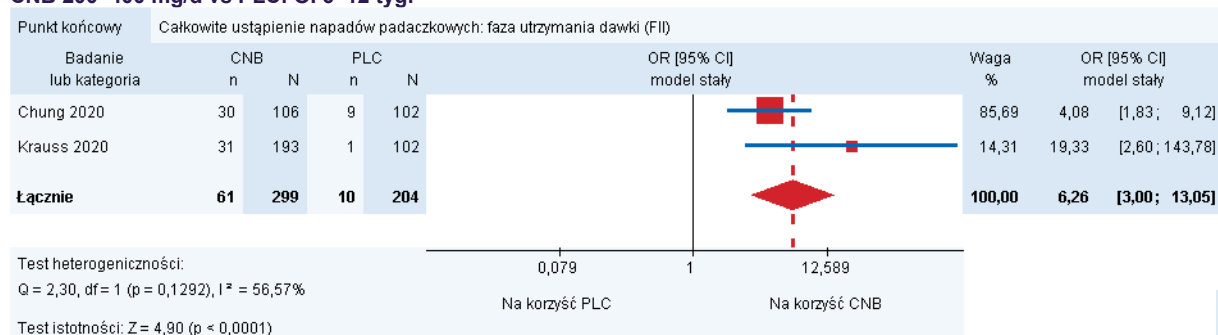
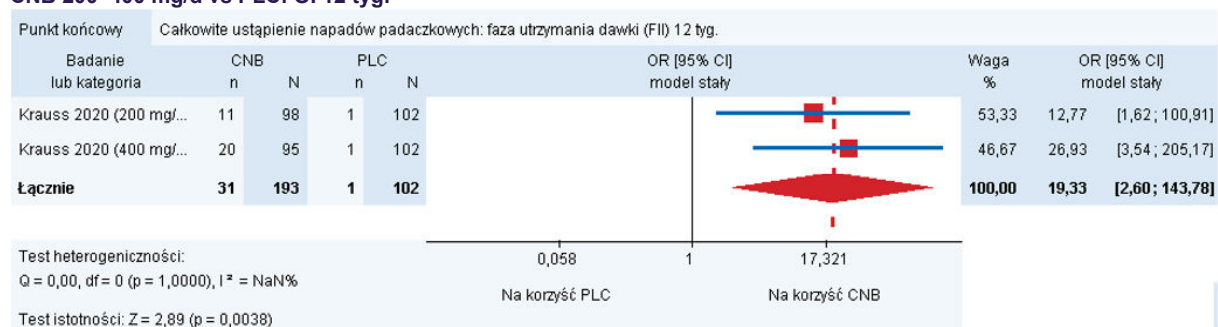
**Rysunek 2.**

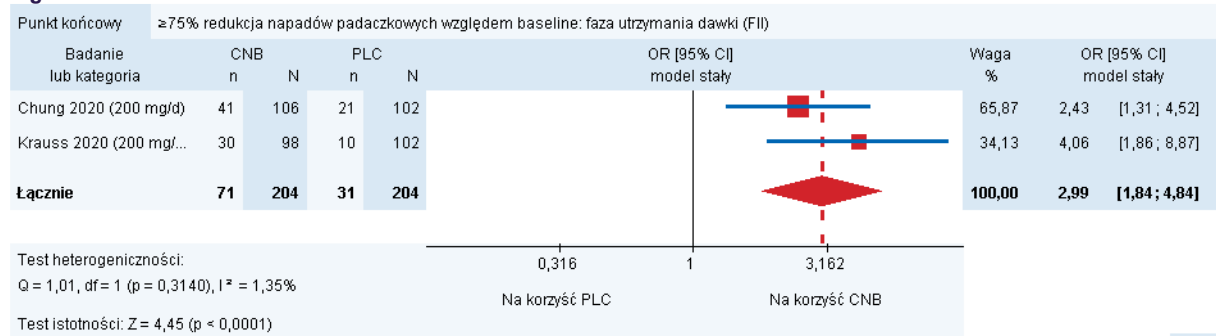
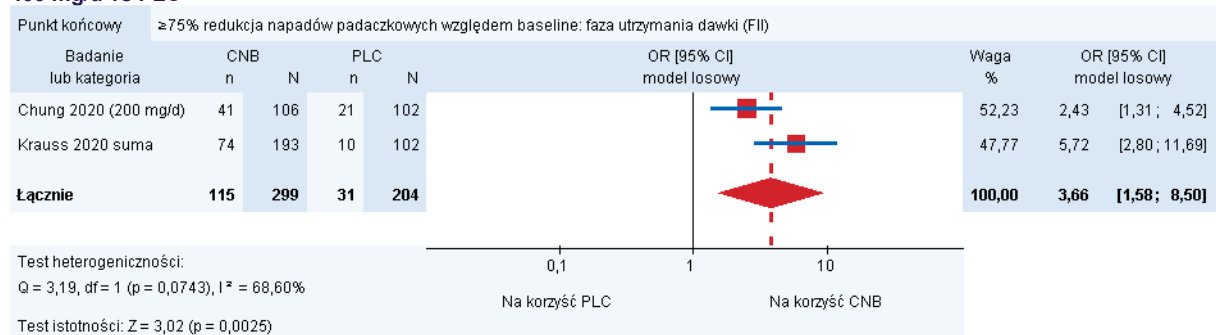
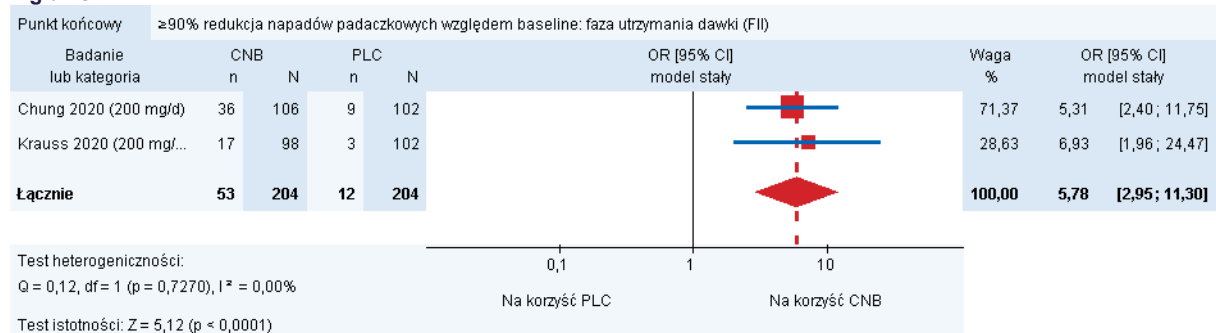
**Wykres metaanalizy:  $\geq 50\%$  redukcja napadów padaczkowych podczas fazy leczenia dla porównania CNB 200–400 mg/d vs PLC**



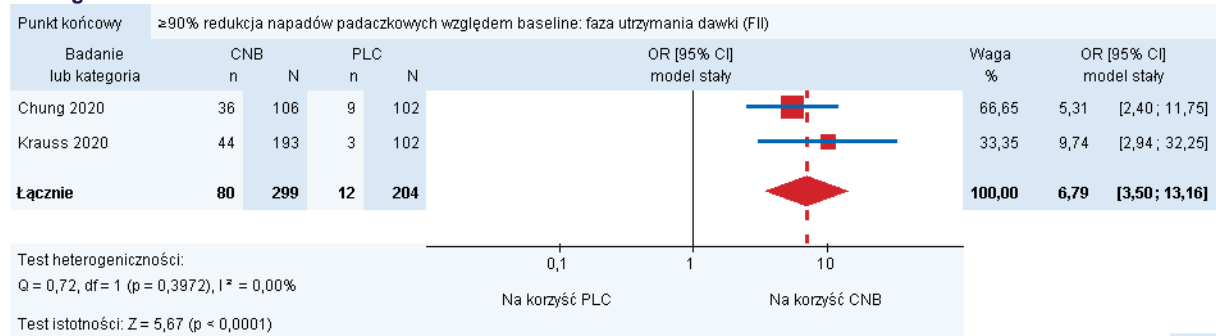
**Rysunek 3.****Wykres metaanalizy:  $\geq 50\%$  redukcja napadów padaczkowych podczas fazy utrzymania dawki dla porównania CNB 200–400 mg/d vs PLC****Rysunek 4.****Wykres metaanalizy: całkowite ustąpienie napadów padaczkowych podczas fazy leczenia dla porównania CNB 200 mg/d vs PLC****Rysunek 5.****Wykres metaanalizy: całkowite ustąpienie napadów padaczkowych podczas fazy leczenia dla porównania CNB 200–400 mg/d vs PLC**



**Rysunek 6.****Wykres metaanalizy: całkowite ustąpienie napadów padaczkowych podczas fazy utrzymania dawki dla porównania CNB 200 mg/d vs PLC****Rysunek 7.****Wykres metaanalizy: całkowite ustąpienie napadów padaczkowych podczas fazy utrzymania dawki dla porównania CNB 200–400 mg/d vs PLC: OI 6–12 tyg.****Rysunek 8.****Wykres metaanalizy: całkowite ustąpienie napadów padaczkowych podczas fazy utrzymania dawki dla porównania CNB 200–400 mg/d vs PLC: OI 12 tyg.**

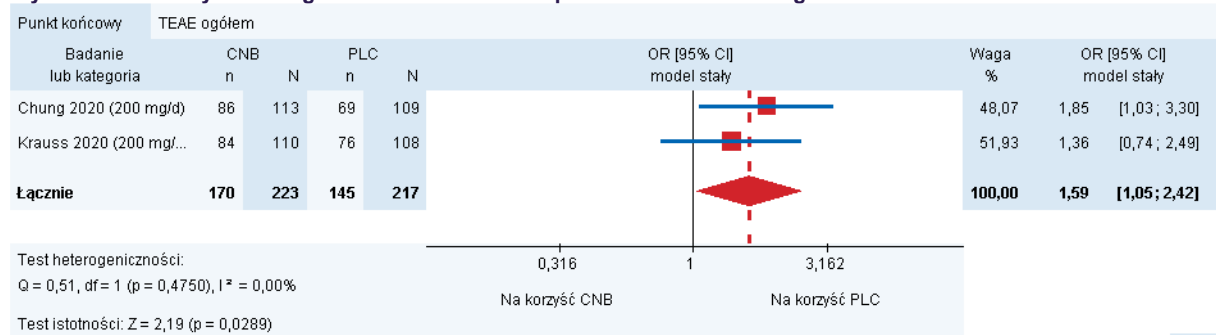
**Rysunek 9.****Wykres metaanalizy:  $\geq 75\%$  redukcja napadów padaczkowych podczas fazy utrzymania dawki dla porównania CNB 200 mg/d vs PLC****Rysunek 10.****Wykres metaanalizy:  $\geq 75\%$  redukcja napadów padaczkowych podczas fazy utrzymania dawki dla porównania CNB 200–400 mg/d vs PLC****Rysunek 11.****Wykres metaanalizy:  $\geq 90\%$  redukcja napadów padaczkowych podczas fazy utrzymania dawki dla porównania CNB 200 mg/d vs PLC**

**Rysunek 12.**  
**Wykres metaanalizy:  $\geq 90\%$  redukcja napadów padaczkowych podczas fazy utrzymania dawki dla porównania CNB 200–400 mg/d vs PLC**

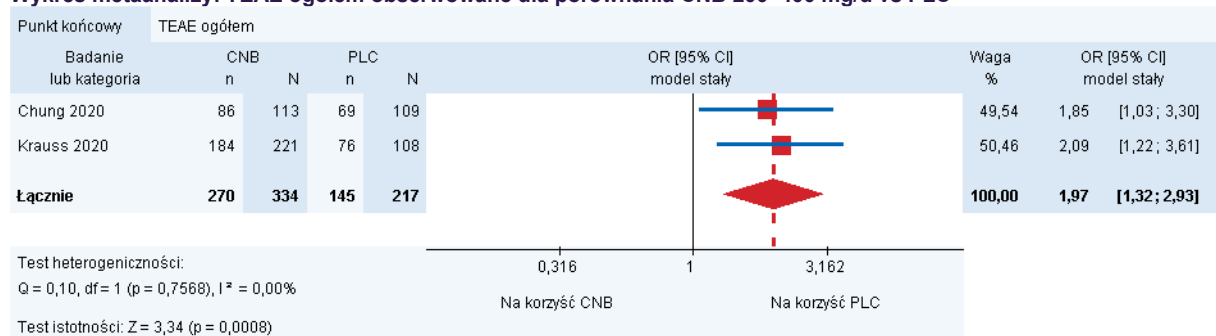


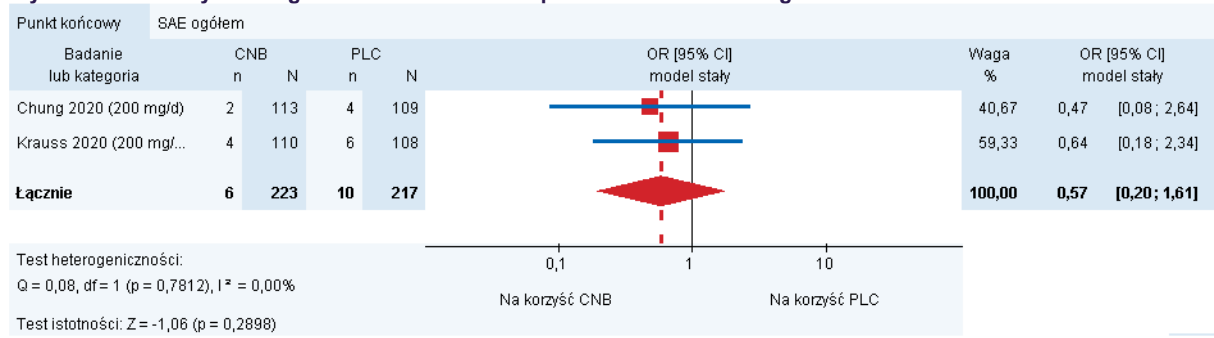
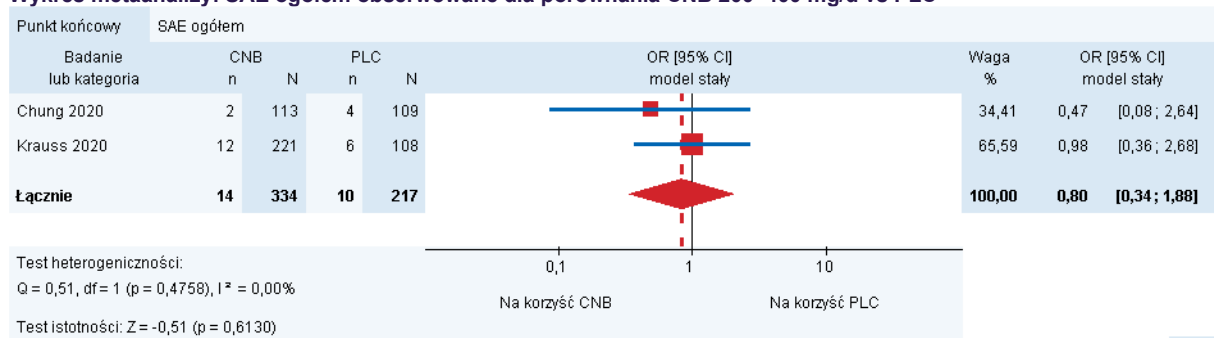
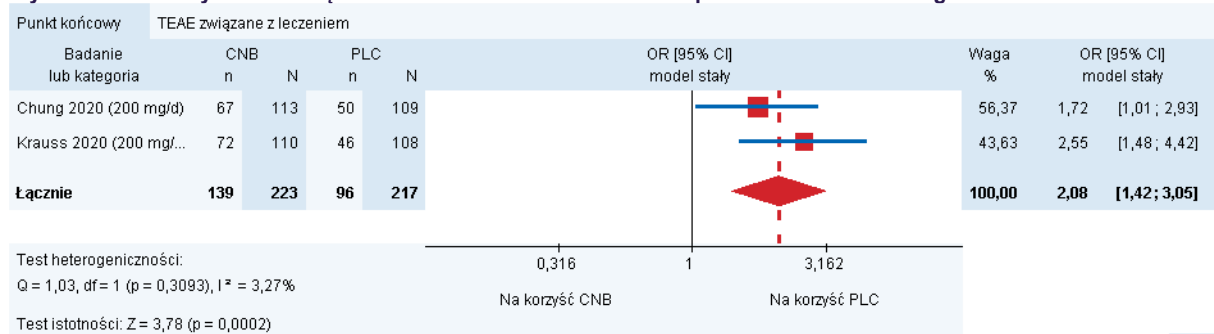
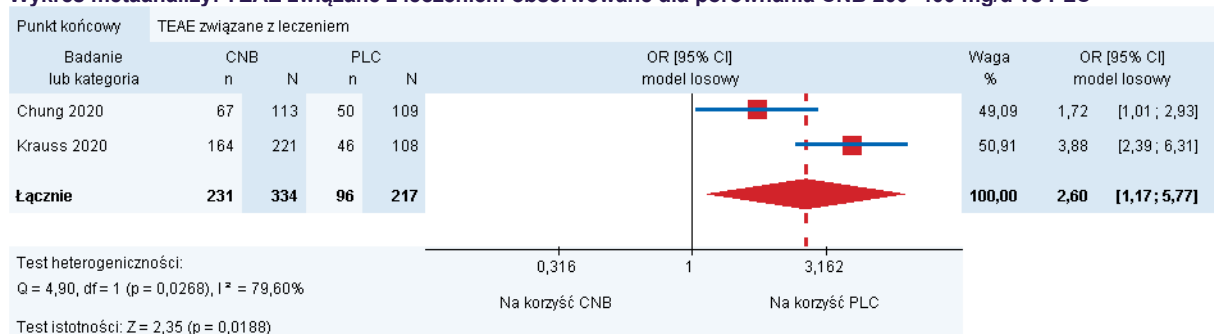
## B.1.2. Profil bezpieczeństwa

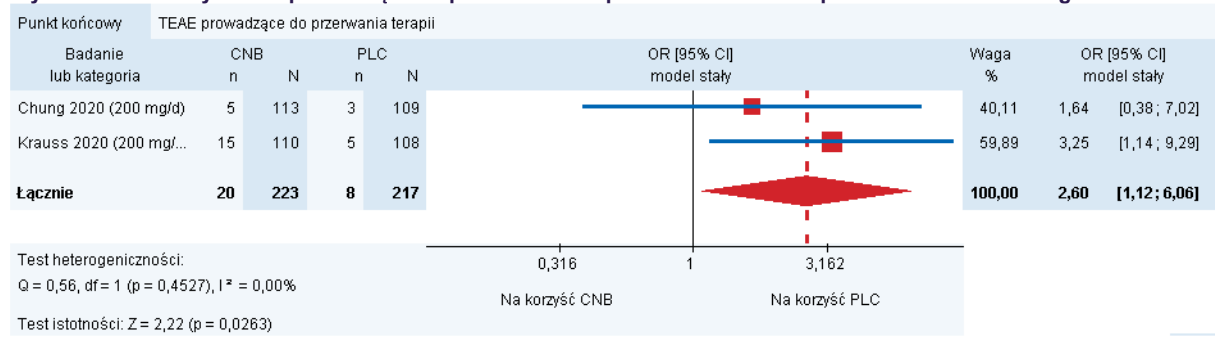
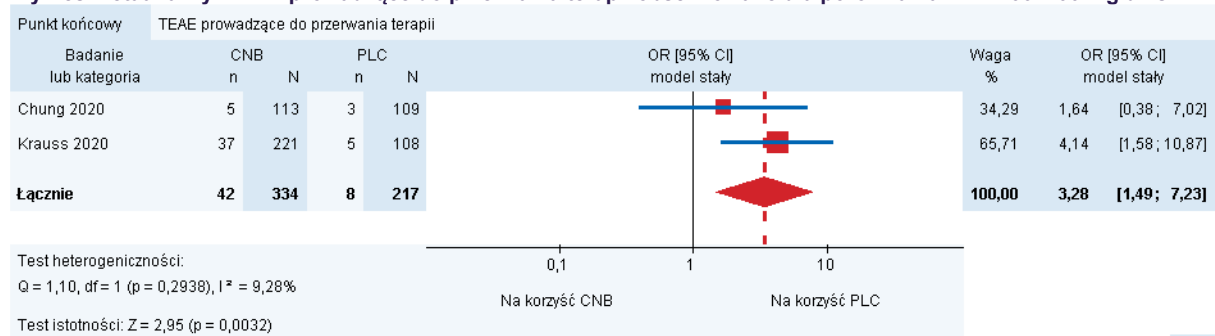
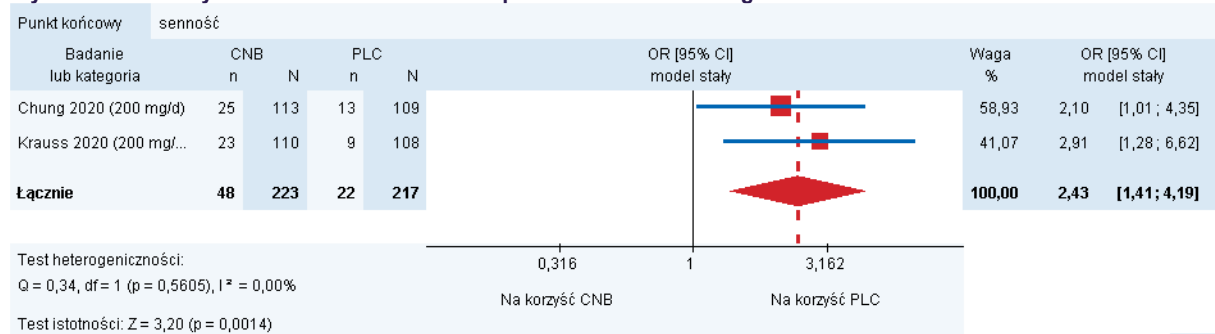
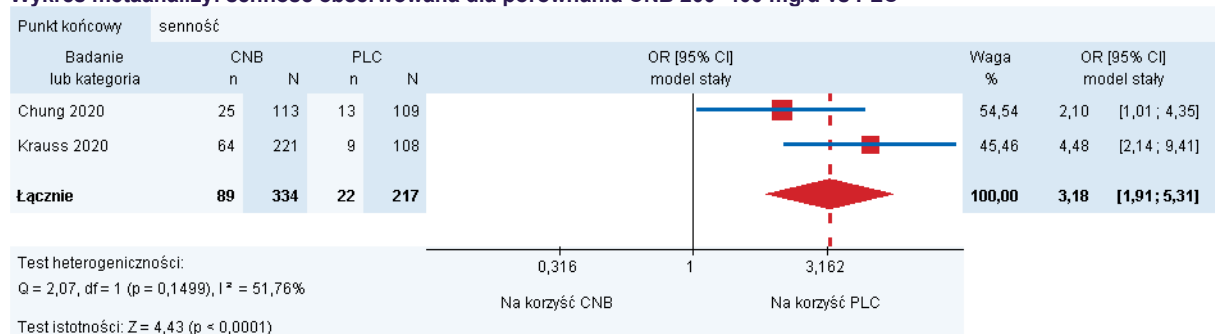
**Rysunek 13.**  
**Wykres metaanalizy: TEAE ogółem obserwowane dla porównania CNB 200 mg/d vs PLC**

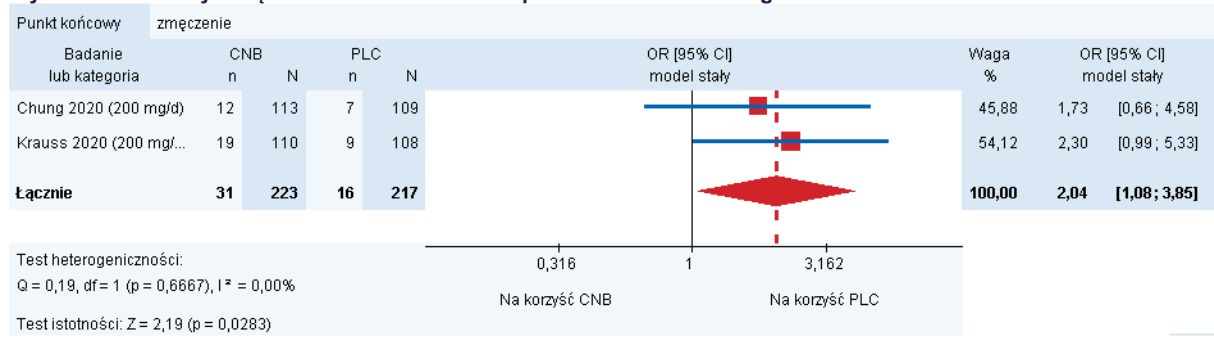
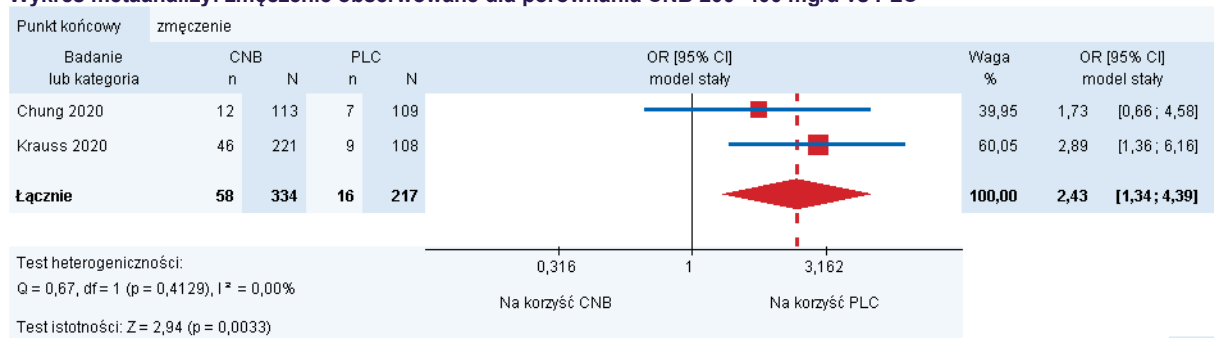
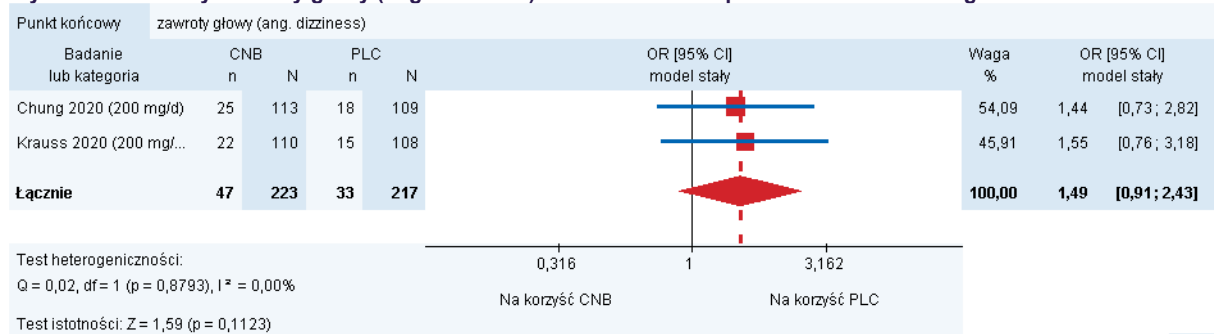
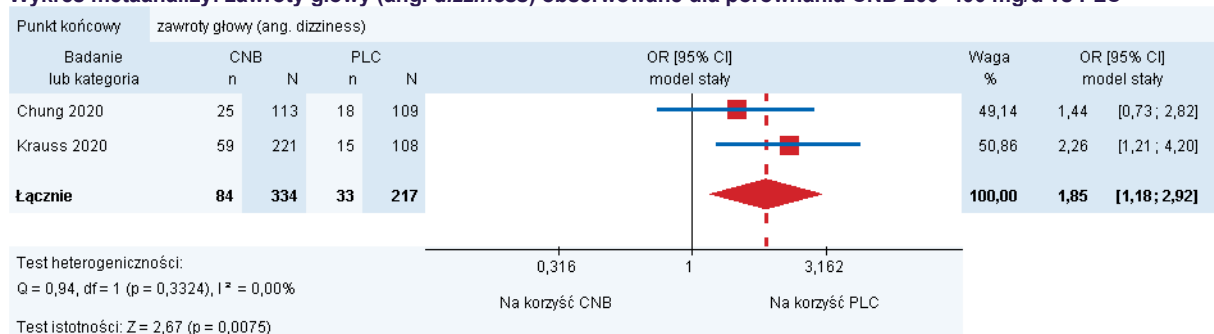


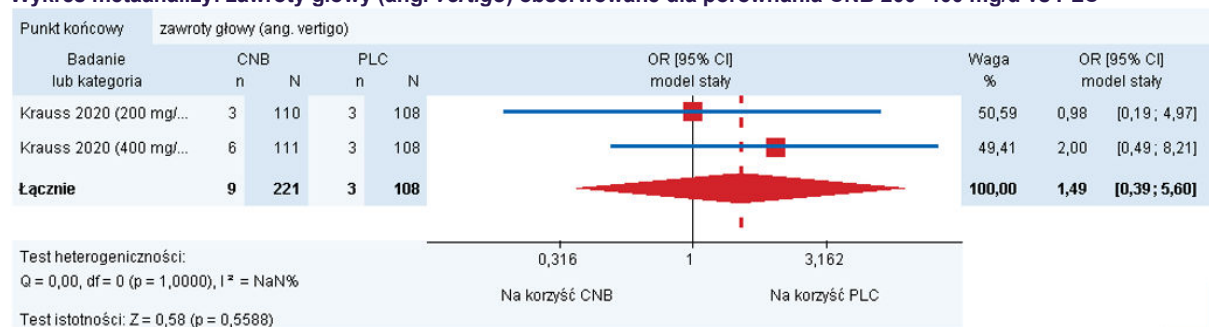
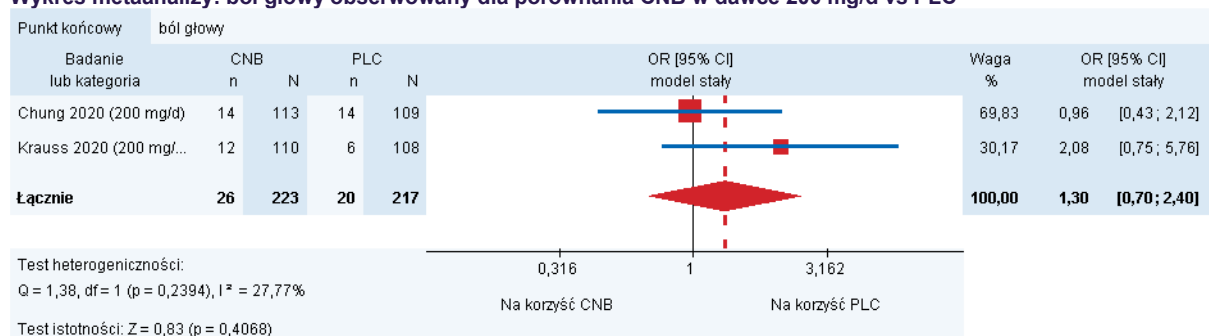
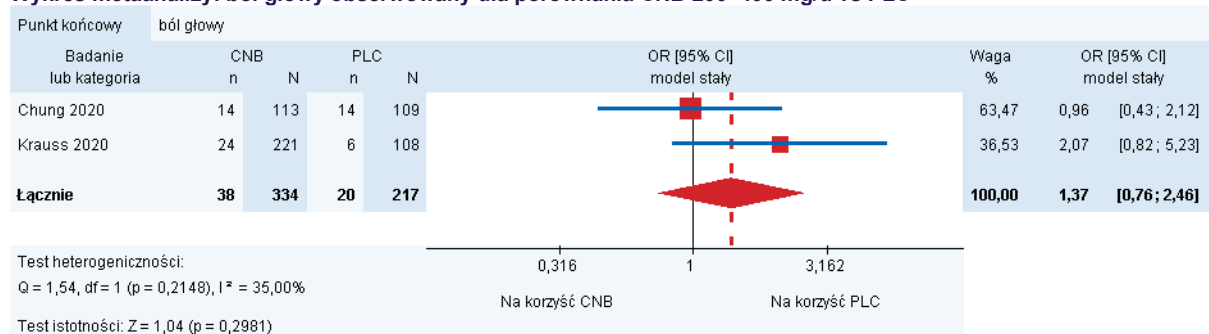
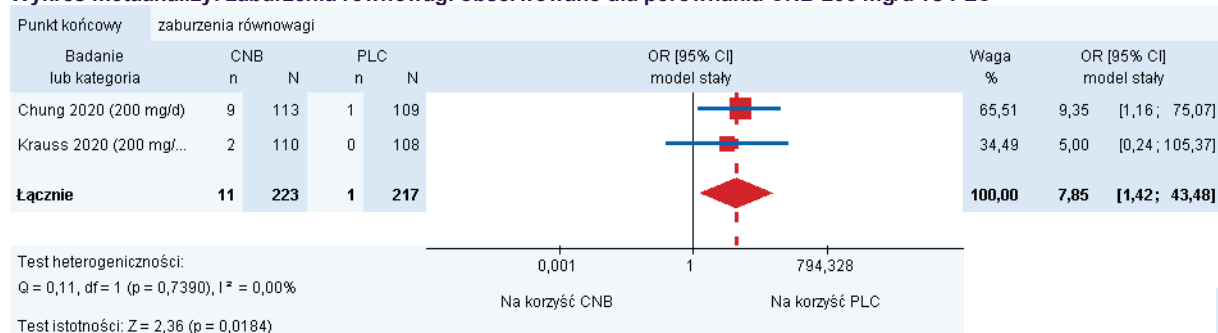
**Rysunek 14.**  
**Wykres metaanalizy: TEAE ogółem obserwowane dla porównania CNB 200–400 mg/d vs PLC**

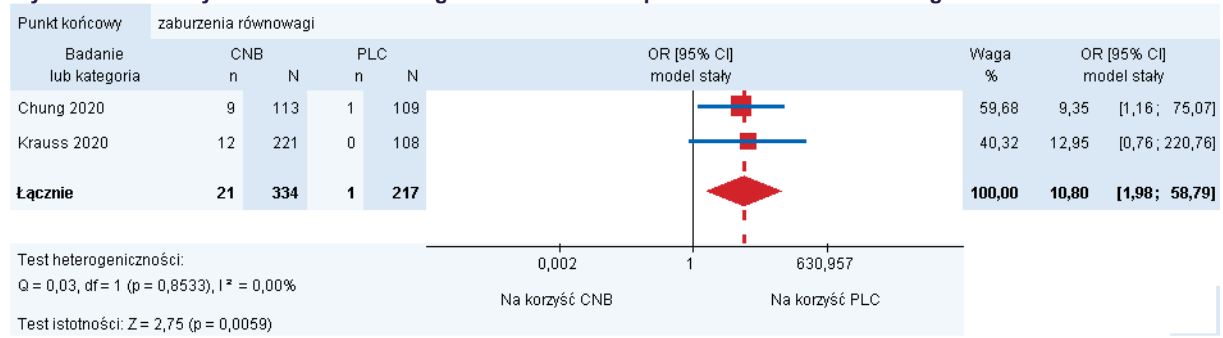
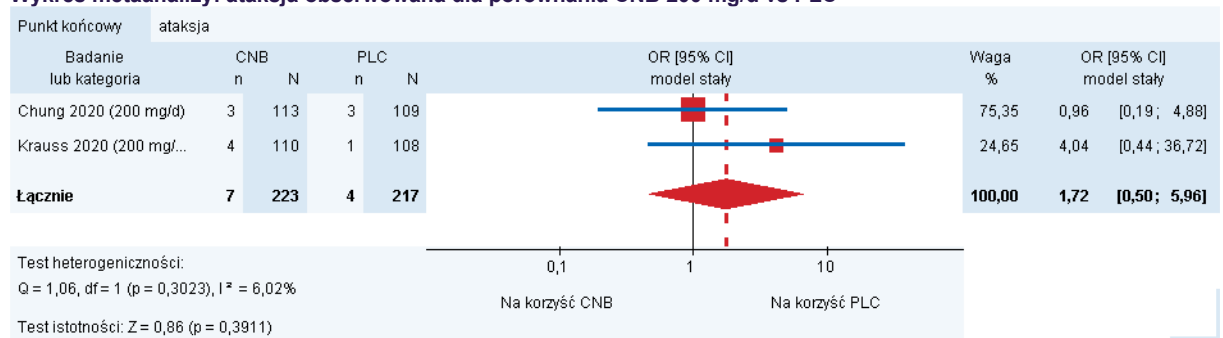
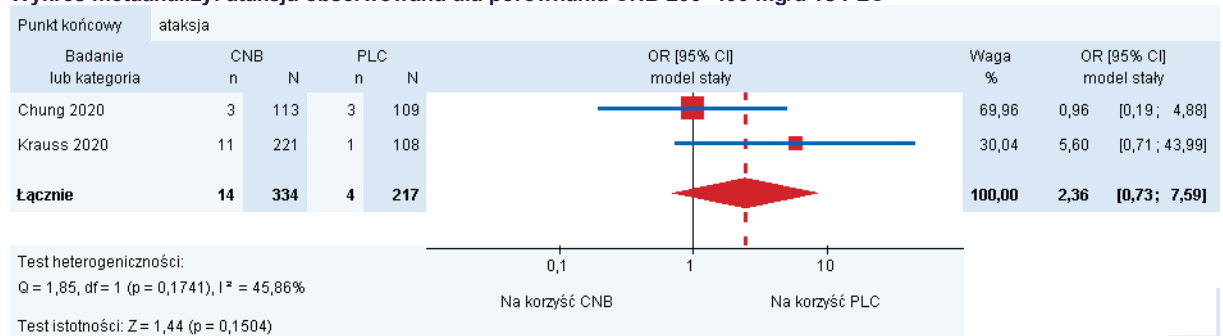
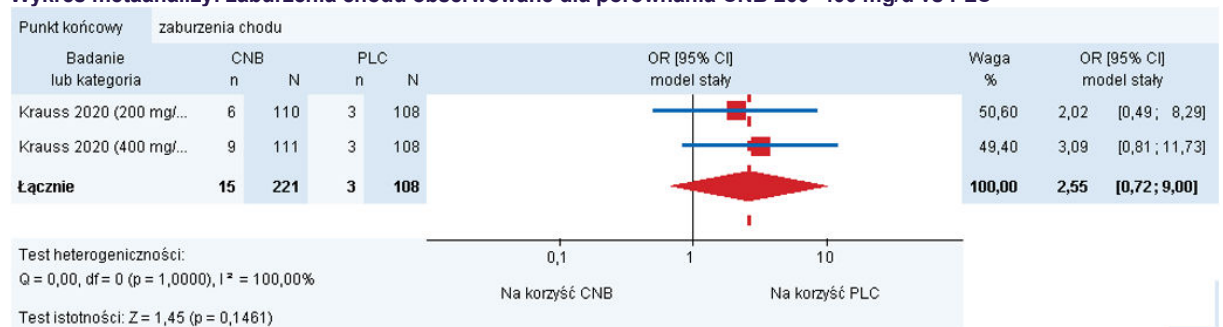


**Rysunek 15.****Wykres metaanalizy: SAE ogółem obserwowane dla porównania CNB 200 mg/d vs PLC****Rysunek 16.****Wykres metaanalizy: SAE ogółem obserwowane dla porównania CNB 200–400 mg/d vs PLC****Rysunek 17.****Wykres metaanalizy: TEAE związane z leczeniem obserwowane dla porównania CNB 200 mg/d vs PLC****Rysunek 18.****Wykres metaanalizy: TEAE związane z leczeniem obserwowane dla porównania CNB 200–400 mg/d vs PLC**

**Rysunek 19.****Wykres metaanalizy: TEAE prowadzące do przerwania terapii obserwowane dla porównania CNB 200 mg/d vs PLC****Rysunek 20.****Wykres metaanalizy: TEAE prowadzące do przerwania terapii obserwowane dla porównania CNB 200–400 mg/d vs PLC****Rysunek 21.****Wykres metaanalizy: senność obserwowana dla porównania CNB 200 mg/d vs PLC****Rysunek 22.****Wykres metaanalizy: senność obserwowana dla porównania CNB 200–400 mg/d vs PLC**

**Rysunek 23.****Wykres metaanalizy: zmęczenie obserwowane dla porównania CNB 200 mg/d vs PLC****Rysunek 24.****Wykres metaanalizy: zmęczenie obserwowane dla porównania CNB 200–400 mg/d vs PLC****Rysunek 25.****Wykres metaanalizy: zawroty głowy (ang. dizziness) obserwowane dla porównania CNB 200 mg/d vs PLC****Rysunek 26.****Wykres metaanalizy: zawroty głowy (ang. dizziness) obserwowane dla porównania CNB 200–400 mg/d vs PLC**

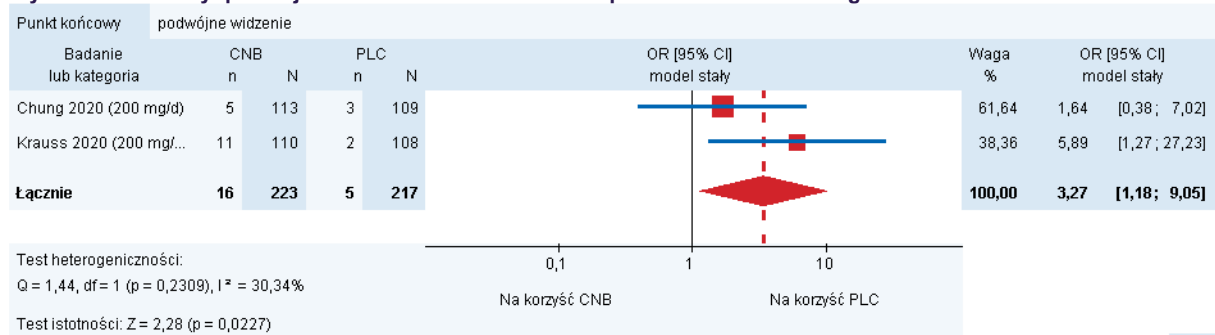
**Rysunek 27.****Wykres metaanalizy: zawroty głowy (ang. vertigo) obserwowane dla porównania CNB 200–400 mg/d vs PLC****Rysunek 28.****Wykres metaanalizy: ból głowy obserwowany dla porównania CNB w dawce 200 mg/d vs PLC****Rysunek 29.****Wykres metaanalizy: ból głowy obserwowany dla porównania CNB 200–400 mg/d vs PLC****Rysunek 30.****Wykres metaanalizy: zaburzenia równowagi obserwowane dla porównania CNB 200 mg/d vs PLC**

**Rysunek 31.****Wykres metaanalizy: zaburzenia równowagi obserwowane dla porównania CNB 200–400 mg/d vs PLC****Rysunek 32.****Wykres metaanalizy: ataksja obserwowana dla porównania CNB 200 mg/d vs PLC****Rysunek 33.****Wykres metaanalizy: ataksja obserwowana dla porównania CNB 200–400 mg/d vs PLC****Rysunek 34.****Wykres metaanalizy: zaburzenia chodu obserwowane dla porównania CNB 200–400 mg/d vs PLC**



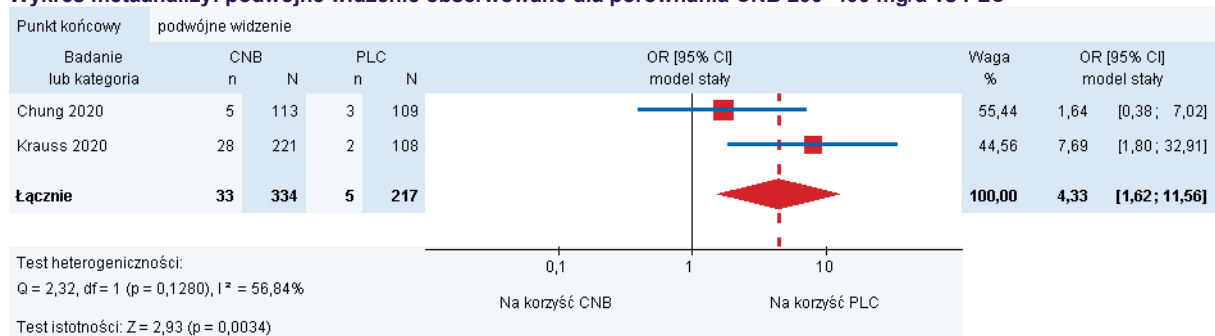
Rysunek 35.

## Wykres metaanalizy: podwójne widzenie obserwowane dla porównania CNB 200 mg/d vs PLC



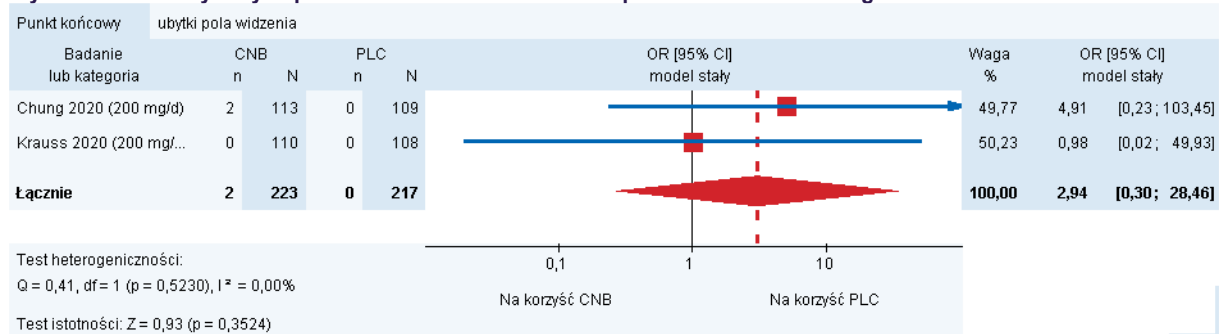
Rysunek 36.

## Wykres metaanalizy: podwójne widzenie obserwowane dla porównania CNB 200–400 mg/d vs PLC



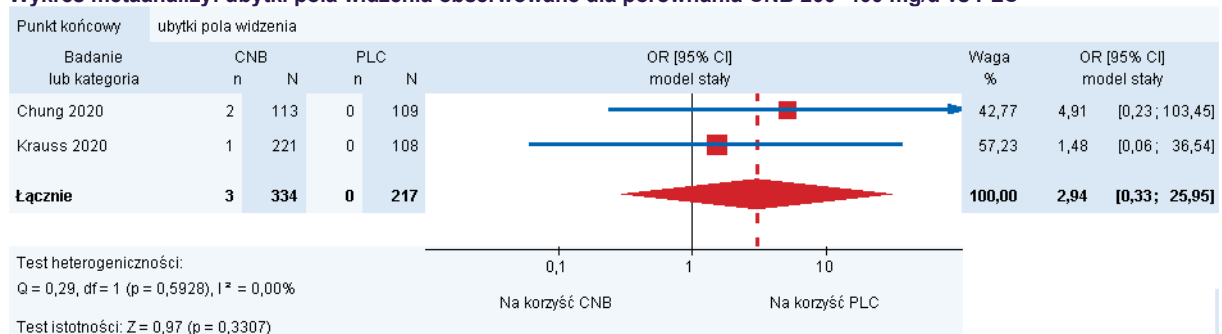
Rysunek 37.

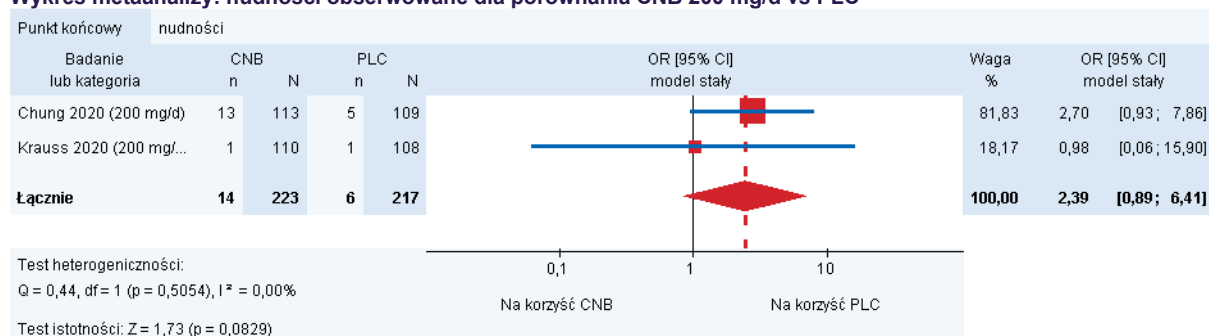
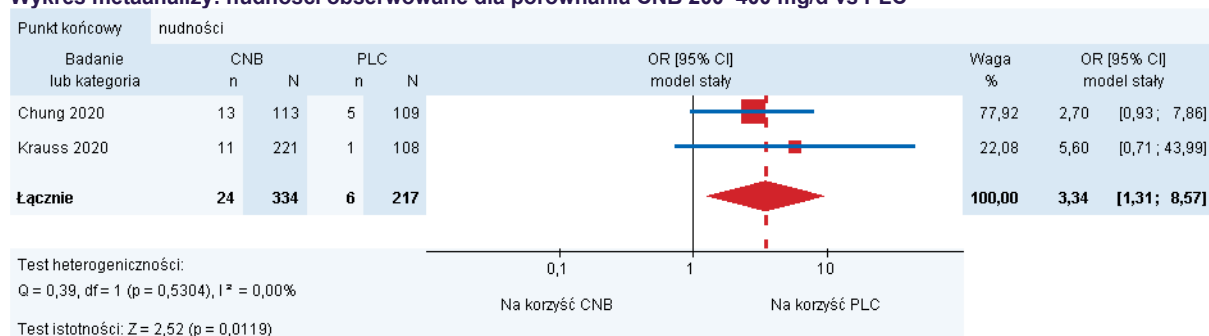
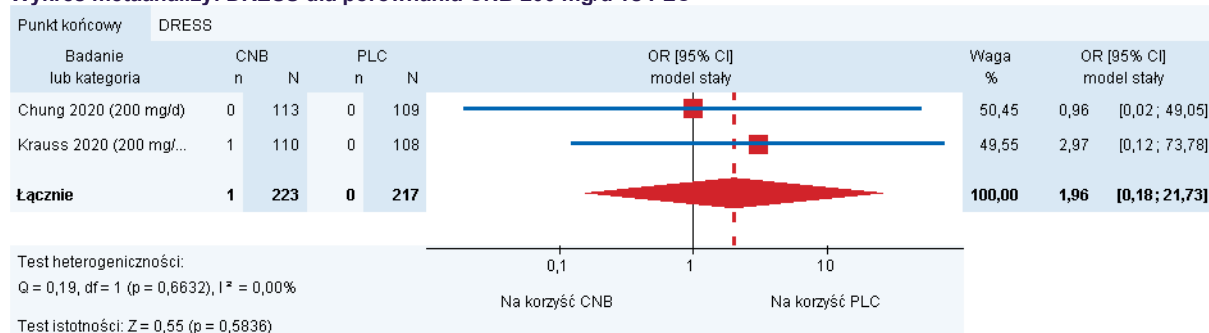
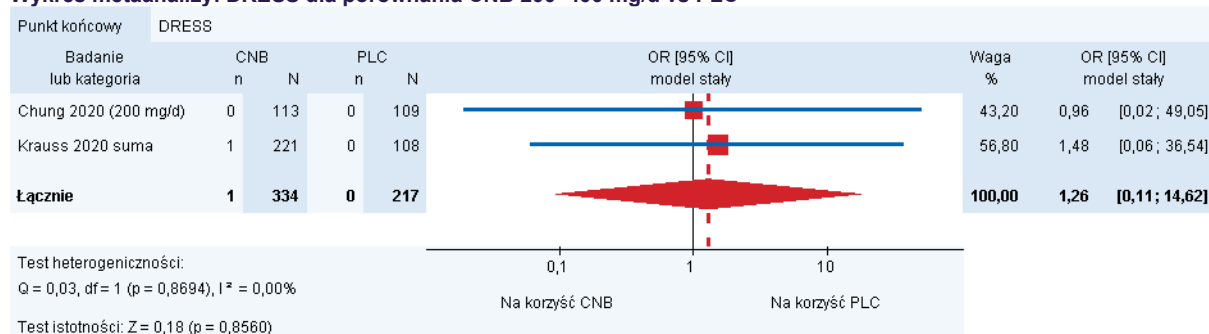
## Wykres metaanalizy: ubytki pola widzenia obserwowane dla porównania CNB 200 mg/d vs PLC



Rysunek 38.

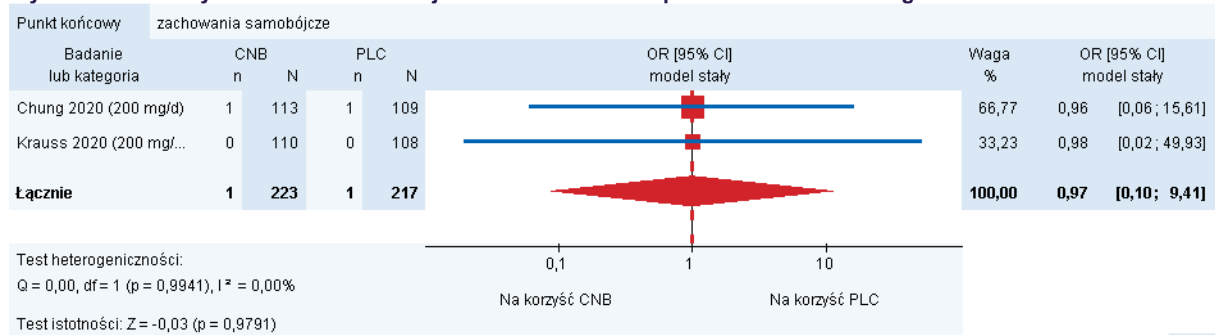
## Wykres metaanalizy: ubytki pola widzenia obserwowane dla porównania CNB 200–400 mg/d vs PLC



**Rysunek 39.****Wykres metaanalizy: nudności obserwowane dla porównania CNB 200 mg/d vs PLC****Rysunek 40.****Wykres metaanalizy: nudności obserwowane dla porównania CNB 200–400 mg/d vs PLC****Rysunek 41.****Wykres metaanalizy: DRESS dla porównania CNB 200 mg/d vs PLC****Rysunek 42.****Wykres metaanalizy: DRESS dla porównania CNB 200–400 mg/d vs PLC**

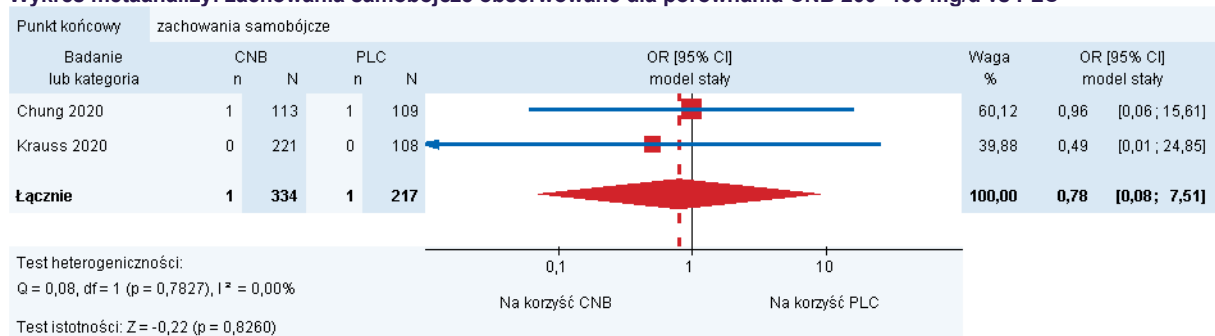
Rysunek 43.

## Wykres metaanalizy: zachowania samobójcze obserwowane dla porównania CNB 200 mg/d vs PLC



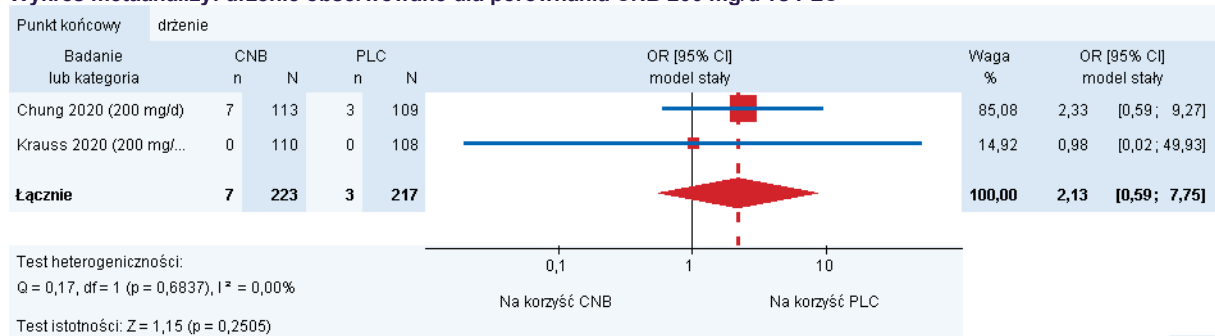
Rysunek 44.

## Wykres metaanalizy: zachowania samobójcze obserwowane dla porównania CNB 200–400 mg/d vs PLC



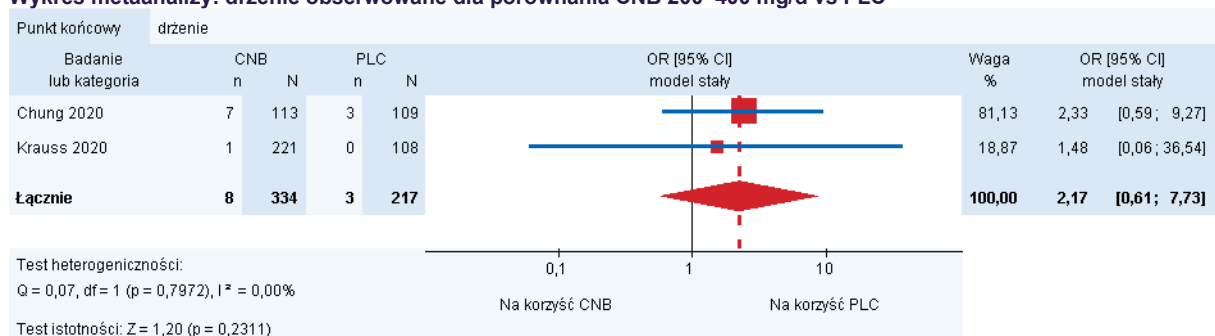
Rysunek 45.

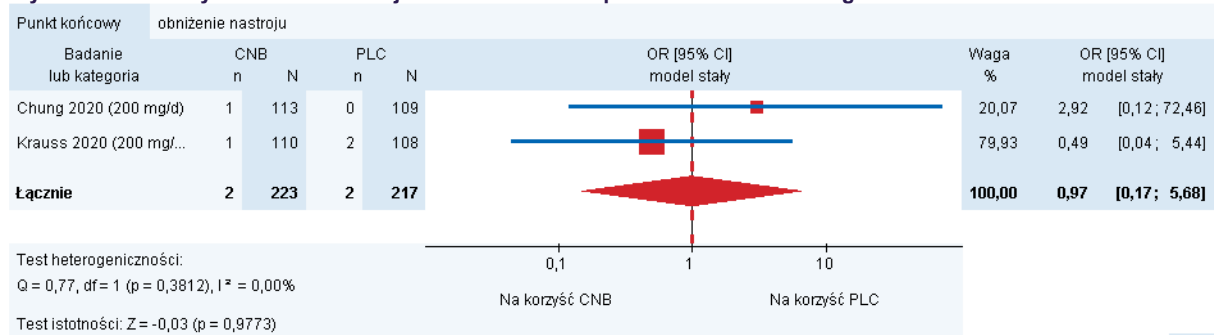
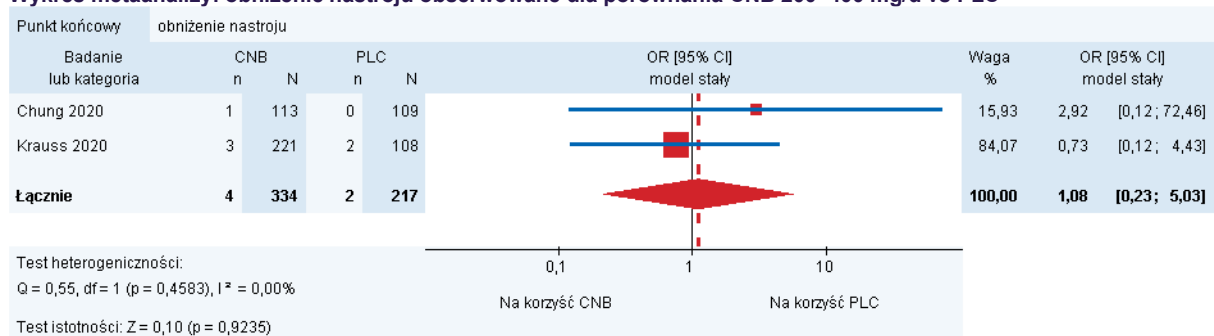
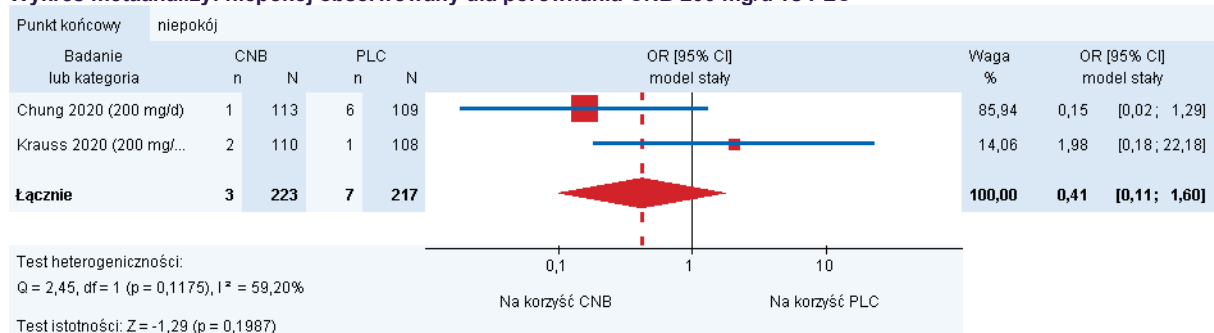
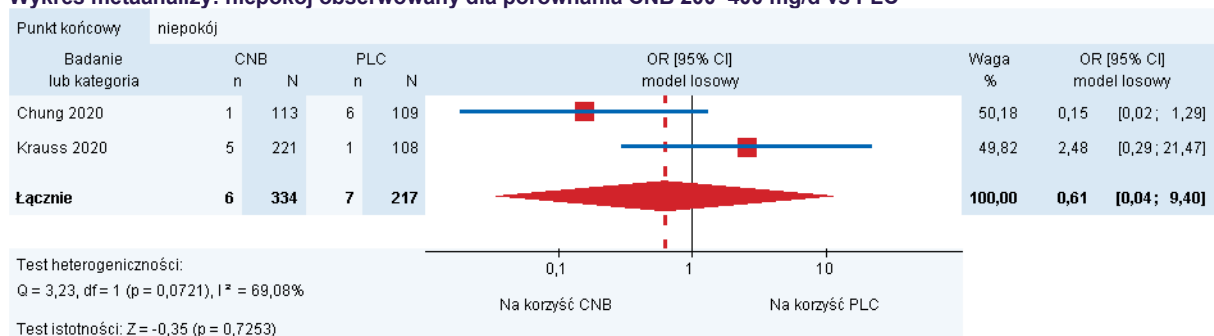
## Wykres metaanalizy: drżenie obserwowane dla porównania CNB 200 mg/d vs PLC



Rysunek 46.

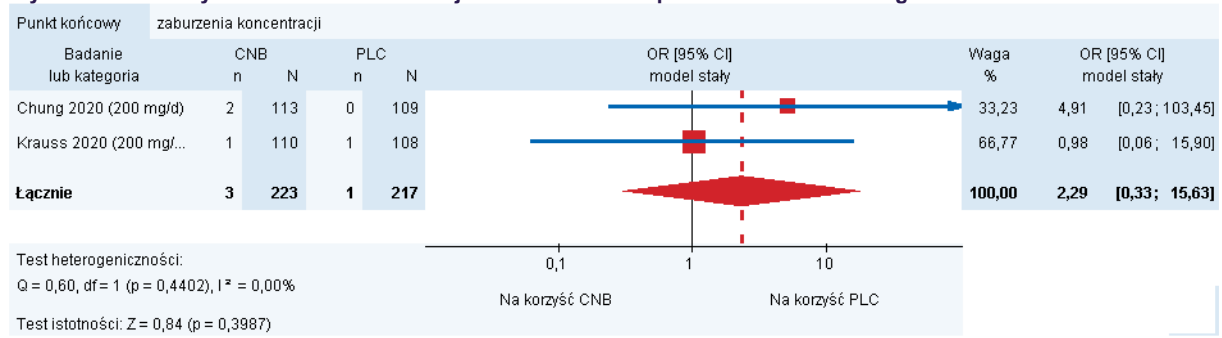
## Wykres metaanalizy: drżenie obserwowane dla porównania CNB 200–400 mg/d vs PLC



**Rysunek 47.****Wykres metaanalizy: obniżenie nastroju obserwowane dla porównania CNB 200 mg/d vs PLC****Rysunek 48.****Wykres metaanalizy: obniżenie nastroju obserwowane dla porównania CNB 200–400 mg/d vs PLC****Rysunek 49.****Wykres metaanalizy: niepokój obserwowany dla porównania CNB 200 mg/d vs PLC****Rysunek 50.****Wykres metaanalizy: niepokój obserwowany dla porównania CNB 200–400 mg/d vs PLC**

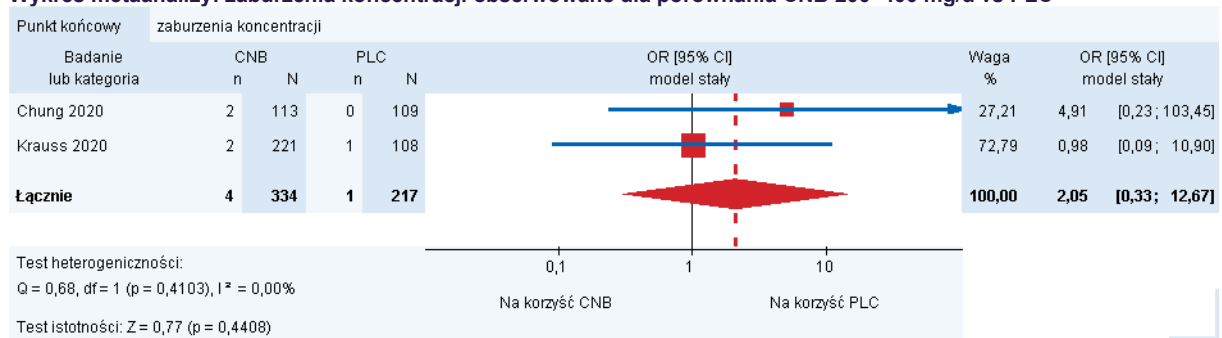
Rysunek 51.

## Wykres metaanalizy: zaburzenia koncentracji obserwowane dla porównania CNB 200 mg/d vs PLC



Rysunek 52.

## Wykres metaanalizy: zaburzenia koncentracji obserwowane dla porównania CNB 200–400 mg/d vs PLC

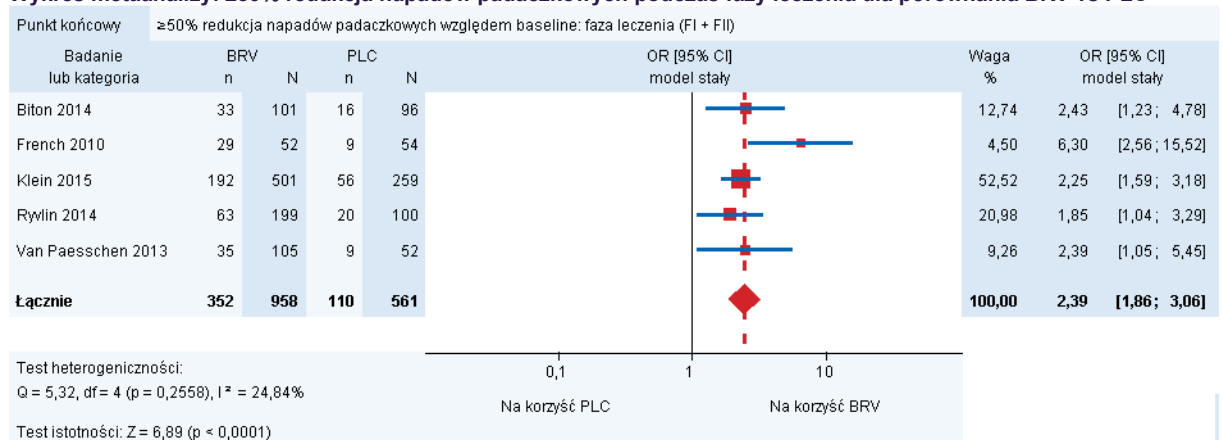


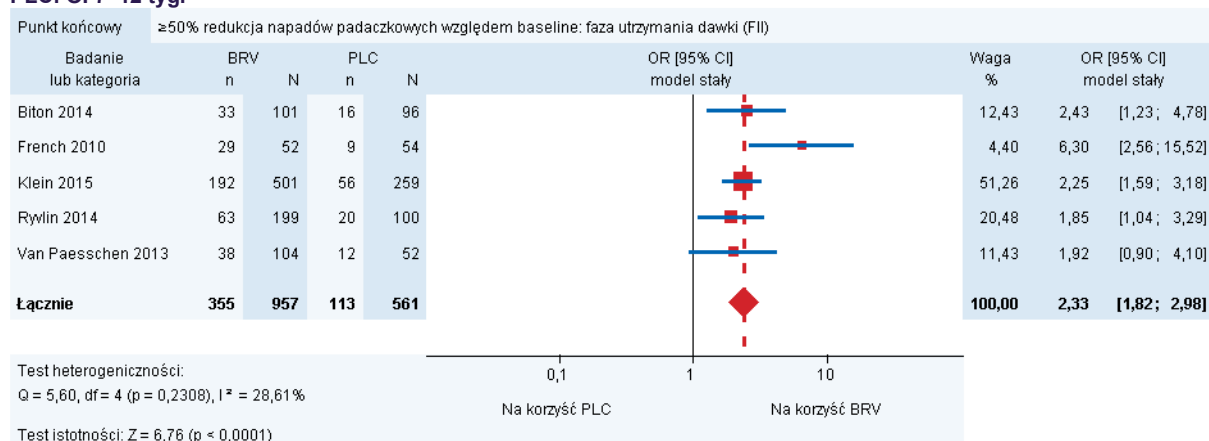
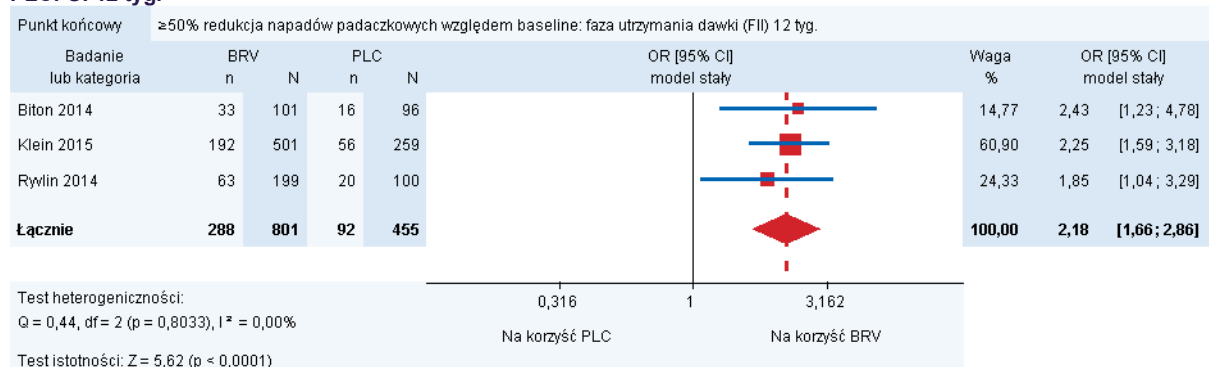
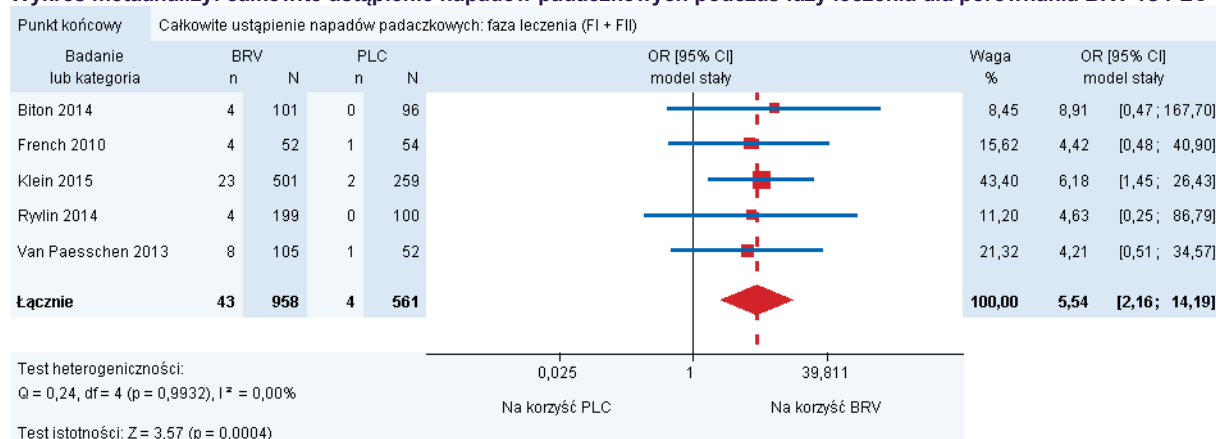
## B.2. Porównanie BRV vs PLC

## B.2.1. Odpowiedź na leczenie

Rysunek 53.

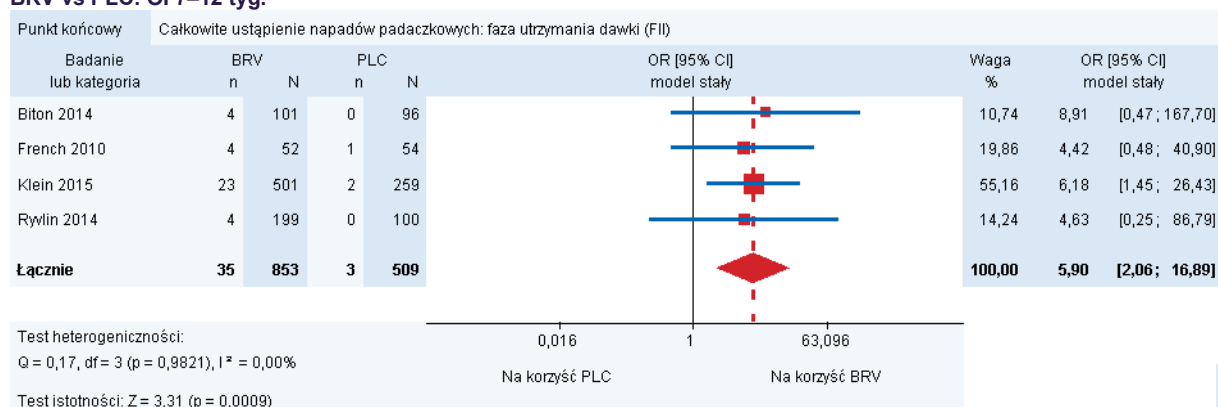
## Wykres metaanalizy: ≥50% redukcja napadów padaczkowych podczas fazy leczenia dla porównania BRV vs PLC



**Rysunek 54.****Wykres metaanalizy:  $\geq 50\%$  redukcja napadów padaczkowych podczas fazy utrzymania dawki dla porównania BRV vs PLC: OI 7–12 tyg.****Rysunek 55.****Wykres metaanalizy:  $\geq 50\%$  redukcja napadów padaczkowych podczas fazy utrzymania dawki dla porównania BRV vs PLC: OI 12 tyg.****Rysunek 56.****Wykres metaanalizy: całkowite ustąpienie napadów padaczkowych podczas fazy leczenia dla porównania BRV vs PLC**

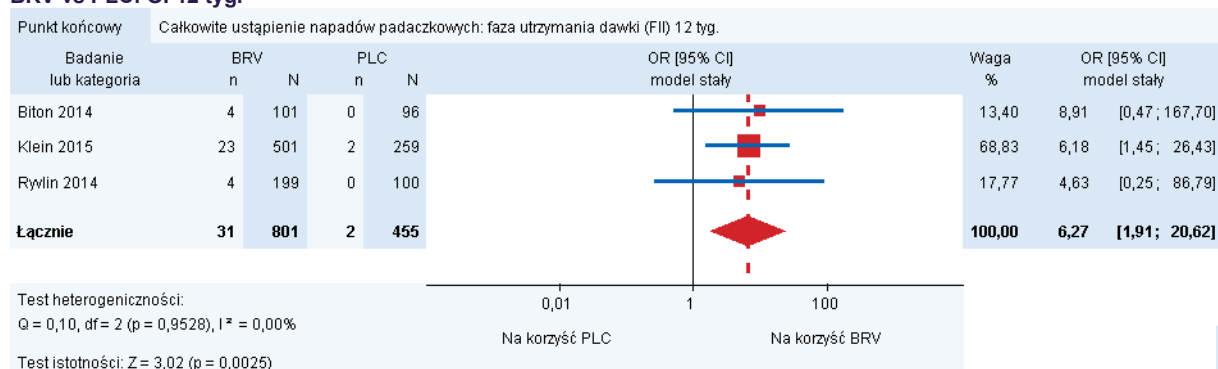
Rysunek 57.

Wykres metaanalizy: całkowite ustąpienie napadów padaczkowych podczas fazy utrzymania dawki dla porównania BRV vs PLC: OI 7–12 tyg.



Rysunek 58.

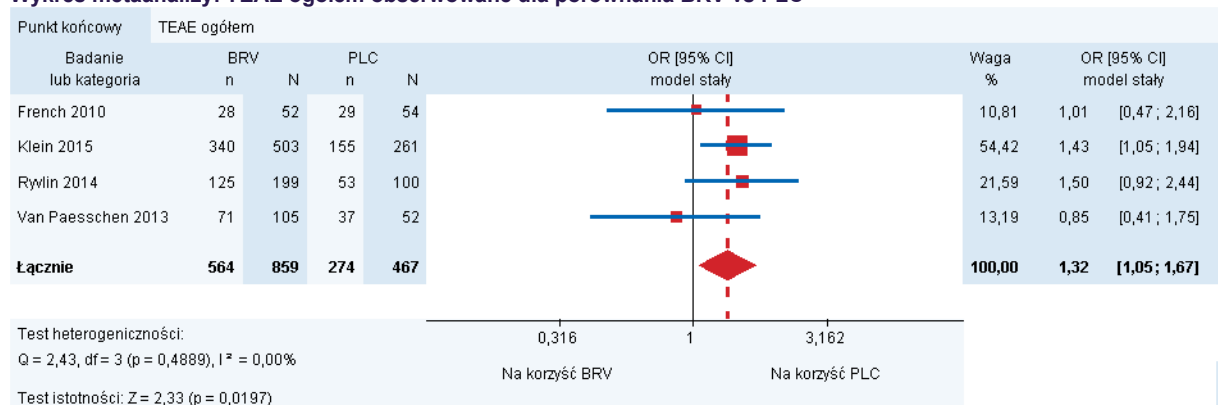
Wykres metaanalizy: całkowite ustąpienie napadów padaczkowych podczas fazy utrzymania dawki dla porównania BRV vs PLC: OI 12 tyg.



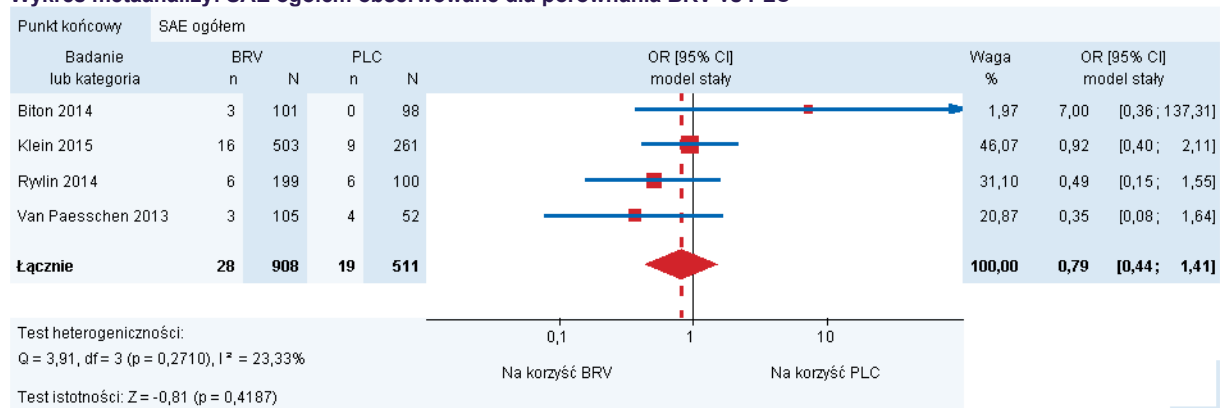
## B.2.2. Profil bezpieczeństwa

Rysunek 59.

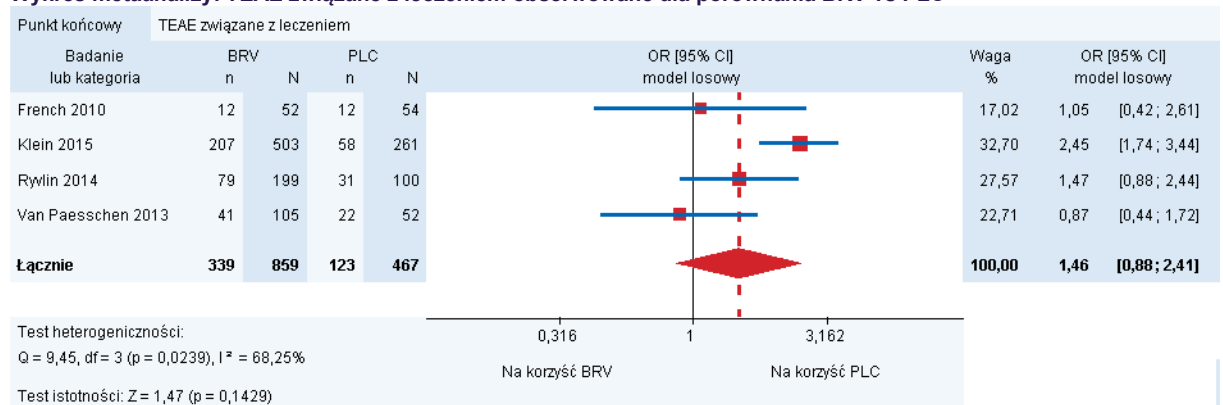
Wykres metaanalizy: TEAE ogółem obserwowane dla porównania BRV vs PLC



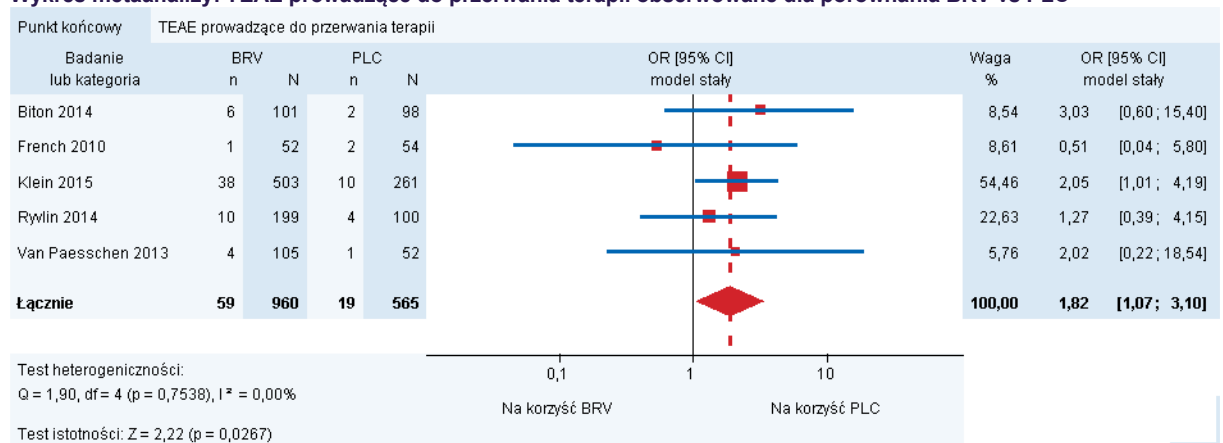
**Rysunek 60.**  
Wykres metaanalizy: SAE ogółem obserwowane dla porównania BRV vs PLC



**Rysunek 61.**  
Wykres metaanalizy: TEAE związane z leczeniem obserwowane dla porównania BRV vs PLC

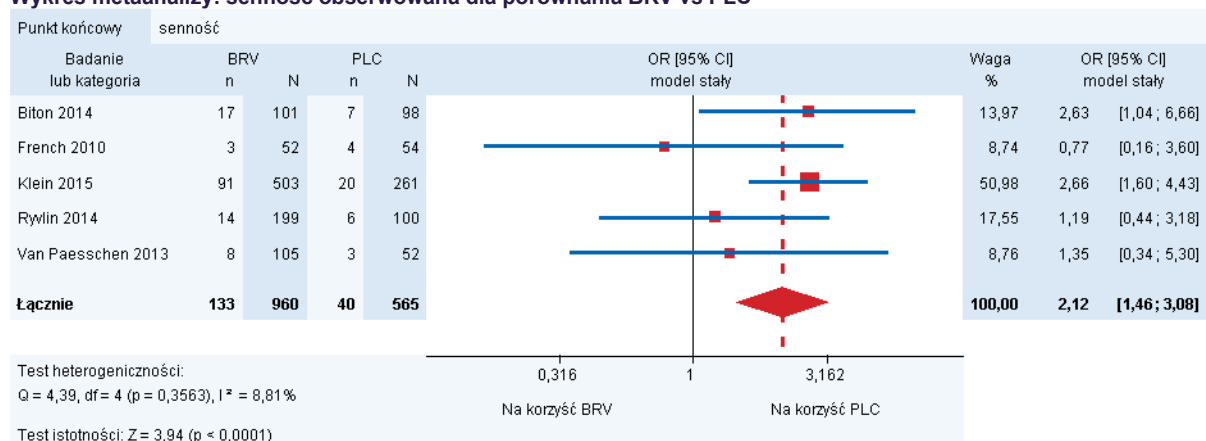


**Rysunek 62.**  
Wykres metaanalizy: TEAE prowadzące do przerwania terapii obserwowane dla porównania BRV vs PLC

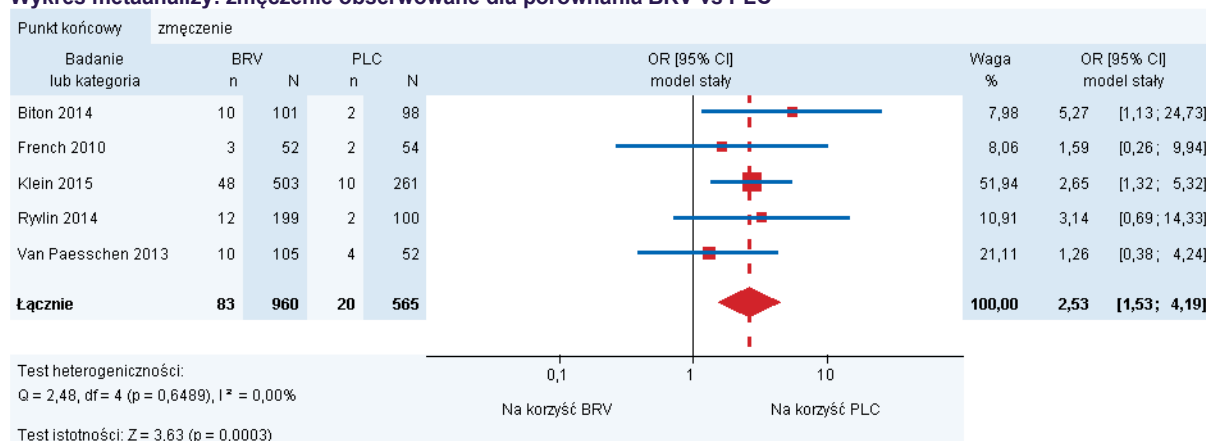




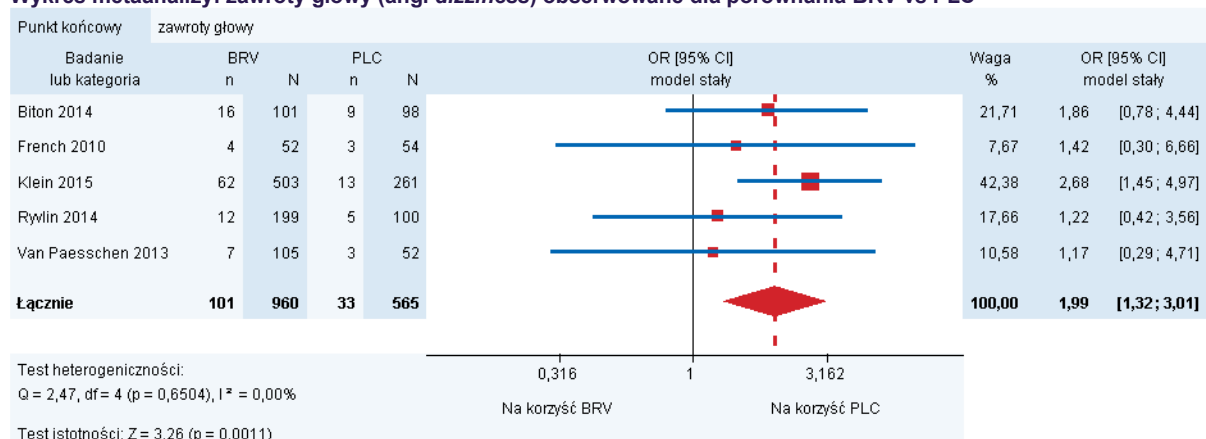
**Rysunek 63.**  
**Wykres metaanalizy: senność obserwowana dla porównania BRV vs PLC**



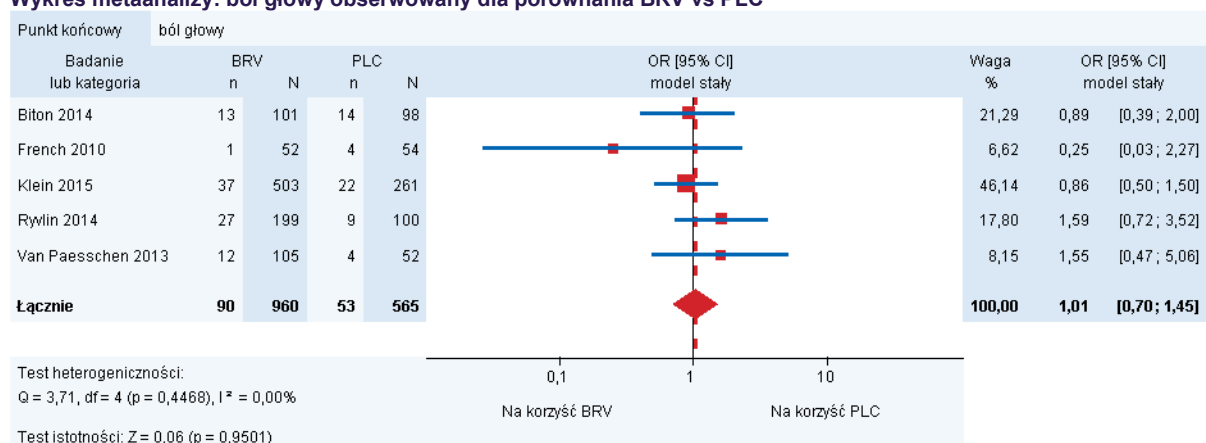
**Rysunek 64.**  
**Wykres metaanalizy: zmęczenie obserwowane dla porównania BRV vs PLC**



**Rysunek 65.**  
**Wykres metaanalizy: zawroty głowy (ang. dizziness) obserwowane dla porównania BRV vs PLC**



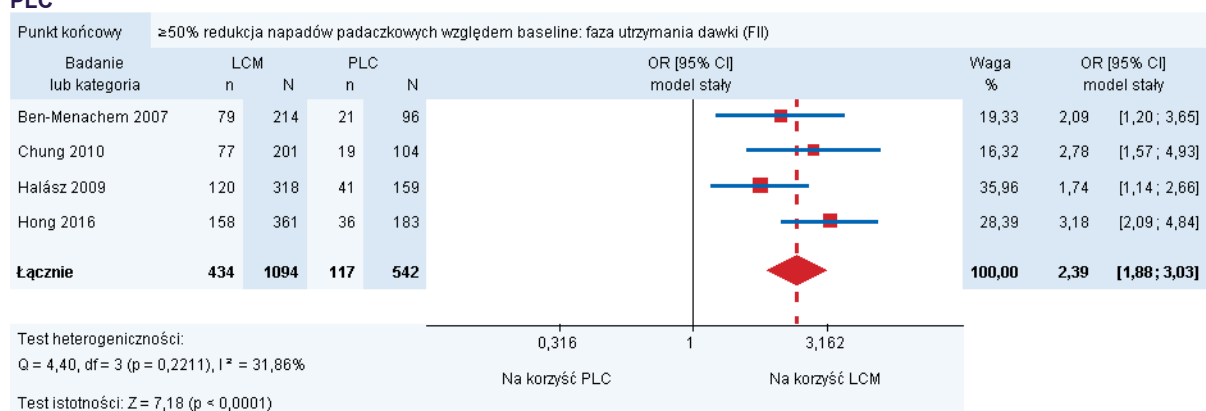
**Rysunek 66.**  
**Wykres metaanalizy: ból głowy obserwowany dla porównania BRV vs PLC**



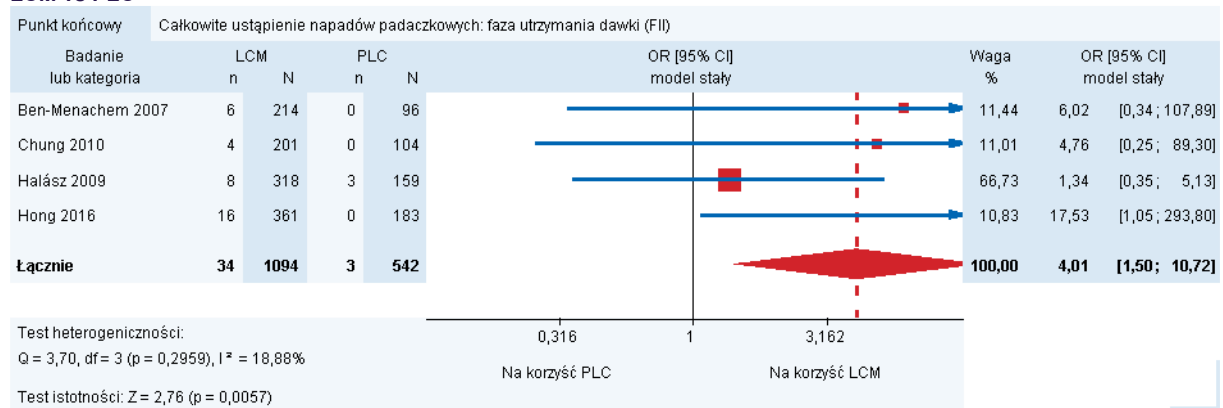
## B.3. Porównanie LCM vs PLC

### B.3.1. Odpowiedź na leczenie

**Rysunek 67.**  
**Wykres metaanalizy:  $\geq 50\%$  redukcja napadów padaczkowych podczas fazy utrzymania dawki dla porównania LCM vs PLC**

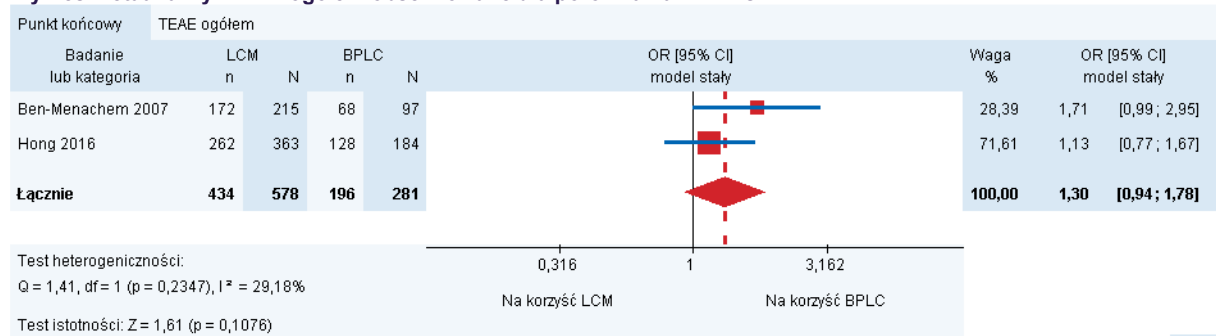


**Rysunek 68.**  
**Wykres metaanalizy: całkowite ustąpienie napadów padaczkowych podczas fazy utrzymania dawki dla porównania LCM vs PLC**

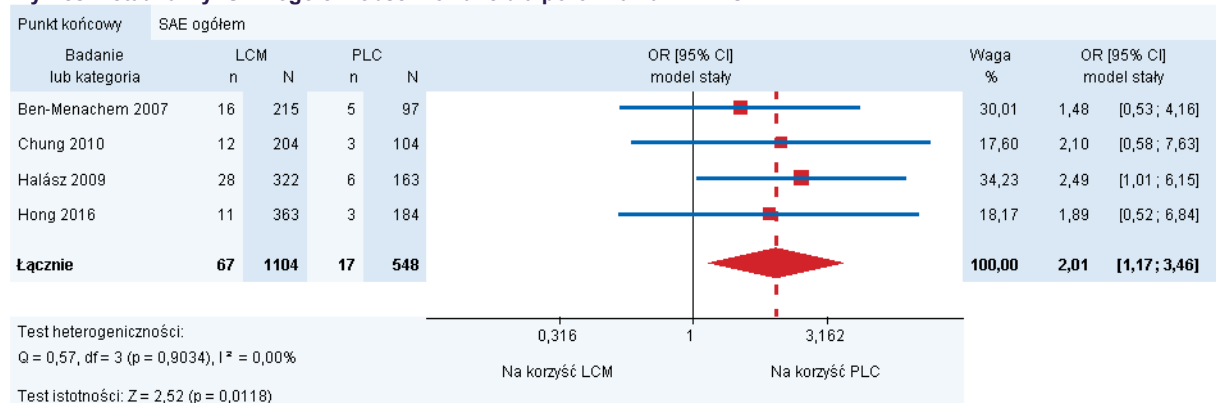


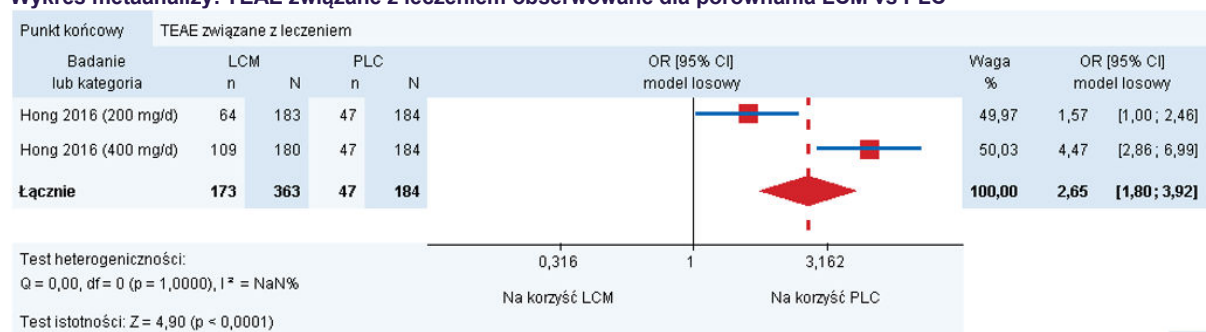
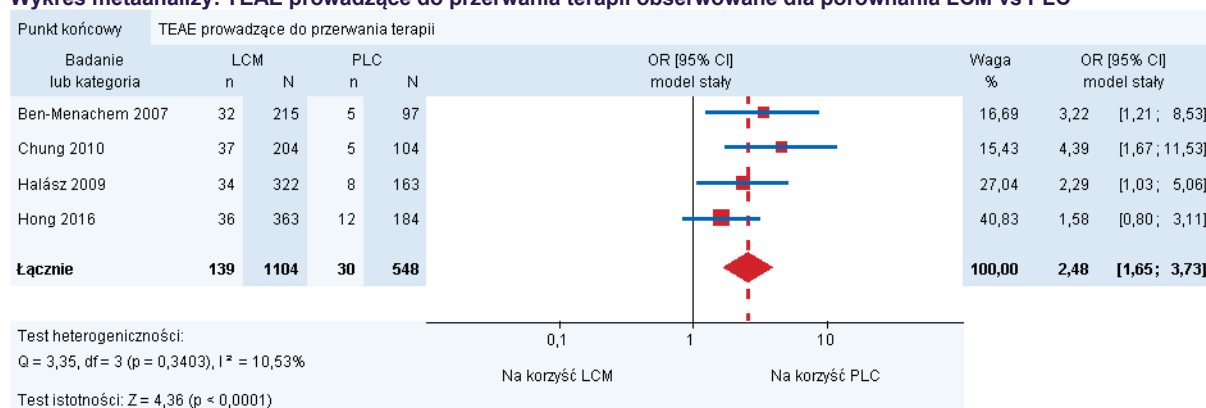
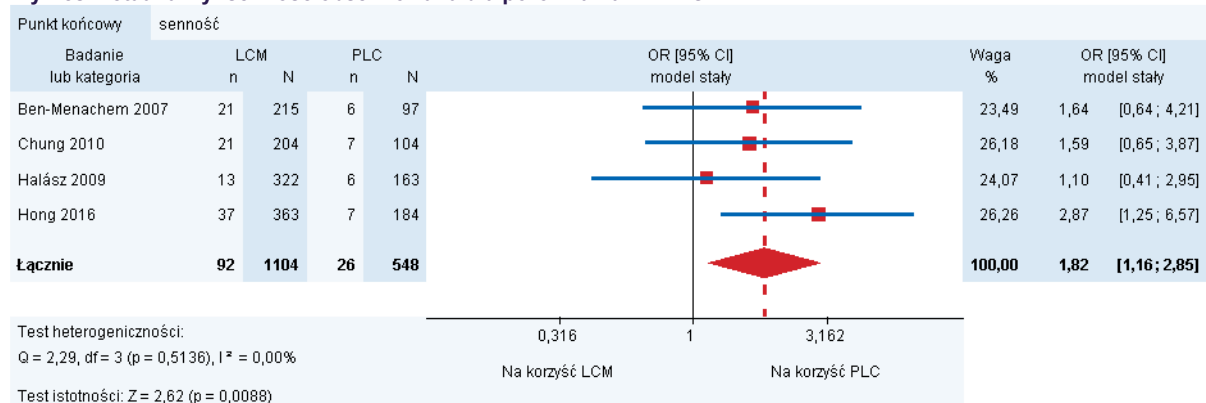
### B.3.2. Profil bezpieczeństwa

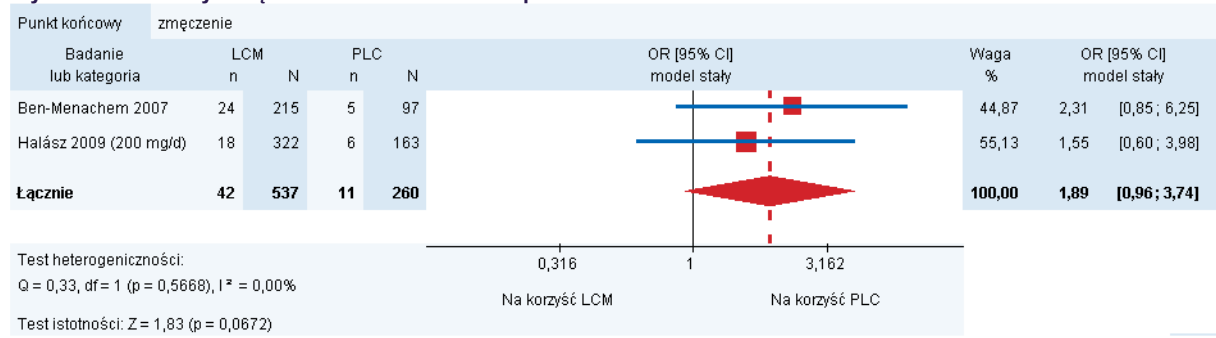
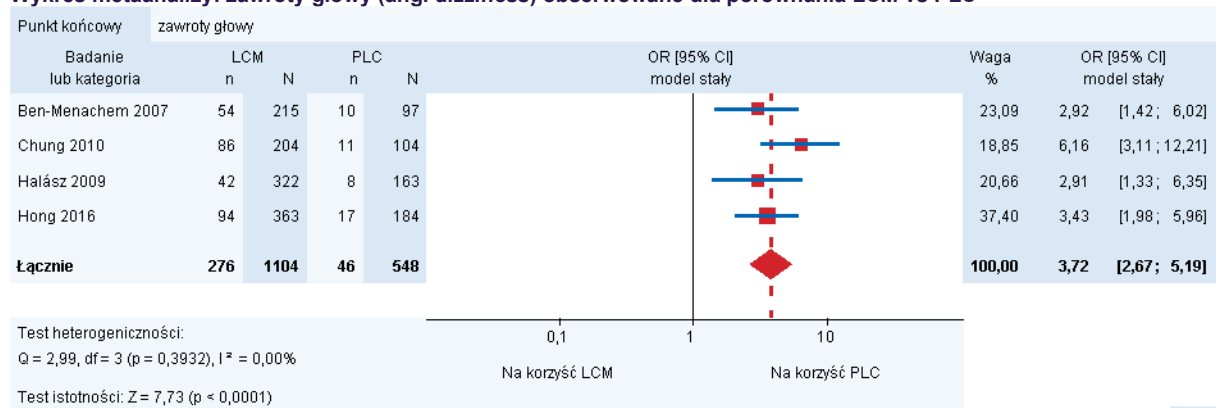
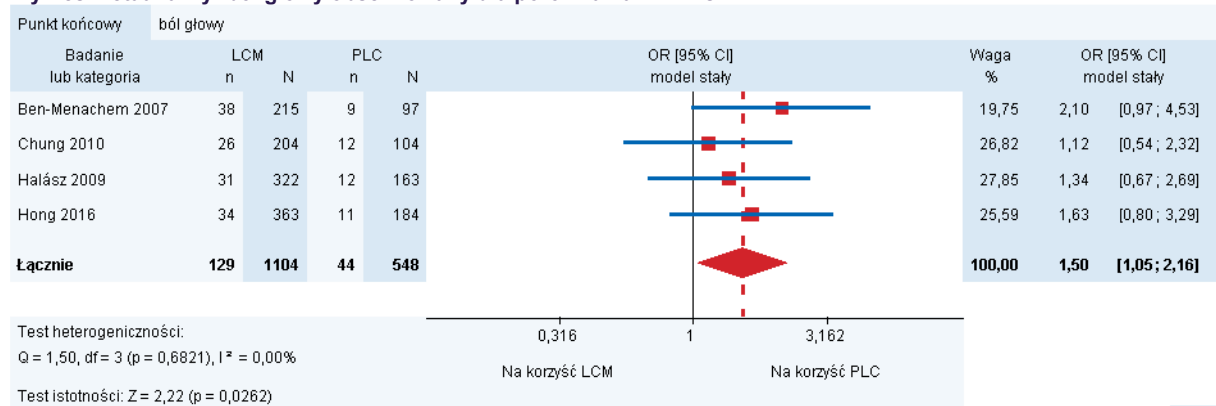
**Rysunek 69.**  
**Wykres metaanalizy: TEAE ogółem obserwowane dla porównania LCM vs PLC**



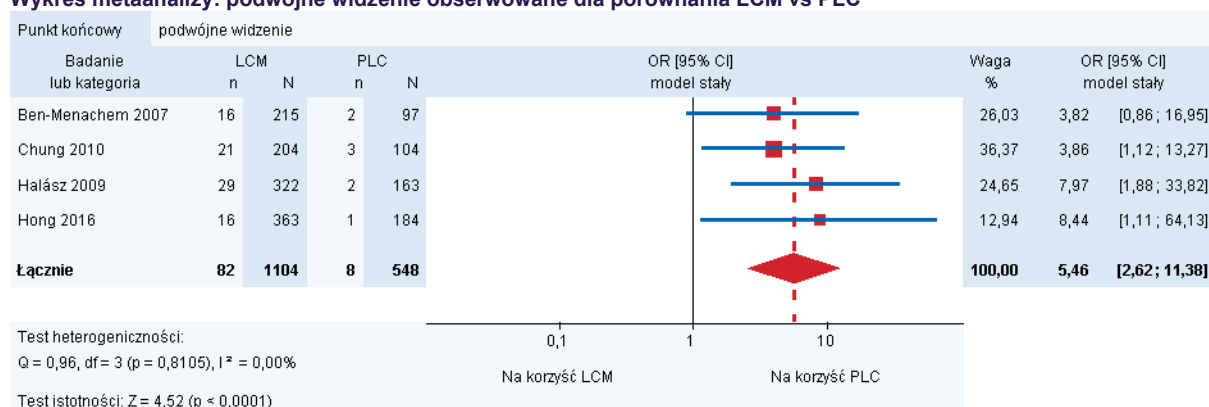
**Rysunek 70.**  
**Wykres metaanalizy: SAE ogółem obserwowane dla porównania LCM vs PLC**



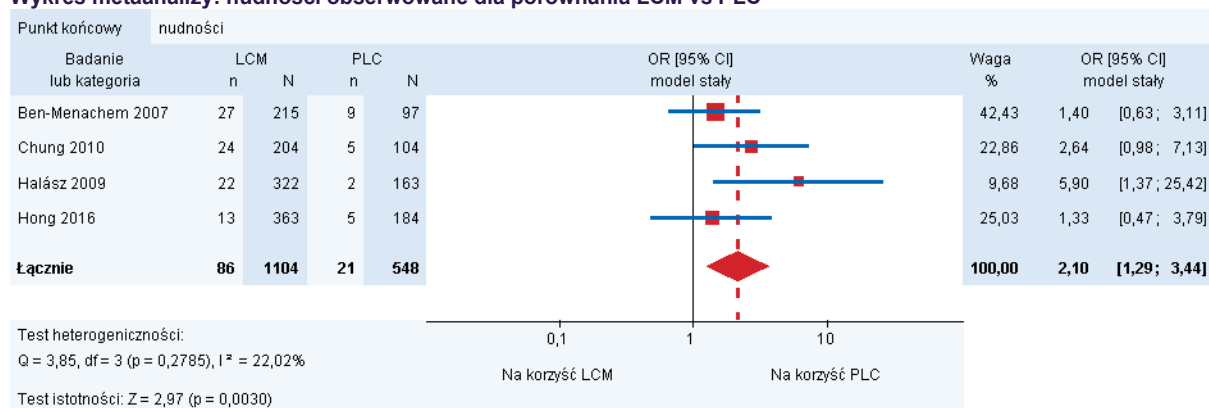
**Rysunek 71.****Wykres metaanalizy: TEAE związane z leczeniem obserwowane dla porównania LCM vs PLC****Rysunek 72.****Wykres metaanalizy: TEAE prowadzące do przerwania terapii obserwowane dla porównania LCM vs PLC****Rysunek 73.****Wykres metaanalizy: senność obserwowana dla porównania LCM vs PLC**

**Rysunek 74.****Wykres metaanalizy: zmęczenie obserwowane dla porównania LCM vs PLC****Rysunek 75.****Wykres metaanalizy: zawroty głowy (ang. *dizziness*) obserwowane dla porównania LCM vs PLC****Rysunek 76.****Wykres metaanalizy: ból głowy obserwowany dla porównania LCM vs PLC**

**Rysunek 77.**  
Wykres metaanalizy: podwójne widzenie obserwowane dla porównania LCM vs PLC



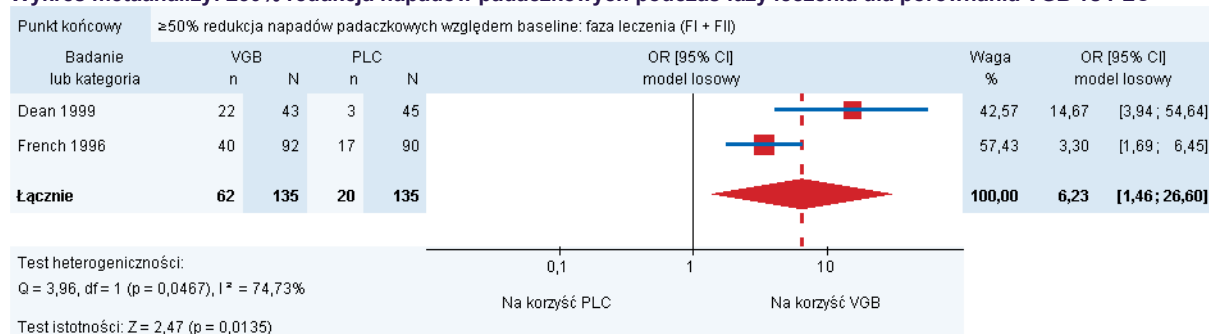
**Rysunek 78.**  
Wykres metaanalizy: nudności obserwowane dla porównania LCM vs PLC

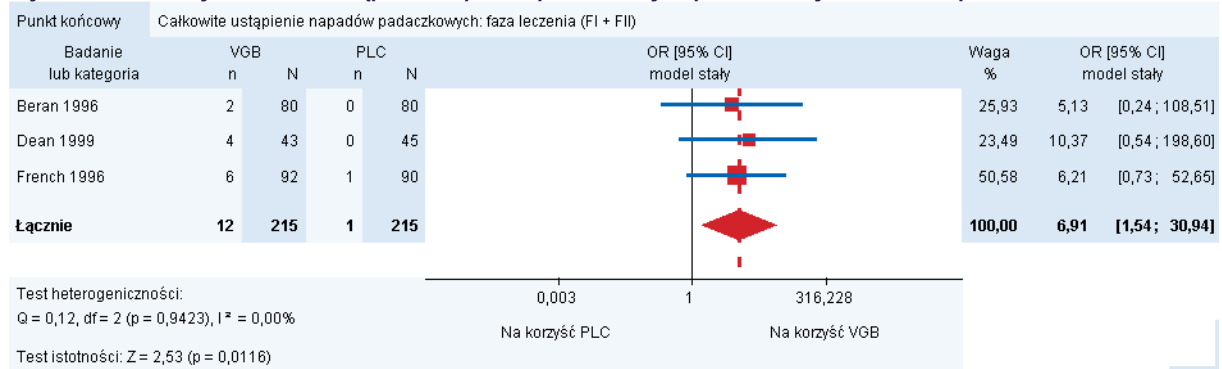
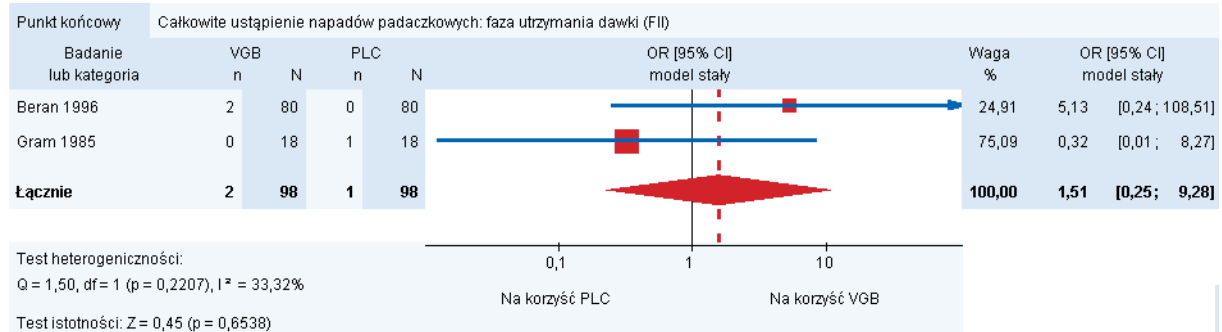
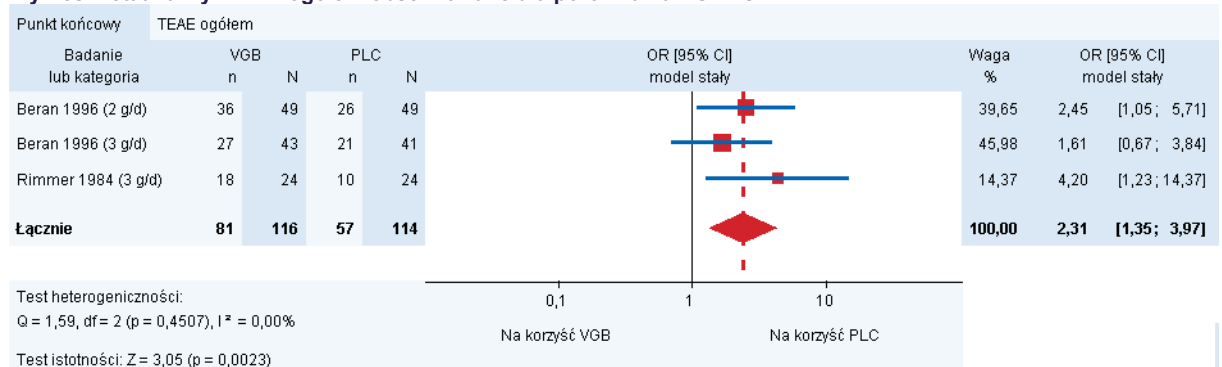


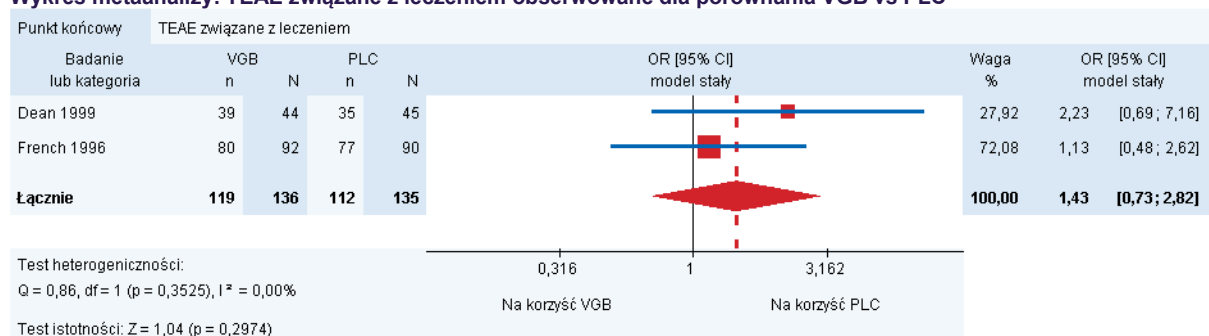
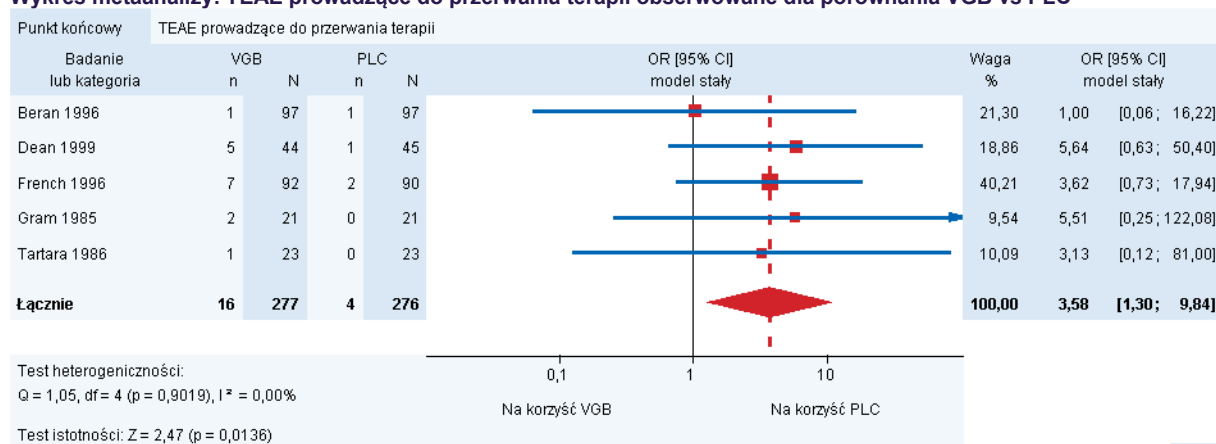
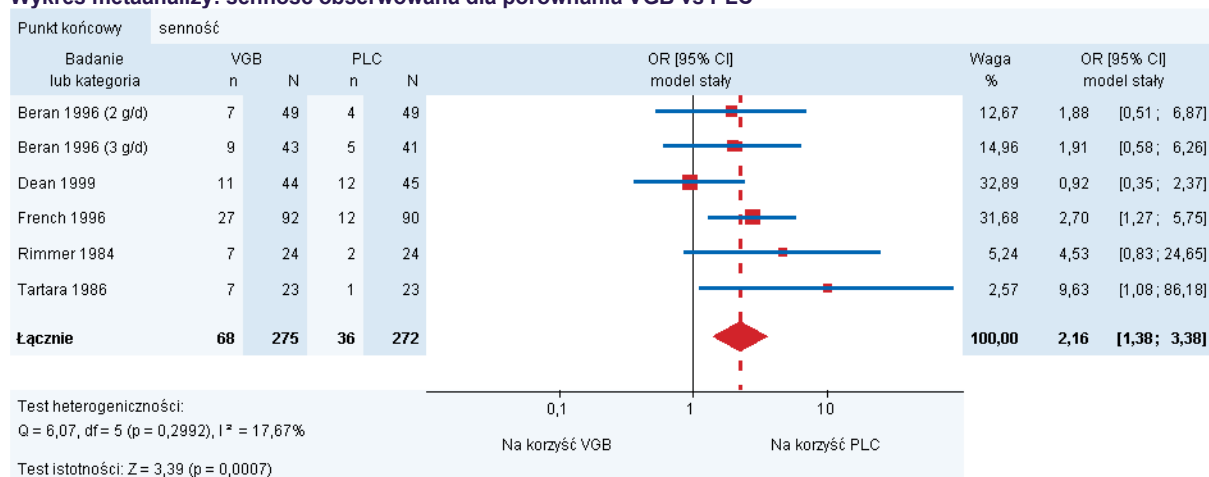
## B.4. Porównanie VGB vs PLC

### B.4.1. Odpowiedź na leczenie

**Rysunek 79.**  
Wykres metaanalizy: ≥50% redukcja napadów padaczkowych podczas fazy leczenia dla porównania VGB vs PLC

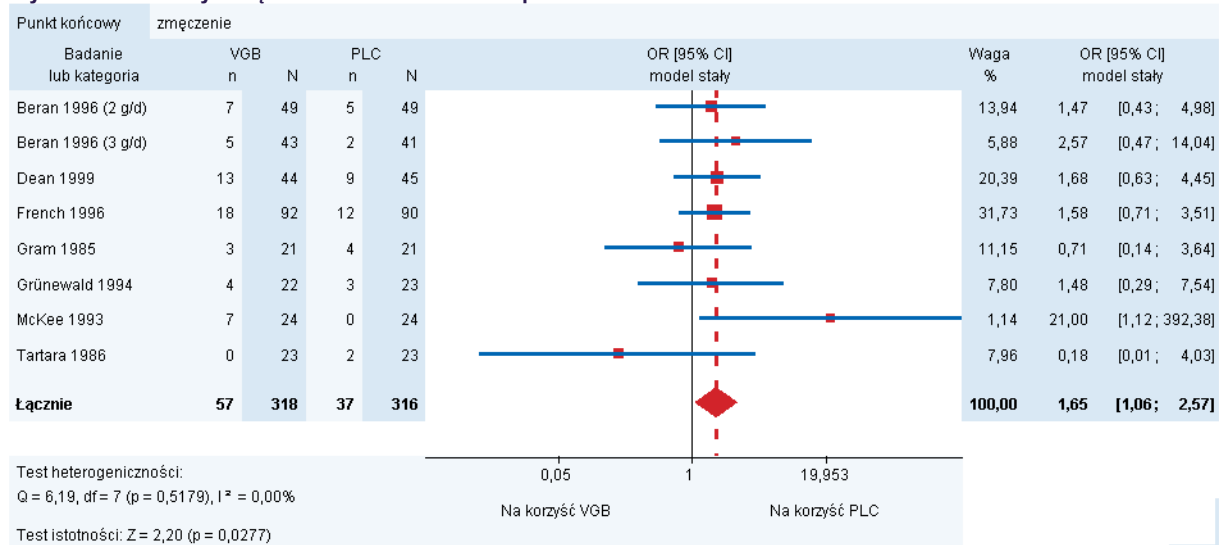


**Rysunek 80.****Wykres metaanalizy: całkowite ustąpienie napadów padaczkowych podczas fazy leczenia dla porównania VGB vs PLC****Rysunek 81.****Wykres metaanalizy: całkowite ustąpienie napadów padaczkowych podczas fazy utrzymania dawki dla porównania VGB vs PLC****B.4.2. Profil bezpieczeństwa****Rysunek 82.****Wykres metaanalizy: TEAE ogółem obserwowane dla porównania VGB vs PLC**

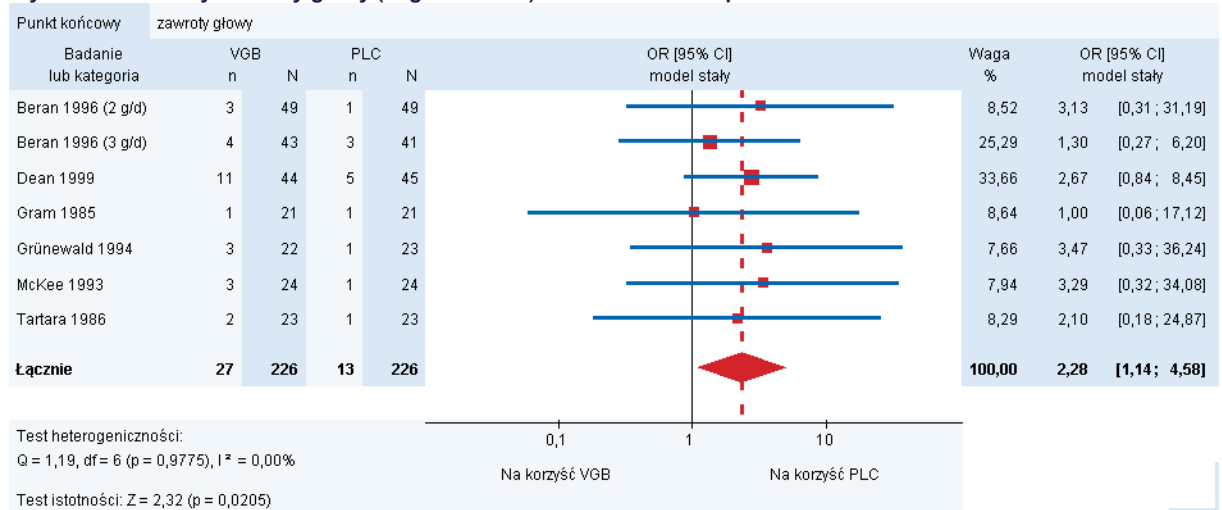
**Rysunek 83.****Wykres metaanalizy: TEAE związane z leczeniem obserwowane dla porównania VGB vs PLC****Rysunek 84.****Wykres metaanalizy: TEAE prowadzące do przerwania terapii obserwowane dla porównania VGB vs PLC****Rysunek 85.****Wykres metaanalizy: senność obserwowana dla porównania VGB vs PLC**



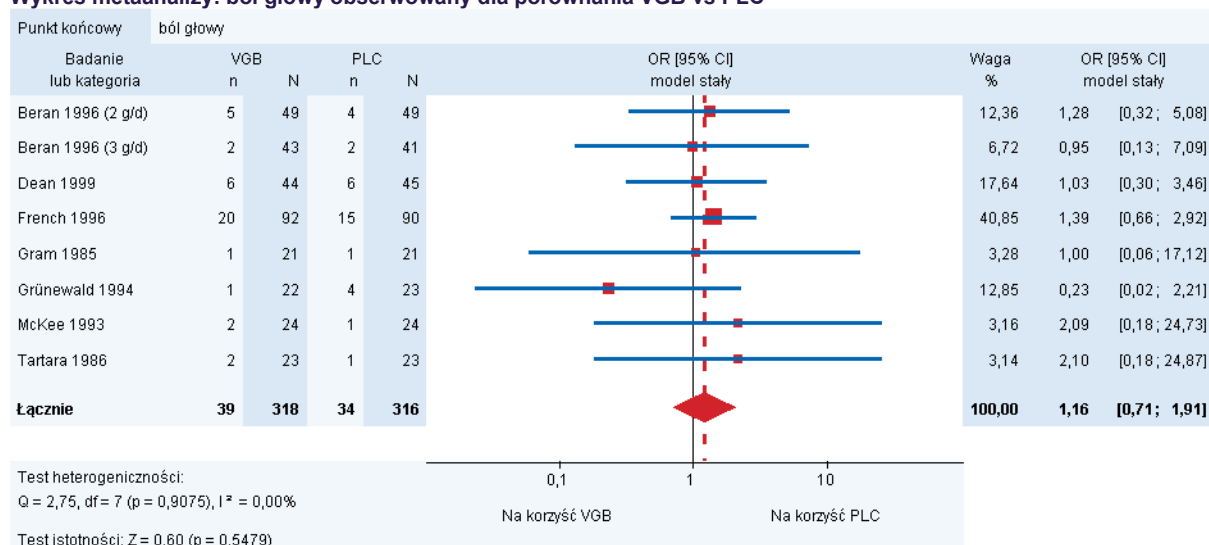
**Rysunek 86.**  
**Wykres metaanalizy: zmęczenie obserwowane dla porównania VGB vs PLC**



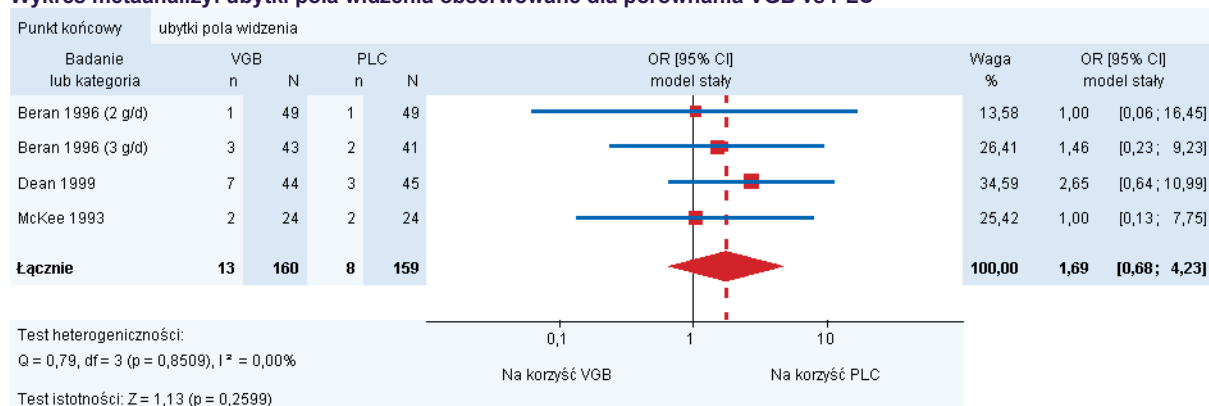
**Rysunek 87.**  
**Wykres metaanalizy: zawroty głowy (ang. *dizziness*) obserwowane dla porównania VGB vs PLC**



**Rysunek 88.**  
**Wykres metaanalizy: ból głowy obserwowany dla porównania VGB vs PLC**



**Rysunek 89.**  
**Wykres metaanalizy: ubytki pola widzenia obserwowane dla porównania VGB vs PLC**

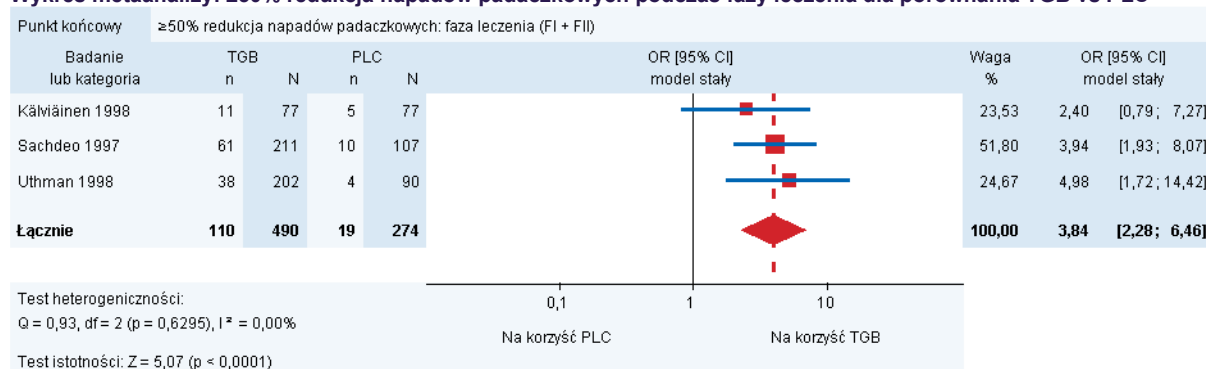


## B.5. Porównanie TGB vs PLC

### B.5.1. Odpowiedź na leczenie

Rysunek 90.

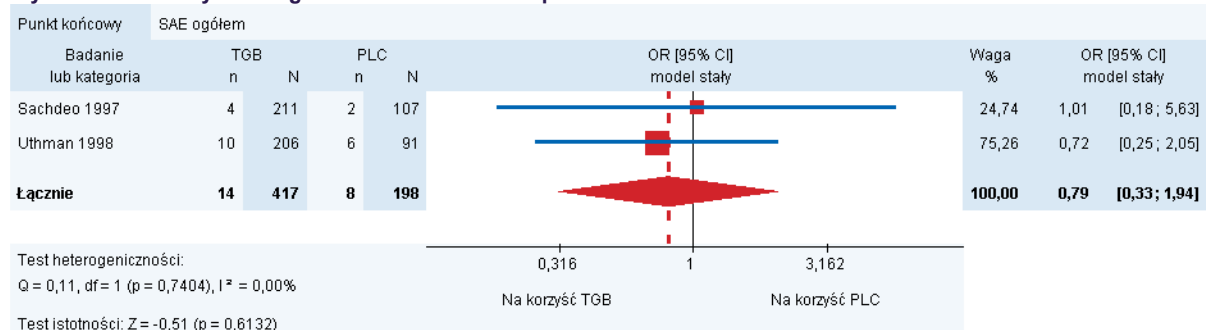
Wykres metaanalizy:  $\geq 50\%$  redukcja napadów padaczkowych podczas fazy leczenia dla porównania TGB vs PLC



### B.5.2. Profil bezpieczeństwa

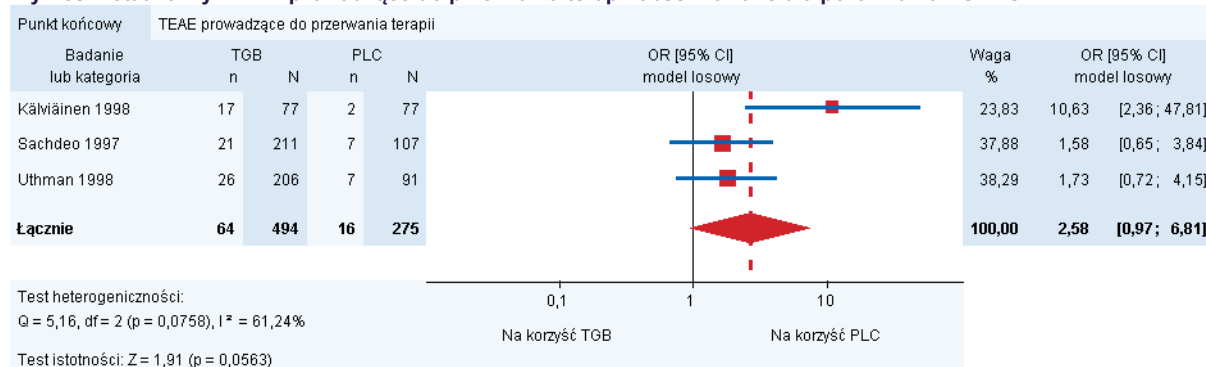
Rysunek 91.

Wykres metaanalizy: SAE ogółem obserwowane dla porównania TGB vs PLC

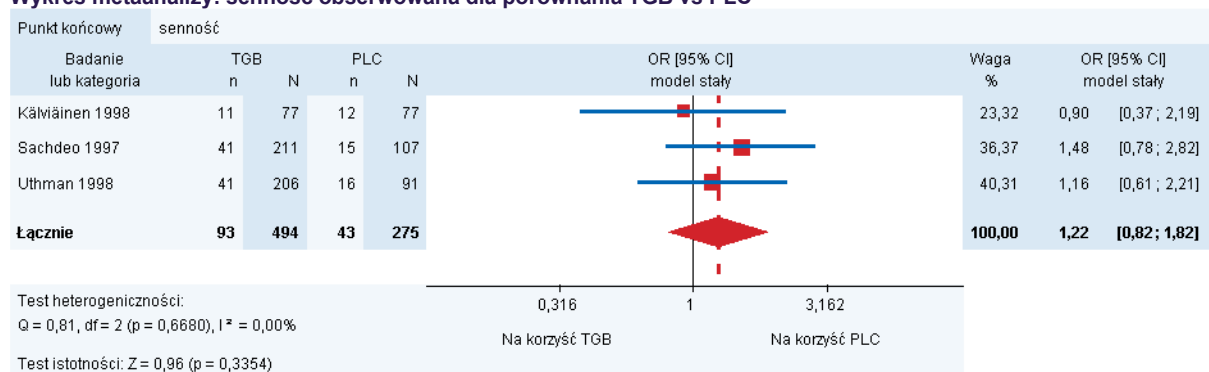


Rysunek 92.

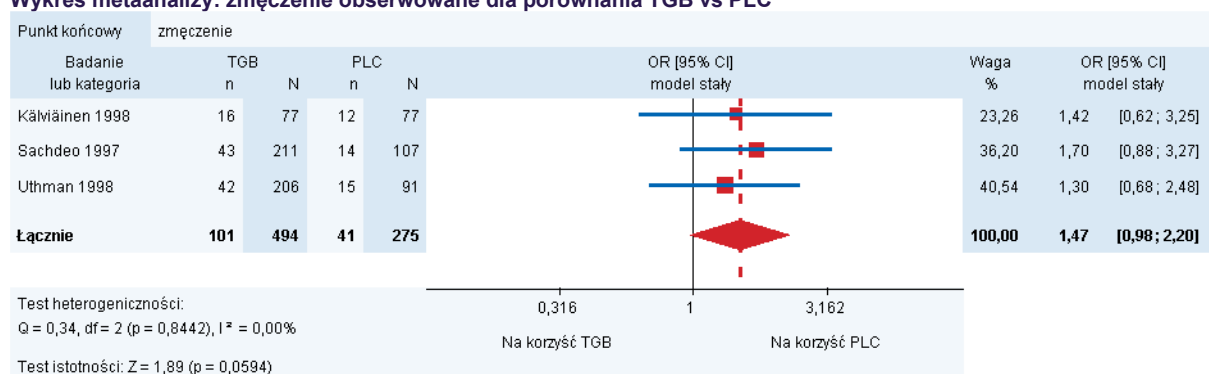
Wykres metaanalizy: TEAE prowadzące do przerwania terapii obserwowane dla porównania TGB vs PLC



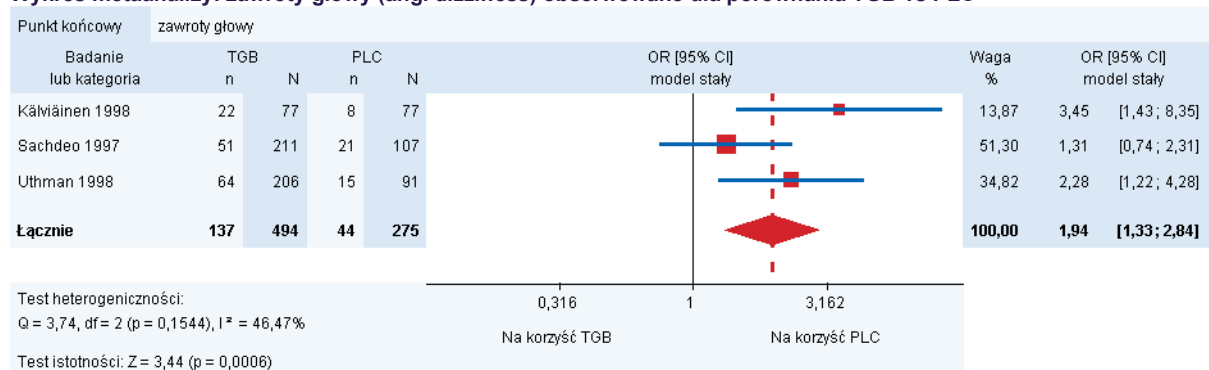
**Rysunek 93.**  
Wykres metaanalizy: senność obserwowana dla porównania TGB vs PLC



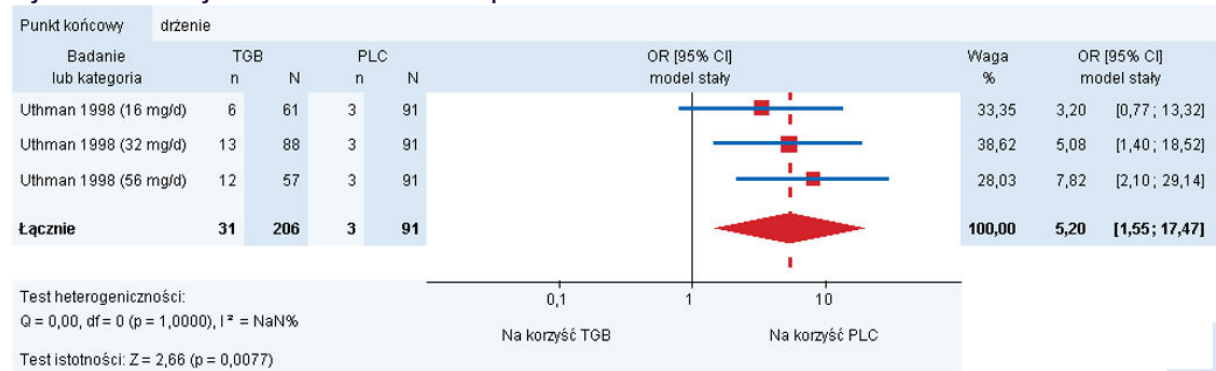
**Rysunek 94.**  
Wykres metaanalizy: zmęczenie obserwowane dla porównania TGB vs PLC



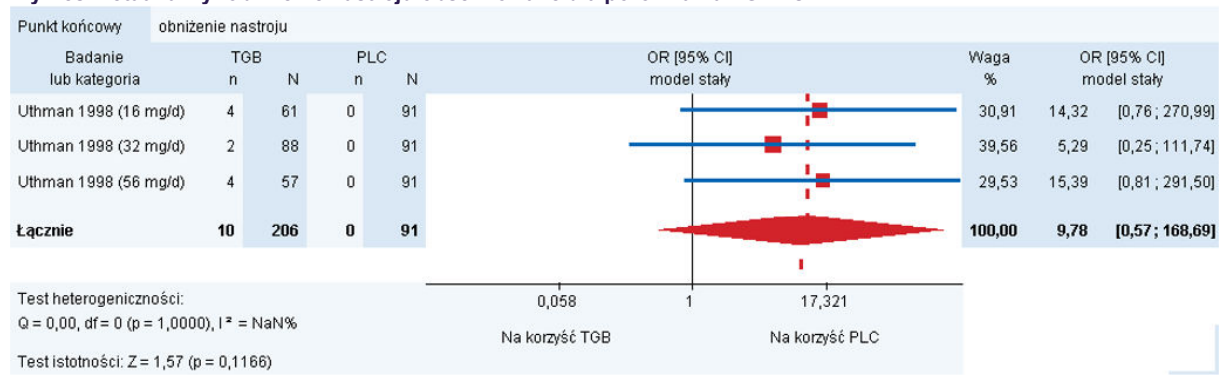
**Rysunek 95.**  
Wykres metaanalizy: zawroty głowy (ang. *dizziness*) obserwowane dla porównania TGB vs PLC



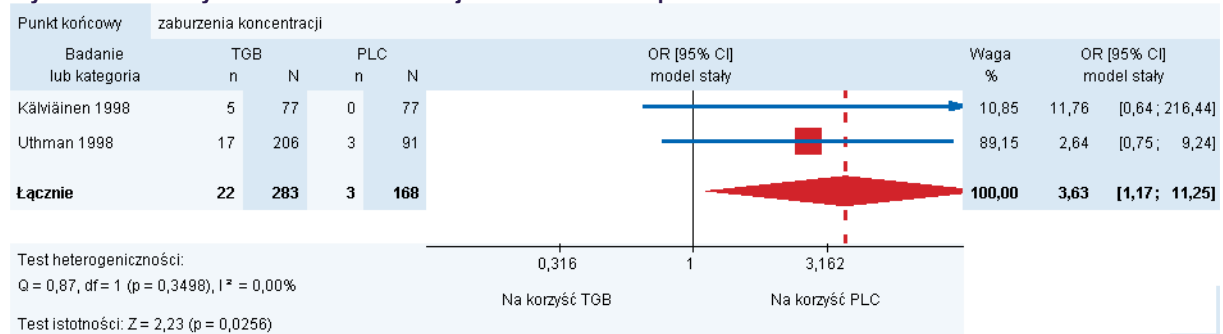
**Rysunek 96.**  
Wykres metaanalizy: drżenie obserwowane dla porównania TGB vs PLC



**Rysunek 97.**  
Wykres metaanalizy: obniżenie nastroju obserwowane dla porównania TGB vs PLC



**Rysunek 98.**  
Wykres metaanalizy: zaburzenia koncentracji obserwowane dla porównania TGB vs PLC



## Aneks C. Wyniki wyszukiwania

### C.1. Strategia wyszukiwania badań

**Tabela 9.**  
Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline (przez PubMed)

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
1.	Epilepsies, Partial	25 224
2.	((seizure* OR epilep*) AND (partial OR focal))	47 033
3.	#1 OR #2	56 849
4.	((((Cenobamate) OR (YKP-3089)) OR (YKP3089)) OR (Xcopri)) OR (Ontozry)	61
5.	((((Brivaracetam) OR (Briviact)) OR (UCB 34714)) OR (UCB-34714)) OR (UCB34714)	345
6.	((Lacosamide) OR (Vimpat)) OR (Erlosamide)) OR (Harkoseride)	1 052
7.	(((((Tiagabin* OR Gabitril)) OR (NO 328)) OR (NO 329)) OR (NO-328)) OR (NO-329)	1 047
8.	((((Vigabatrin) OR (Sabril)) OR (Sabrilex)) OR (gamma-Vinyl-GABA)) OR (gamma-Vinyl-gamma-Aminobutyric Acid)	2 531
9.	#5 OR #6 OR #7 OR #8	4 534
10.	(((((("randomized controlled trial") OR (random*) OR (RCT) OR ((singl* OR doubl* OR trebl* OR tripl*) AND (blind* OR mask*)) OR (single blind) OR (double blind) OR (triple blind) OR (placebo) OR (placebo-controlled) OR (blinding) OR (controlled clinical trial) OR (random* AND controlled AND study*) OR (random* AND controlled AND trial*) OR ((random OR randomly) AND (allocation OR allocate*))))))))))	1 798 561
11.	#9 AND #10	778
12.	#4 OR #11	837
13.	#3 AND #12	402
<b>Data pierwotnego przeszukania: 03.12.2021</b> <b>Ostatnie przeszukanie aktualizacyjne: 01.04.2022</b>		

**Tabela 10.**  
Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Embase (Elsevier)

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
1.	'focal epilepsy'/exp OR 'focal epilepsy'	55 459
2.	(seizure* OR epilep*) AND (partial OR focal)	64 851
3.	(#1 OR #2) AND [embase]/lim	76 685
4.	(cenobamate OR 'ykp 3089' OR ykp3089 OR xcopri OR ontozry) AND [embase]/lim	151
5.	(brivaracetam OR briviact OR 'ucb 34714' OR ucb34714) AND [embase]/lim	904
6.	(lacosamide OR vimpat OR erlosamide OR harkoseride) AND [embase]/lim	4 579
7.	(tiagabin* OR gabitril OR 'no 328' OR 'no 329') AND [embase]/lim	4 123

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
8.	(vigabatrin OR sabril OR sabrilex OR 'gamma vinyl gaba' OR 'gamma-vinyl-gamma-aminobutyric acid') AND [embase]/lim	8 419
9.	#5 OR #6 OR #7 OR #8	14 919
10.	'randomized controlled trial'/exp OR 'randomized controlled trial' OR random* OR rct OR (singl* OR doubl* OR treb* OR tripl* AND (blind* OR mask*)) OR (single AND ('blind'/exp OR 'blind')) OR (double AND ('blind'/exp OR 'blind')) OR (triple AND ('blind'/exp OR 'blind')) OR 'placebo'/exp OR 'placebo' OR 'placebo controlled' OR 'blinding'/exp OR 'blinding' OR (controlled AND clinical AND trial) OR (random* AND controlled AND study*) OR (random* AND controlled AND trial*) OR (random OR randomly AND (allocation OR allocate*)) AND [embase]/lim	2 239 205
11.	#9 AND #10	2 712
12.	#4 OR #11	2 841
13.	#3 AND #12	1 178
<b>Data pierwotnego przeszukania: 03.12.2021 Ostatnie przeszukanie aktualizacyjne: 01.04.2022</b>		

Tabela 11.  
Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Cochrane

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
1.	MeSH descriptor: [Epilepsies, Partial] explode all trees	768
2.	((seizure*) OR (epilep*)) AND (partial OR focal)	3 198
3.	#1 OR #2	3 356
4.	((((Cenobamate) OR (YKP-3089)) OR (YKP3089)) OR (Xcopri)) OR (Ontozry)	44
5.	((((Brivaracetam) OR (Briviact)) OR (UCB 34714)) OR (UCB-34714)) OR (UCB34714)	160
6.	((((Lacosamide) OR (Vimpat)) OR (Erlasamide)) OR (Harkoseride))	311
7.	(((((Tiagabin*) OR (Gabitril)) OR (NO 328)) OR (NO 329)) OR (NO-328)) OR (NO-329))	7 504
8.	((((Vigabatrin) OR (Sabril)) OR (Sabrilex)) OR (gamma-Vinyl-GABA)) OR (gamma-Vinyl-gamma-Aminobutyric Acid)	416
9.	#5 OR #6 OR #7 OR #8	8 285
10.	#9 AND in trial	7 407
11.	#4 OR #10	7 447
12.	#3 AND #11	473
<b>Data pierwotnego przeszukania: 03.12.2021 Ostatnie przeszukanie aktualizacyjne: 01.04.2022</b>		

## C.2. Dodatkowe źródła danych

Tabela 12.  
Wyniki przeszukania stron towarzystw naukowych

Źródło	Słowa kluczowe	Liczba pozycji zakwalifikowanych
<b>Strony internetowe towarzystw naukowych zajmujących się padaczką</b>		
<b>The International League Against Epilepsy (ILAE) – International Epilepsy Congress 2021</b>	Cenobamate, YKP3089, Xcopri, Ontozry	Cenobamate: 0, YKP3089: 0, Xcopri: 0, Ontozry: 0

Źródło	Słowa kluczowe	Liczba pozycji zakwalifikowanych
European Academy of Neurology (EAN) – Congress 2021	Cenobamate, YKP3089, Xcopri, Ontozry	Cenobamate: 0, YKP3089: 0, Xcopri: 0, Ontozry: 0
American Academy of Neurology (AAN) – Annual Meeting 2021 ( <a href="https://index.miramart.com/AAN2021/SearchResults.php?q=Cenobamat">https://index.miramart.com/AAN2021/SearchResults.php?q=Cenobamat</a> )	Cenobamate, YKP3089, Xcopri, Ontozry	Cenobamate: 1, YKP3089: 0, Xcopri: 0, Ontozry: 0
<b>Pozostałe źródła danych</b>		
FDA ( <a href="https://www.fda.gov">https://www.fda.gov</a> )	Przeszukanie ręczne	0
EMA ( <a href="http://www.ema.europa.eu">http://www.ema.europa.eu</a> )	Przeszukanie ręczne	1
Clinical Trials ( <a href="https://clinicaltrials.gov">https://clinicaltrials.gov</a> )	Przeszukanie ręczne	7
EU Clinical Trials Register	Przeszukanie ręczne	0
<b>Data przeszukania: 01.04.2022</b>		

### C.3. Badania wykluczone z analizy klinicznej

Tabela 13.  
Publikacje wykluczone z analizy na podstawie selekcji pełnych tekstów

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
1.	NCT01190098 2010	Populacja	Pacjenci z kontrolowanym przebiegiem choroby	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01190098">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01190098</a> 8. 2010
2.	Foldvary-Schaefer 2017	Populacja	Brak informacji na temat tego, czy padaczka była niekontrolowana	<i>Epilepsy Behav.</i> 2017 Oct;75:176-182. doi: 10.1016/j.yebeh.2017.08.002. Epub 2017 Sep 1.
3.	Loiseau 1986	Populacja	Brak analizy w populacji docelowej	<i>Epilepsia.</i> 1986 Mar-Apr;27(2):115-20. doi: 10.1111/j.1528-1157.1986.tb03512.x.
4.	Tassinari 1987	Populacja	Brak analizy w populacji docelowej	<i>Arch Neurol.</i> 1987 Sep;44(9):907-10. doi: 10.1001/archneur.1987.00520210009010.
5.	Kastelejn-Nolst 2019	Populacja	Brak analizy w populacji docelowej	<i>Neurology.</i> 2019 Aug 6;93(6):e559-e567. doi: 10.1212/WNL.0000000000007894. Epub 2019 Jul 10.
6.	Biton 2021	Interwencja	Przedstawione wyniki dotyczą fazy dostosowania dawki, brak wyników dla fazy utrzymania dawki	<i>Neurology.</i> 2021;96 (Abs. 1815)
7.	Bruni 2000	Interwencja	Schemat dawkowania niezgodny z ChPL	<i>Seizure.</i> 2000 Apr;9(3):224-32. doi: 10.1053/seiz.2000.0381.
8.	Campos 2016	Interwencja	Brak analizy ocenianej interwencji w przeglądzie systematycznym	<i>Pharmacotherapy.</i> 2016;36:1255-1271
9.	Hu 2020	Interwencja	Brak analizy ocenianej interwencji w przeglądzie systematycznym	<i>Epilepsy Res.</i> 2020 Nov;167:106433. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2020.106433. Epub 2020 Jul 25.
10.	Jeon 2021	Interwencja	Brak analizy ocenianej interwencji w przeglądzie systematycznym	<i>Transl Clin Pharmacol.</i> 2021 Mar;29(1):6-20. doi: 10.12793/tcp.2021.29.e1. Epub 2021 Feb 5.



Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
11.	Kwan 2014	Interwencja	Schemat dawkowania niezgodny z ChPL	<i>Epilepsia</i> . 2014 Jan;55(1):38-46. doi: 10.1111/epi.12391. Epub 2013 Oct 3.
12.	Zhao 2017	Interwencja	Brak analizy ocenianej interwencji w przeglądzie systematycznym	<i>Journal of Cellular Biochemistry</i> . 2017;118:2850-2864
13.	Birbeck 2002	Komparator	Brak analizy względem PLC w badaniu dla komparatora	<i>Epilepsia</i> . 2002 May;43(5):535-8. doi: 10.1046/j.1528-1157.2002.32201.x.
14.	Biton 1998	Komparator	Brak analizy względem PLC w badaniu dla komparatora	<i>Epilepsia</i> . 1998;39 Suppl 6:125-126
15.	Dodrill 1998	Komparator	Brak analizy względem PLC w badaniu dla komparatora	<i>Epilepsia</i> . 1998;39 Suppl 6:147
16.	Hogan 1998	Komparator	Brak analizy względem PLC w badaniu dla komparatora	<i>Epilepsia</i> . 1998;39 Suppl 6:125
17.	Riekkinen 1988	Komparator	Brak analizy względem PLC w badaniu dla komparatora	<i>Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry</i> . 1988;12(1):81-91. doi: 10.1016/0278-5846(88)90063-2.
18.	Sivenius 1987	Komparator	Brak analizy względem PLC w badaniu dla komparatora	<i>Epilepsia</i> . 1987 Nov-Dec;28(6):688-92. doi: 10.1111/j.1528-1157.1987.tb03701.x.
19.	Tanganelli 1996	Komparator	Brak analizy względem PLC w badaniu dla komparatora	<i>Epilepsy Res</i> . 1996 Nov;25(3):257-62. doi: 10.1016/s0920-1211(96)00074-5.
20.	Abou-Khalil 2021	Punkty końcowe	Brak analizowanych punktów końcowych	<i>Neurology</i> . 2021;96 (Abs. 1851)
21.	Aboumatar 2021	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych do badania C021	<i>Neurology</i> . 2021;96 (Abs. 1882)
22.	Camattari 2021a	Punkty końcowe	Brak analizowanych punktów końcowych	<i>Journal of the Neurological Sciences</i> . 2021;429. doi:10.1016/j.jns.2021.119097
23.	Camattari 2021b	Punkty końcowe	Brak dodatkowych wyn ków	<i>Journal of the Neurological Sciences</i> . 2021;429. doi:10.1016/j.jns.2021.119099
24.	Chung 2014	Punkty końcowe	Abstrakt konferencyjny – brak dodatkowych punktów końcowych do badania C013	<i>Epilepsy Currents</i> . 2014;14:438
25.	Cosi 1988	Punkty końcowe	Brak analizowanych punktów końcowych	<i>Eur Neurol</i> . 1988;28(1):42-6. doi: 10.1159/000116227.
26.	Dodrill 1993	Punkty końcowe	Brak analizowanych punktów końcowych	<i>Neurology</i> . 1993 Dec;43(12):2501-7. doi: 10.1212/wnl.43.12.2501.
27.	Ferrari 2021	Punkty końcowe	Brak analizowanych punktów końcowych	<i>Neurology</i> . 2021;96 (Abs. 1859)
28.	French 2014	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych do badania C013	<i>Epilepsia</i> . 2014;55:19. doi: 10.1111/epi.12675
29.	Kälviäinen 1996	Punkty końcowe	Brak analizowanych punktów końcowych	<i>Epilepsy Res</i> . 1996 Nov;25(3):291-7. doi: 10.1016/s0920-1211(96)00084-8
30.	Kamin 2019	Punkty końcowe	Brak analizowanych punktów końcowych	<i>Neurology</i> . 2019;92
31.	Klein 2021	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych do badania Sperling 2021	<i>Neurology</i> . 2021;96 (Abs. 1826)
32.	Krauss 2018	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych do badania C017	<i>Neurology</i> . 2018;90

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
33.	Krauss 2016	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych do badań C013 i C017	<i>Neurology</i> . 2016;86
34.	Rosenfeld 2021	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych do badania C021	<i>Neurology</i> . 2021;96 (Abs. 1755)
35.	Sanchez-Alvarez 2020	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych do badania C021	<i>European Journal of Neurology</i> . 2020;27:437
36.	Sperling 2019	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych do badania C021	<i>Neurology</i> . 2019;92
37.	Steinhoff 2021	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych do badań C013, C017, C021	<i>European journal of neurology</i> . 2021;28:171. doi: 10.1111/ene.14973
38.	Steinhoff 2020	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych do badań C013, C017	<i>European journal of neurology</i> . 2020;27:60
39.	CTRI/2011/07/01898 2011	Metodyka	Przedłużona, otwarta faza badania N01358 dla komparatora	<a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2011/07/001898">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2011/07/001898</a> . 2011
40.	Angeleri 1992	Metodyka	Badanie bez randomizacji dla komparatora	<i>Italian Journal of Neurological Sciences</i> . 1992;13:741-747
41.	Arzimanoglou 1997	Metodyka	Badanie bez randomizacji dla komparatora	<i>Seizure</i> . 1997;6:225-231
42.	Ben-Menachem 2009	Metodyka	Analiza zbiorcza badań dla komparatora – abstrakt konferencyjny	<i>Epilepsia</i> . 2009;50:111
43.	Ben-Menachem 2016	Metodyka	Analiza zbiorcza badań dla komparatora	<i>Neurology</i> . 2016 Jul 19;87(3):314-23. doi: 10.1212/WNL.0000000000002864. Epub 2016 Jun 22.
44.	Biton 2009	Metodyka	Analiza zbiorcza badań dla komparatora – abstrakt konferencyjny	<i>Epilepsia</i> . 2009;50:110
45.	Biton 2009	Metodyka	Analiza zbiorcza badań dla komparatora – abstrakt konferencyjny	<i>Epilepsia</i> . 2009;50:106-107
46.	Biton 2015	Metodyka	Analiza zbiorcza badań dla komparatora	<i>Epilepsy Behav</i> . 2015 Nov;52(Pt A):119-27. doi: 10.1016/j.yebeh.2015.09.006. Epub 2015 Sep 27.
47.	Chung 2010	Metodyka	Analiza zbiorcza badań dla komparatora	<i>CNS Drugs</i> . 2010 Dec;24(12):1041-54. doi: 10.2165/11586830-000000000-00000.
48.	Cocito 1989	Metodyka	Badanie bez randomizacji dla komparatora	<i>Epilepsy Res</i> . 1989 Mar-Apr;3(2):160-6. doi: 10.1016/0920-1211(89)90044-2.
49.	Crawford 2001	Metodyka	Tylko pacjenci, u których obserwowano odpowiedź na leczenie w początkowej, niezaślepionej fazie badania, zostali włączeni do randomizowanej, podwójnie zaślepionej fazy	<i>Epilepsia</i> . 2001 Apr;42(4):531-8. doi: 10.1046/j.1528-1157.2001.36500.x.
50.	Dacruz N 2012	Metodyka	Analiza zbiorcza badań dla komparatora – abstrakt konferencyjny	<i>Epilepsia</i> . 2012;53:7. doi: 10.1111/j.1528-1167.2012.03677.x
51.	Foris K 2019	Metodyka	Analiza post-hoc badań dla komparatora – abstrakt konferencyjny	<i>Canadian journal of neurological sciences</i> . 2019;46:S14–S15. doi: 10.1017/cjn.2019.106

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
52.	French 2009	Metodyka	Analiza zbiorcza badań dla komparatora – abstrakt konferencyjny	<i>Epilepsia. 2009;50:112</i>
53.	Gonzalez-Redondo 2020	Metodyka	Analiza zbiorcza badań C013 i C017 – analiza jednego ośrodka	<i>European Journal of Neurology. 2020;27:1288</i>
54.	Gonzalez Giraldez 2020	Metodyka	Analiza jednego ośrodka z badania C021 – abstrakt konferencyjny	<i>European Journal of Neurology. 2020;27:598</i>
55.	Isojarvi 2009	Metodyka	Analiza zbiorcza badań dla komparatora – abstrakt konferencyjny	<i>Annals of Neurology. 2009;66:S14-S15</i>
56.	Isojarvi 2009	Metodyka	Analiza zbiorcza badań dla komparatora – abstrakt konferencyjny	<i>Epilepsia. 2009;50:112</i>
57.	McShea 2013	Metodyka	Analiza zbiorcza badań dla komparatora – abstrakt konferencyjny	<i>Neurology. 2013;80</i>
58.	Meador 2019	Metodyka	Analiza post-hoc badań dla komparatora – abstrakt konferencyjny	<i>Neurology. 2019;92</i>
59.	Quarato 2016	Metodyka	Analiza zbiorcza badań dla komparatora – abstrakt konferencyjny	<i>Neurology. 2016;86</i>
60.	Richens 1995	Metodyka	Tylko pacjenci, u których obserwowano odpowiedź na leczenie w początkowej, niezaślepionej fazie badania, zostali włączeni do randomizowanej, podwójnie zaślepionej fazy	<i>Epilepsy Res. 1995 May;21(1):37-42. doi: 10.1016/0920-1211(95)00006-v.</i>
61.	Ring 1990	Metodyka	Tylko pacjenci, u których obserwowano odpowiedź na leczenie w początkowej, niezaślepionej fazie badania, zostali włączeni do randomizowanej, podwójnie zaślepionej fazy	<i>J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1990 Dec;53(12):1051-5. doi: 10.1136/jnnp.53.12.1051.</i>
62.	Sveinbjornsdottir 1994	Metodyka	Tylko pacjenci, u których obserwowano odpowiedź na leczenie w początkowej, niezaślepionej fazie badania, zostali włączeni do randomizowanej, podwójnie zaślepionej fazy	<i>Seizure. 1994 Mar;3(1):29-35. doi: 10.1016/s1059-1311(05)80160-8.</i>
63.	Werhahn 2010	Metodyka	Analiza zbiorcza badań dla komparatora – abstrakt konferencyjny	<i>Epilepsia. 2010;51:150</i>
64.	Chung 2009	Typ publikacji	Abstrakt konferencyjny dla komparatora	<i>Epilepsia. 2009;50:110</i>
65.	French 2020	Typ publikacji	Opracowanie wtórne niesystematyczne	<i>Nat Rev Neurol. 2020 Mar;16(3):133-134. doi: 10.1038/s41582-019-0309-7.</i>
66.	Guery 2021	Typ publikacji	Opracowanie wtórne niesystematyczne	<i>Neuropsychiatric Disease and Treatment. 2021;17:2229-2242</i>
67.	Hoy 2020	Typ publikacji	Opracowanie wtórne niesystematyczne	<i>Drugs and Therapy Perspectives. 2020;36:327-334</i>

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
68.	Keam 2020	Typ publikacji	Opracowanie wtórne niesystematyczne	<i>Drugs.</i> 2020 Jan;80(1):73-78. doi: 10.1007/s40265-019-01250-6.
69.	Klein 2015	Typ publikacji	Abstrakt konferencyjny dla komparatora	<i>Neurology.</i> 2015;84
70.	Klein 2015	Typ publikacji	Abstrakt konferencyjny dla komparatora, brak dodatkowych wyników	<i>Epilepsy currents.</i> 2015;15:379
71.	Klein 2020	Typ publikacji	Opracowanie wtórne niesystematyczne	<i>US Neurology.</i> 2020;16:87-97
72.	Krauss 2020	Typ publikacji	Komentarz i odpowiedź autora publikacji	<i>Lancet Neurol.</i> 2020 Apr;19(4):288-289. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30077-6. Epub 2020 Mar 18.
73.	Kwan 2009	Typ publikacji	Abstrakt konferencyjny dla komparatora, brak dodatkowych wyników	<i>Epilepsia.</i> 2009;50:107-108
74.	Kwan 2010	Typ publikacji	Abstrakt konferencyjny dla komparatora, brak dodatkowych wyników	<i>Epilepsia.</i> 2010;51:152
75.	Latimer 2021	Typ publikacji	Opracowanie wtórne niesystematyczne	<i>Neurology International.</i> 2021;13:252-265
76.	Mudigoudar 2020	Typ publikacji	Komentarz	<i>Lancet Neurol.</i> 2020 Apr;19(4):288. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30069-7. Epub 2020 Mar 18.
77.	NA 2020	Typ publikacji	Korekta załącznika do C017, uwzględniono wersję po korekcie	<i>The lancet neurology.</i> 2020;19: <a href="http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30038-7">http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30038-7</a>
78.	NA 2012	Typ publikacji	Broszura	2012
79.	Pack 2014	Typ publikacji	Abstrakt konferencyjny dla komparatora	<i>Epilepsy Currents.</i> 2014;14:196-198
80.	Steinhoff 2021	Typ publikacji	Opracowanie wtórne niesystematyczne	<i>Expert Rev Clin Pharmacol.</i> 2021 Feb;14(2):161-172. doi: 10.1080/17512433.2021.1879637. Epub 2021 Jan 26.
81.	Steinhoff 2021	Typ publikacji	Panel ekspertów	<i>Epilepsy Behav.</i> 2021 Oct;123:108270. doi: 10.1016/j.yebeh.2021.108270. Epub 2021 Sep 8.
82.	Strzelczyk 2020	Typ publikacji	Opracowanie wtórne niesystematyczne	<i>Expert Opin Pharmacother.</i> 2020 Dec;21(18):2215-2223. doi: 10.1080/14656566.2020.1803830. Epub 2020 Aug 19.
83.	Taşkıran 2015	Typ publikacji	Abstrakt konferencyjny dla komparatora	<i>Epilepsia.</i> 2015;56:212-213
84.	Vossler 2020	Typ publikacji	Komentarz do badań C013 i C017	<i>Epilepsy Curr.</i> 2020 Feb 24;20(2):85-87. doi: 10.1177/1535759720903032. eCollection 2020 Mar-Apr.
85.	Wheless 2020	Typ publikacji	Opracowanie wtórne niesystematyczne	<i>Expert Rev Neurother.</i> 2020 Nov;20(11):1085-1098. doi: 10.1080/14737175.2020.1834855. Epub 2020 Nov 4.
86.	Latini 2011	Język	Język hiszpański	<i>Neurologia Argentina.</i> 2011;3:75-76
87.	Milchakova 2010	Język	Język rosyjski	<i>Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova.</i> 2010;110(3 Suppl 2):39-43.

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
88.	Michelucci 1988	Inne	Publ kacja niedostępna	<i>Bollettino lega italiana contro l'epilessia.</i> 1988;64:167-169.
89.	Tartara 1986	Inne	Publ kacja niedostępna	<i>Bollettino - Lega Italiana contro l'Epilessia.</i> 1986;No. 54-55:247-248
90.	Remy 1986	Inne	Publ kacja niedostępna	<i>Bollettino - Lega Italiana contro l'Epilessia.</i> 1986;No. 54-55:241-243
91.	Benassi 1986	Inne	Publ kacja niedostępna	<i>Bollettino - Lega Italiana contro l'Epilessia.</i> 1986;No. 54-55:239-240
92.	Angeleri 1990	Inne	Publ kacja niedostępna	<i>Bollettino - Lega Italiana contro l'Epilessia.</i> 1990;:121-123
93.	JPRN-jRCT2031200405 2021	Inne	Brak wyników	<a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031200405">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031200405</a> . 2021
94.	EUCTR2013-001858-10-ES 2013	Inne	Brak wyników	<a href="https://trialsearch.who.int/?TrialID=EUCTR2013-001858-10-ES">https://trialsearch.who.int/?TrialID=EUCTR2013-001858-10-ES</a>
95.	NCT00136019 2005	Inne	Brak wyników	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT00136019">https://clinicaltrials.gov/show/NCT00136019</a> . 2005
96.	NCT00175929 2005	Inne	Brak wyników	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT00175929">https://clinicaltrials.gov/show/NCT00175929</a> . 2005
97.	NCT00220415 2005	Inne	Brak wyników	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT00220415">https://clinicaltrials.gov/show/NCT00220415</a> . 2005
98.	NCT04557085 2020	Inne	Brak wyników	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04557085">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04557085</a> . 2020

## Aneks D. Szczegółowa charakterystyka badań włączonych do analizy

### D.1. Charakterystyka badań RCT

#### D.1.1. Badania dla CNB

##### D.1.1.1 C013

###### C013 (Chung 2020) [30–34]

Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie II fazy mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa CNB względem PLC u dorosłych pacjentów z lekooporną ogniskową padaczką, leczonych 1–3 LPP.

###### Najważniejsze kryteria włączenia

1. Pacjenci w wieku 18–65 lat;
2. Zdiagnozowana lekooporna padaczka ogniskowa zgodnie z definicją ILAE (2017 r.), wynik badania EEG oraz tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny wykonany w ciągu ostatnich 5 lat przed włączeniem do badania;
3. Diagnoza napadów padaczkowych potwierdzona przez niezależną grupę ekspertów z konsorcjum badań nad padaczką (*The Epilepsy Study Consortium*);
4. Przyjmowanie od 1 do 3 LPP w stabilnych dawkach przez  $\geq 12$  tyg. przed randomizacją;
5. Pacjenci, u których wystąpiły  $\geq 3$  ogniskowe napady padaczkowe w okresie 2 mies. przed randomizacją, w tym napady z zachowaną przytomnością, z początkiem ruchowym, afazją i innymi widocznymi objawami lub ogniskowe napady padaczkowe z zaburzoną przytomnością lub ogniskowe napady padaczkowe z ewolucją do dwustronnych toniczno-klonicznych (wtórnie uogólnione) na miesiąc, bez okresu 21 dni bez napadów;
6. Stymulacja nerwu błędnego była dopuszczona pod warunkiem, że została przeprowadzona  $\geq 5$  mies. przed randomizacją, a parametry stymulacji utrzymywały się na stabilnym poziomie przez  $\geq 4$  tyg. przed wizytą skryningową (w okresie badania dostosowywanie parametrów stymulacji było niedozwolone).

###### Najważniejsze kryteria wykluczenia

1. Przyjmowanie VGB w ciągu ostatniego roku przed skryningiem, felbamatu w sposób ciągły przez mniej niż 18 kolejnych mies. lub doraźne przerywane przyjmowanie benzodiazepin częściej niż raz w miesiącu w ciągu ostatniego miesiąca przed skryningiem;
2. Przyjmowanie fenytoiny lub fenobarbitalu (inhibitorów CYP2C19), ze względu na możliwość interakcji z CNB;
3. Stan padaczkowy w okresie ostatniego roku przed skryningiem;
4. Nadużywanie alkoholu, substancji psychoaktywnych w ciągu ostatnich 2 lat przed skryningiem;
5. Zdiagnozowana choroba psychiatryczna, myśli samobójcze w ciągu ostatnich 6 mies. lub próba samobójcza w okresie 2 ostatnich lat przed skryningiem;
6. Wystąpienie  $> 2$  reakcji alergicznych na LPP lub 1 ciężka reakcja alergiczna w przeszłości.

###### Oceniane punkty końcowe

###### I-rzędowy PK:

- Procentowa zmiana częstości napadów padaczkowych / 28 dni względem wartości wyjściowej, w okresie 12 tyg. interwencji (faza dostosowania dawki i faza utrzymania dawki);

###### II-rzędowe PK:

- Odsetek pacjentów, u których nastąpiła odpowiedź na leczenie, definiowana jako  $\geq 50\%$  zmniejszenie częstości napadów padaczkowych;
- Częstość poszczególnych typów napadów padaczkowych (ogniskowe przy zachowanej świadomości z początkiem ruchowym lub ogniskowe przy zaburzonej świadomości lub ogniskowe z ewolucją do dwustronnych toniczno-klonicznych);
- Profil bezpieczeństwa;

###### Dodatkowe PK (ustalone *post hoc*):

- Odsetek pacjentów, u których uzyskano  $\geq 75\%$ ,  $\geq 90\%$  i  $100\%$  redukcję częstości napadów w fazie utrzymania dawki.

C013 (Chung 2020) [30–34]				
Charakterystyka populacji				
Cecha populacji	CNB 200 mg	PLC		
Liczba pacjentów	113	109		
Wiek [lata], mediana (zakres)	36 (18–61)	38 (18–59)		
Odsetek mężczyzn [%]	48,7	53,2		
BMI [kg/m <sup>2</sup> ], średnia (SD)	bd	bd		
Czas od diagnozy [lata], mediana (zakres)	20 (2–53) <sup>a</sup>	21 (2–61) <sup>a</sup>		
Wyjściowa częstość napadów na 28 dni, mediana (zakres)	7,5 (0 <sup>b</sup> –187)	5,5 (2–237)		
Typ napadów padaczkowych, n (%)	Ogniskowe ogółem	106 (93,8)	102 (93,6)	
	• z zachowaną przytomnością bez manifestacji ruchowej	18 (15,9)	16 (14,7)	
	• z zachowaną przytomnością ruchowe	31 (27,4)	25 (22,9)	
	• z zaburzeniami świadomości	83 (73,5)	92 (84,4)	
	• z ewolucją do dwustronnych toniczno-klonicznych (wtórnie uogólnione)	73 (64,6)	67 (61,5)	
	Uogólnione <sup>c</sup>	4 (3,5)	5 (4,6)	
	• niemotoryczne	1 (0,9)	0	
	• toniczne	1 (0,9)	2 (1,8)	
	• toniczno-kloniczne	2 (1,8)	3 (2,8)	
	Gorączkowe	6 (5,3)	5 (4,6)	
	Napady w klasterach	bd	bd	
	Niesklasyfikowane	bd	bd	
	Liczba przyjmowanych LPP, n (%)	1	19 (16,8)	12 (11,0)
		2	53 (46,9)	52 (47,7)
3		41 (36,3)	45 (41,3)	
Rodzaj przyjmowanych LPP, n (%) (≥10% pacjentów)	LEV	51 (45,1)	53 (48,6)	
	LTG	41 (36,3)	34 (31,2)	
	CBZ	38 (33,6)	43 (39,4)	
	LCM	27 (23,9)	21 (19,3)	
	TPM	25 (22,1)	21 (19,3)	
	OXC	24 (21,2)	26 (23,9)	
	CLB	22 (19,5)	16 (14,7)	
	VPA	30 (26,5)	31 (28,4)	
PHT	bd	bd		



C013 (Chung 2020) [30–34]													
ZNS	bd												
Interwencja i komparator													
Układ badania	Równoległy w stosunku 1:1												
Schemat leczenia w grupie badanej	<p><b>Faza wstępna (baseline) – 8 tyg.</b>  <b>Faza I (stopniowe zwiększanie dawki CNB) – 6 tyg.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• początkowo 50 mg/d, co 2 tyg. zwiększanie dawki<sup>d</sup> o 50 mg/d, aż do osiągnięcia dawki 200 mg/d po 6 tyg.;</li> </ul> <p><b>Faza II (utrzymanie dawki CNB) – 6 tyg.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CNB w stałej dawce 200 mg/d lub maksymalnej tolerowanej, bez możliwości dalszego jej zwiększania (w przypadku braku tolerancji dopuszczalne było zmniejszenie dawki);</li> <li>• po upływie 12 tyg. badania interwencja była stopniowo odstawiana lub w przypadku wskazań pacjent kontynuował terapię CNB bez dalszego zaślepienia (w ramach długoterminowej fazy przedłużonej)</li> </ul> <p><b>LPP:</b> pacjenci mogli kontynuować przyjmowanie dopuszczonych LPP w stałej dawce przez cały okres podwójnie zaślepionej fazy badania</p>												
Schemat leczenia w grupie kontrolnej	<p><b>PLC</b> podawano w sposób odpowiadający podawaniu interwencji  <b>LPP:</b> pacjenci mogli kontynuować przyjmowanie dopuszczonych LPP w stałej dawce przez cały okres podwójnie zaślepionej fazy badania</p>												
Kointerwencje	bd na temat innych niż LPP leków przyjmowanych przez pacjenta												
Okres interwencji/obserwacji [tyg.]	Ol: 12 (faza dostosowania dawki 6 tyg. + faza utrzymania dawki 6 tyg.)												
Metodyka													
Typ i podtyp badania wg AOTMiT	IIA												
Randomizacja	TAK, ze stratyfikacją ze względu na obszar geograficzny, z którego rekrutowano pacjentów do badania												
Ukrycie kodu alokacji	TAK, centralna, przy użyciu systemu IVRS/IWRS												
Zaślepienie	TAK, podwójne												
Utrata z badania, n/N (%)	<table> <tbody> <tr> <td>11/113 (9,7) opis prawidłowy:</td> <td>10/109 (9,2) opis prawidłowy:</td> </tr> <tr> <td>• AE – 4 (3,5),</td> <td>• AE – 4 (3,7)</td> </tr> <tr> <td>• decyzja pacjenta – 5 (4,4)</td> <td>• decyzja pacjenta – 4 (3,7)</td> </tr> <tr> <td>• utrata z FU – 2 (1,8)</td> <td>• utrata z FU – 0 (0)</td> </tr> <tr> <td>• niezgodność z protokołem – 0 (0)</td> <td>• niezgodność z protokołem – 1 (0,9)</td> </tr> <tr> <td>• inne – 0 (0)</td> <td>• inne – 1 (0,9)</td> </tr> </tbody> </table>	11/113 (9,7) opis prawidłowy:	10/109 (9,2) opis prawidłowy:	• AE – 4 (3,5),	• AE – 4 (3,7)	• decyzja pacjenta – 5 (4,4)	• decyzja pacjenta – 4 (3,7)	• utrata z FU – 2 (1,8)	• utrata z FU – 0 (0)	• niezgodność z protokołem – 0 (0)	• niezgodność z protokołem – 1 (0,9)	• inne – 0 (0)	• inne – 1 (0,9)
11/113 (9,7) opis prawidłowy:	10/109 (9,2) opis prawidłowy:												
• AE – 4 (3,5),	• AE – 4 (3,7)												
• decyzja pacjenta – 5 (4,4)	• decyzja pacjenta – 4 (3,7)												
• utrata z FU – 2 (1,8)	• utrata z FU – 0 (0)												
• niezgodność z protokołem – 0 (0)	• niezgodność z protokołem – 1 (0,9)												
• inne – 0 (0)	• inne – 1 (0,9)												
Metodyka implementacji danych utraconych	LOCF ( <i>Last Observation Carried Forward</i> - ostatnia dostępna obserwacja)												
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	MedDRA v. 16.0												
Testowana hipoteza wyjściowa	Superiority												
Metoda analizy wyników	<p><b>Skuteczność:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• mITT (wszyscy pacjenci, którzy przeszli randomizację, przyjęli <math>\geq 1</math> dawkę interwencji i którzy mieli przeprowadzoną <math>\geq 1</math> ocenę skuteczności leczenia)</li> <li>• <i>per protocol</i>: w odniesieniu do pacjentów, którzy ukończyli podwójnie zaślepioną fazę badania</li> </ul> <p><b>Bezpieczeństwo:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• mITT (wszyscy pacjenci zrandomizowani, którzy otrzymali <math>\geq 1</math> dawkę ocenianego leku lub PLC)</li> </ul>												
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Stany Zjednoczone, Indie, Korea Pd., Polska)												
Sponsor badania	SK Life Science, Inc.												

a) W publikacji głównej podano wartość w miesiącach; b) W wyniku pomyłki, jeden pacjent został zrekrutowany do badania mimo napadów ogniskowych bez manifestacji ruchowej. Pacjent ten, został uwzględniony zarówno w populacji do oceny skuteczności, jak i do oceny bezpieczeństwa stosowania badanej interwencji; c) Pomimo, że u 9 pacjentów występowały napady uogólnione w wywiadzie, wszyscy chorzy mieli lekooporną padaczkę ogniskową podczas rekrutacji do badania. d) W przypadku, gdy wyższa dawka produktu leczniczego nie była tolerowana przez pacjenta, nie zwiększano dawki, bądź redukowano dotychczas stosowaną dawkę.



## D.1.1.2 C017

## C017 (Krauss 2020) [34–42]

**Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepięone badanie II fazy mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa CNB względem PLC u dorosłych pacjentów z niekontrolowaną ogniskową padaczką, leczonych 1–3 LPP**

## Najważniejsze kryteria włączenia

1. Pacjenci w wieku 18–70 lat;
2. Masa ciała  $\geq 40$  kg;
3. Świadoma zgoda pacjenta, bądź opiekuna prawnego pacjenta, na udział w badaniu klinicznym, podpisana przed włączeniem do badania (zgodnie z zasadami dobrej praktyki klinicznej). W przypadku gdy zgodę wyraził opiekun, wymagano również potwierdzenia werbalnego lub pisemnego od pacjenta.
4. Zdiagnozowana padaczka ogniskowa zgodnie z definicją ILAE. Diagnoza ustalona w oparciu o historię kliniczną i wynik badania EEG wskazujący na padaczkę. Prawidłowe EEG pomiędzy kolejnymi napadami padaczkowymi było dopuszczone o ile diagnoza padaczki była potwierdzona na podstawie pozostałych kryteriów rozpoznania;
5. Brak kontroli objawów padaczkowych mimo terapii  $\geq 1$  LPP w ciągu 2 lat przed włączeniem do badania;
6. Przyjmowanie od 1 do 3 LPP w stabilnych dawkach przez  $\geq 4$  tyg. przed skringiem;
7. Diagnoza napadów padaczkowych potwierdzona przez niezależną grupę ekspertów z konsorcjum badań nad padaczką<sup>a</sup>;
8. Wynik badania EEG oraz tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny wykonany w ciągu ostatnich 10 lat przed włączeniem do badania, w których wykluczono postępującą przyczynę choroby;
9.  $\geq 8$  ogniskowych napadów padaczkowych w okresie 8-tygodniowej fazy *baseline*, uwzględniano wyłącznie napady ogniskowe z zachowaną przytomnością z komponentą ruchową lub ogniskowe napady padaczkowe z zaburzoną przytomnością lub ogniskowe napady padaczkowe z ewolucją do dwustronnych toniczno-klonicznych (wówczas uogólnione) bez okresu wolnego od napadów dłuższego niż 25 dni. Pacjenci musieli mieć  $\geq 3$  napady padaczkowe, obserwowane podczas 8-tygodniowego okresu *baseline*, w każdym z dwóch kolejnych 4-tygodniowych okresów;
10. Stymulacja nerwu błędnego nie była traktowana jako LPP i była dopuszczona pod warunkiem, że została przeprowadzona  $\geq 5$  mies. przed wizytą skringiem, a parametry stymulacji nie były zmieniane przez  $\geq 4$  tyg. przed pomiarem początkowym. Benzodiazepiny przyjmowane  $\geq 1$  x/tydz. przez 1 mies. przed wizytą skringiem, niezależnie od wskazania, były liczone jako równocześnie stosowany LPP, w dawce niezmienionej przez cały OI i w takim przypadku dopuszczono stosowanie  $\leq 2$  innych dozwolonych LPP;
11. Kontakt telefoniczny z pacjentem;
12. Stosowanie akceptowalnej formy kontroli urodzeń przez pacjentki w wieku rozrodczym.

## Najważniejsze kryteria wykluczenia

1. Poważna choroba ogólnoustrojowa w wywiadzie, w tym niewydolność wątroby, niewydolność nerek, nowotwór złośliwy, jakiegokolwiek schorzenie, w którym rokowanie co do przeżycia było krótsze niż 3 mies., lub jakiegokolwiek schorzenie, które w ocenie badacza narażałoby uczestnika na nadmierne ryzyko związane z udziałem w badaniu;
2. Napady inne niż padaczkowe lub napady o podłożu psychogennym w wywiadzie;
3. Napady ogniskowe z zachowaną przytomnością, bez manifestacji ruchowej lub pierwotnie uogólnione napady padaczkowe jako jedyny typ napadów występujący u pacjenta;
4. Napady padaczkowe w klasterach na 3 mies. przed wizytą skringiem (wielokrotne napady trwające  $< 30$  min, podczas których częstotliwość następujących po sobie napadów jest tak wysoka, że koniec i początek kolejnego napadu jest niemożliwy do odróżnienia);
5. Zespół Lennox-Gastaut w wywiadzie;
6. Planowa operacja celem leczenia padaczki w ciągu 8 mies. po wizycie skringiem;
7. Kobiety w ciąży lub w okresie laktacji;
8. Wszelkie istotne klinicznie nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych, które w opinii badacza stanowią kryteria wykluczenia pacjenta z badania;
9. Nieprawidłowa funkcja wątroby, aminotransferaza alaninowa i aminotransferaza asparaginianowa ponad dwukrotnie powyżej górnej granicy normy, stężenia bilirubiny całkowitej lub bezpośredniej poza granicami normy;
10. Czynna infekcja OUN, choroba demielinizacyjna, zwyrodnieniowa choroba neurologiczna lub jakakolwiek choroba OUN uznana za postępującą w trakcie trwania badania, która mogła wpłynąć na interpretację wyników badania;
11. Wszelkie istotne klinicznie choroby psychiatryczne lub problemy psychologiczne bądź behawioralne, które w opinii badacza zaburzałyby zdolność uczestnika do udziału w badaniu;
12. Zaburzenia psychotycznych i/lub niestabilne, nawracające zaburzenia afektywne (stosowanie leków przeciwpsychotycznych), poważny epizod depresyjny w czasie 6 mies. przed badaniem;
13. Benzodiazepiny przyjmowane doraźnie, z przerwami,  $> 1$  x/mies. (1-2 dawki w okresie 24 h traktowano jako jednokrotne przyjęcie leku) w czasie 1 mies. przed wizytą skringiem;
14. Nadużywanie alkoholu, substancji psychoaktywnych w okresie ostatnich 2 lat przed skringiem;
15. Ciągłe przyjmowanie felbamatu przez mniej niż 18 kolejnych mies., leczenie diazepamem, fenytoiną lub fenobarbitem lub ich pochodnymi w okresie 1 mies. przed skringiem, terapia wigabatryną w okresie ostatniego roku (w przypadku wcześniejszej terapii wigabatryną wynik perymetrii, w którym nie potwierdzono uszkodzenia wzroku w następstwie stosowania wigabatryny);
16. Stan padaczkowy  $\geq 3$  mies. przed skringiem;
17. Ciężka reakcja nadwrażliwości na lek w przeszłości (w tym zespół Stevens'a Johnson'a, martwica toksyczno-rozplywna naskórka, zespół nadwrażliwości indukowanej lekami – DRESS) lub jakakolwiek wysypka polekowa wymagająca hospitalizacji;

**C017 (Krauss 2020) [34–42]**

18. Wysypka po LPP z zajęciem spojówki oka lub śluzówki lub >1 wysypka liszajowata, która wymagała zaprzestania leczenia w wywiadzie;
19. Klirens kreatyniny <50 ml/min, bezwzględna liczba neutrofilii <1500/μl, płytki krwi <80 000/μl (u pacjentów leczonych walproinianami);
20. Ciężka choroba serca, w tym niedokrwienność serca, niekontrolowana niewydolność serca, poważne arytmie lub nieprawidłowości w badaniu EKG w tym skrócenie odcinka QT;
21. Zdiagnozowana choroba psychiczna, myśli samobójcze w okresie ostatnich 6 mies. lub próba samobójcza w okresie ostatnich 2 lat przed skринingiem (ocena z wykorzystaniem skali C-SSRS (ang. *Columbia-Suicide Severity Rating Scale*), ≥1 próba samobójcza w historii choroby pacjenta);
22. Uczestnictwo w jakichkolwiek innych badaniach z udziałem badanego produktu leczniczego w ciągu 30 dni od badania skринingowego (lub dłużej, zgodnie z właściwymi przepisami);
23. Stosowanie któregokolwiek z następujących leków: kłopidogrel, fluwoksamina, amitryptylina, klomipramina, bupropion, metadon, ifosfamid, cyklofosfamid, efawirenz lub naturalny progesteron (w czasie 1 mies. od wizyty skринingowej);
24. Dodatni wyniki w kierunku wirusowego zakażenia wątroby typu B, C lub HIV;
25. Wrodzony zespół krótkiego QT;
26. Wcześniejsza ekspozycja na CNB;
27. Stan pacjenta, który w opinii prowadzącego badanie, dyskwalifikuje pacjenta z udziału w badaniu oraz osoby pod opieką kuratora - chronione zgodnie z przepisami francuskimi (dotyczy ośrodków we Francji).

**Oceniane punkty końcowe****I-rzędowy PK:**

- Procentowa zmiana średniej częstości napadów padaczkowych / 28 dni względem wartości wyjściowej w 18-tygodniowym okresie interwencji (na potrzeby wymogów FDA);
- Odsetek pacjentów, u których nastąpiła odpowiedź na leczenie, definiowana jako ≥50% zmniejszenie częstości napadów padaczkowych w okresie 12-tygodniowej fazy po osiągnięciu docelowej dawki interwencji (na potrzeby wymogów EMA);

**II-rzędowe PK:**

- Procentowa zmiana częstości napadów padaczkowych w okresie 12-tygodniowej fazy po osiągnięciu docelowej dawki interwencji;
- Odsetek pacjentów, u których nastąpiła odpowiedź na leczenie w 18-tygodniowym okresie leczenia;
- Odsetek pacjentów, u których nastąpiła odpowiedź na leczenie, definiowana jako ≥75% / ≥90% / 100% zmniejszenie częstości napadów padaczkowych / 28 dni z uwzględnieniem typu napadów (ogniskowe przy zachowanej świadomości, z początkiem ruchowym lub ogniskowe przy zaburzonej świadomości lub ogniskowe z ewolucją do dwustronnych toniczno-klonicznych);
- Stężenie CNB we krwi w tygodniu 10. i 14. podczas 12-tygodniowej fazy po osiągnięciu docelowej dawki interwencji;
- Profil bezpieczeństwa.

**Charakterystyka populacji**

Cecha populacji	CNB 200 mg	CNB 400 mg	PLC
Liczba pacjentów	110	111	108
Wiek [lata], średnia (SD)	40,9 (12,4)	39,6 (10,3)	39,6 (12,4)
Odsetek mężczyzn [%]	49	47	54
BMI [kg/m <sup>2</sup> ], średnia (SD)	26,1 (5,4)	25,8 (4,9)	27,4 (7,9)
Czas od diagnozy [lata], średnia (SD)	22,8 (13,2)	24,4 (14,2)	23,0 (14,2)
Wyjściowa częstość napadów na 28 dni, mediana (IQR)	11,0 (6,0–26,0)	9,0 (6,0–21,5)	8,4 (6,0–19,0)
<b>Ogniskowe ogółem</b>	110 (100)	111 (100)	108 (100)
• z zachowaną przytomnością bez manifestacji ruchowej	20 (18)	24 (22)	24 (22)
<b>Typ napadów padaczkowych, n (%)</b>			
• z zachowaną przytomnością ruchowe	25 (23)	22 (20)	22 (20)
• z zaburzeniami świadomości	84 (76)	88 (79)	84 (78)
• z ewolucją do dwustronnych toniczno-	61 (55)	72 (65)	60 (56)

C017 (Krauss 2020) [34–42]				
	klonicznych (wtórnie uogólnione)			
	<b>Uogólnione</b>	bd	bd	bd
	<b>Gorączkowe</b>	bd	bd	bd
	<b>Napady w klasterach</b>	bd	bd	bd
	<b>Niesklasyfikowane</b>	bd	bd	bd
Średnia liczba przyjmowanych LPP przez pacjenta (SD)		3,0 (1,58)	3,1 (1,60)	3,3 (1,67)
<b>Liczba przyjmowanych LPP, n (%)</b>	1	39 (36)	24 (22)	27 (25)
	2	47 (43)	62 (56)	54 (50)
	3	24 (22)	24 (22)	27 (25)
	>3	0	1 (<1)	0
<b>Rodzaj przyjmowanych LPP, n (%) (≥10% pacjentów)</b>	LEV	48 (44)	50 (45)	41 (38)
	LTG	27 (25)	36 (32)	31 (28)
	CBZ	29 (25)	25 (23)	39 (36)
	LCM	21 (19) <sup>b</sup>	22 (20) <sup>b</sup>	20 (19) <sup>b</sup>
	TPM	11 (10) <sup>b</sup>	12 (11) <sup>b</sup>	8 (7) <sup>b</sup>
	OXC	17 (16)	19 (17)	13 (12)
	CLB	12 (11)	17 (15)	5 (5)
	VPA	28 (26)	28 (25)	31 (28)
	PHT	bd	bd	bd
ZNS	bd	bd	bd	
Interwencja i komparator				
<b>Układ badania</b>		Równoległy w stosunku 1:1:1:1		
<b>Schemat leczenia w grupie badanej</b>		<p><b>Faza wstępna (baseline) – 8 tyg.</b>  <b>Faza I (stopniowe zwiększanie dawki CNB) – 6 tyg.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pierwotnie dawkę początkową CNB 100 mg/d zwiększano co 1 tydz.<sup>c</sup> o 100 mg/d, aż do osiągnięcia dawki docelowej; po przeprowadzeniu wywiadu z 9 pierwszymi pacjentami podjęto decyzję o zmniejszeniu dawki początkowej u kolejnych pacjentów do 50 mg/d i spowolnieniu tempa zwiększania dawki do 50 mg przy zachowaniu tygodniowego odstępu. Po osiągnięciu dawki 200 mg/d, u pacjentów zrekrutowanych do grupy, w której interwencja podawana była w dawce 400 mg/d, dawkę zwiększano o 100 mg na tydzień.</li> </ul> <p><b>Faza II (utrzymanie dawki CNB) – 12 tyg.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Kontynuowanie terapii CNB w stałej dawce (maksymalnej tolerowanej lub docelowej dawce CNB)</li> </ul> <p><b>LPP:</b> pacjenci mogli kontynuować przyjmowanie innych dopuszczonych LPP w stałej dawce przez cały okres podwójnie zaślepionej fazy badania</p> <p>Po zakończeniu podwójnie zaślepionej fazy badania pacjenci mogli kontynuować terapię CNB bez dalszego zaślepienia, w ramach badania długoterminowego.</p> <p><i>W niniejszej analizie nie uwzględniano wyników z ramion CNB 100 mg/d, gdyż nie spełniały one kryteriów włączenia do przeglądu systematycznego (dawka inna niż zalecana w ChPL).</i></p>		
<b>Schemat leczenia w grupie kontrolnej</b>		<p>PLC podawano w sposób odpowiadający interwencji</p> <p><b>LPP:</b> pacjenci mogli kontynuować przyjmowanie dopuszczonych LPP w stałej dawce przez cały okres podwójnie zaślepionej fazy badania</p>		

C017 (Krauss 2020) [34–42]																									
Po zakończeniu podwójnie zaślepionej fazy badania pacjenci spełniający kryteria włączenia mogli uczestniczyć w niezaślepionej fazie przedłużonej.																									
<b>Kointerwencje</b>	-																								
<b>Okres interwencji/obserwacji [tyg.]</b>	OI: 18 (faza dostosowania dawki 6 tyg. + faza utrzymania dawki 12 tyg.)																								
Metodyka																									
<b>Typ i podtyp badania wg AOTMiT</b>	IIA																								
<b>Randomizacja</b>	TAK, kody wygenerowane komputerowo, randomizacja blokowa (wielkość bloków: 4) SAS wersja 9.2																								
<b>Ukrycie kodu alokacji</b>	TAK, centralna, przy użyciu systemu IVRS/IWRS																								
<b>Zaślepienie</b>	TAK, podwójne																								
<b>Utrata z badania, n/N (%)</b>	<table border="0"> <tr> <td>30/111 (27,0) opis prawidłowy:</td> <td>14/108 (13,0) opis prawidłowy:</td> </tr> <tr> <td>20/110 (18,2) opis prawidłowy:</td> <td>AE – 5 (4,6)</td> </tr> <tr> <td>AE - 15 (13,6)</td> <td>wycofanie z badania – 5 (4,6)</td> </tr> <tr> <td>wycofanie z badania – 4 (3,6)</td> <td>cięża – 1 (0,9)</td> </tr> <tr> <td>naruszenie protokołu badania – 1 (0,9)</td> <td>inne – 3 (2,8)</td> </tr> <tr> <td>30/111 (27,0) opis prawidłowy:</td> <td></td> </tr> <tr> <td>AE – 23 (20,7)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>wycofanie z badania – 3 (2,7)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>naruszenie protokołu badania – 1 (0,9)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>brak skuteczności leczenia – 1 (0,9)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>utrata z FU - 1 (0,9)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>inne - 1 (0,9)</td> <td></td> </tr> </table>	30/111 (27,0) opis prawidłowy:	14/108 (13,0) opis prawidłowy:	20/110 (18,2) opis prawidłowy:	AE – 5 (4,6)	AE - 15 (13,6)	wycofanie z badania – 5 (4,6)	wycofanie z badania – 4 (3,6)	cięża – 1 (0,9)	naruszenie protokołu badania – 1 (0,9)	inne – 3 (2,8)	30/111 (27,0) opis prawidłowy:		AE – 23 (20,7)		wycofanie z badania – 3 (2,7)		naruszenie protokołu badania – 1 (0,9)		brak skuteczności leczenia – 1 (0,9)		utrata z FU - 1 (0,9)		inne - 1 (0,9)	
30/111 (27,0) opis prawidłowy:	14/108 (13,0) opis prawidłowy:																								
20/110 (18,2) opis prawidłowy:	AE – 5 (4,6)																								
AE - 15 (13,6)	wycofanie z badania – 5 (4,6)																								
wycofanie z badania – 4 (3,6)	cięża – 1 (0,9)																								
naruszenie protokołu badania – 1 (0,9)	inne – 3 (2,8)																								
30/111 (27,0) opis prawidłowy:																									
AE – 23 (20,7)																									
wycofanie z badania – 3 (2,7)																									
naruszenie protokołu badania – 1 (0,9)																									
brak skuteczności leczenia – 1 (0,9)																									
utrata z FU - 1 (0,9)																									
inne - 1 (0,9)																									
<b>Metodyka implementacji danych utraconych</b>	Uwzględniono wyłącznie niebrakujące dane o napadach padaczkowych i nie zastosowano metod służących implementacji danych utraconych																								
<b>Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa</b>	MedDRA v. 18.1																								
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	Superiority																								
<b>Metoda analizy wyników</b>	<p><b>Skuteczność:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• mITT – wszyscy pacjenci zrandomizowani, którzy przyjęli <math>\geq 1</math> dawkę interwencji i dla których dostępny był co najmniej 1 wynik dotyczący napadów po okresie <i>baseline</i>,</li> <li>• W fazie II (utrzymanie dawki) – mITT – wszyscy pacjenci, którzy przeszli 6 tyg. fazę dostosowywania dawki leku (faza I), a następnie przyjęli co najmniej 1 dawkę interwencji w ramach 12-tygodniowej fazy II i, dla których dostępne były dane dotyczące napadów w fazie II.</li> </ul> <p><b>Bezpieczeństwo:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ITT – wszyscy pacjenci, którzy przeszli proces randomizacji</li> </ul>																								
<b>Lokalizacja badania</b>	Wieloośrodkowe (Australia, Bułgaria, Czechy, Francja, Niemcy, Węgry, Polska, Rumunia, Serbia, Hiszpania, Ukraina, Wielka Brytania, Izrael, Korea Płd., Tajlandia, Stany Zjednoczone)																								
<b>Sponsor badania</b>	SK Life Science, Inc.																								

a) TESC ang. *The Epilepsy Study Consortium*;

b) Dane poufne;

c) W przypadku gdy wyższa dawka produktu leczniczego nie była tolerowana przez pacjenta, nie zwiększano dawki, bądź redukowano dotychczas stosowaną dawkę.

## D.1.2. Badania dla BRV

### D.1.2.1 BITON 2014

Biton 2014 [1, 2]	
Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie fazy III mające na celu ocenę skuteczności i	

## Biton 2014 [1, 2]

## bezpieczeństwa BRV w porównaniu z PLC, w ramach terapii skojarzonej pacjentów z niekontrolowaną ogniskową padaczką, leczonych 1–2 LPP

## Najważniejsze kryteria włączenia

1. Pacjenci w wieku 16–70 lat;
2. Zdiagnozowana padaczka ogniskowa zgodnie z definicją ILAE (z 1989 r.);
3.  $\geq 2$  napady ogniskowe na mies. w czasie 3 mies. przed skринingiem oraz  $\geq 8$  napadów ogniskowych w czasie 8-tygodniowego okresu *baseline*;
4. Brak kontroli napadów mimo jednoczesnego przyjmowania 1–2 LPP w stałym schemacie, utrzymanie stałej dawki  $\geq 1$  mies. przed skринingiem oraz podczas uczestnictwa pacjenta w badaniu;
5. Stymulacja nerwu błędnego była dopuszczona i nie była uwzględniana jako równocześnie przyjmowany LPP;
6. Benzodiazepiny przyjmowane  $>1$  raz w tyg., niezależnie od wskazania, były liczone jako równocześnie przyjmowany LPP;
7. Równoczesne leczenie lewetyracetamem dopuszczono u maksymalnie 20% wszystkich pacjentów po randomizacji.

## Najważniejsze kryteria wykluczenia

1. Pacjenci, u których wystąpiły wyłącznie napady padaczkowe ogniskowe bez zaburzenia przytomności (napady częściowe proste) bez manifestacji ruchowej;
2. Napady padaczkowe, które występowały w lub występują, jedynie w klastrach;
3. Stan padaczkowy w czasie 1 roku przed skринingiem lub w trakcie *baseline*, kryterium wykluczenia stanowiły także napady inne niż padaczkowe;
4. Pacjenci z rozpoznanymi chorobami OUN o gwałtownie postępującym przebiegu, pacjenci z guzem mózgu, pacjenci z innymi, poważnymi schorzeniami, niedostatecznie kontrolowanymi z zastosowaniem dostępnych terapii.

## Oceniane punkty końcowe

## I-rzędowy PK:

- Mediana częstości ogniskowych napadów padaczkowych na tydzień w 12-tygodniowym okresie leczenia (procentowa redukcja w grupach otrzymujących BRV względem PLC);

## II-rzędowe PK:

- Mediana częstości ogniskowych napadów padaczkowych na 28 dni w 12-tygodniowym okresie leczenia (procentowa redukcja w grupach otrzymujących BRV względem PLC);
- Procentowa zmiana względem *baseline* mediany częstości ogniskowych napadów padaczkowych na tydzień;
- Wskaźnik odpowiedzi, definiowany jako odsetek pacjentów, u których nastąpiło  $\geq 50\%$  zmniejszenie względem *baseline* częstości ogniskowych napadów padaczkowych na tydzień;
- Odsetek pacjentów, u których przez cały okres leczenia nie występowały napady padaczkowe – dotyczy wszystkich typów napadów – (warunkiem była kompletność zapisu danych w indywidualnej karcie pacjenta);
- Profil bezpieczeństwa.

## Charakterystyka populacji

Cecha populacji	BRV 50 mg/d	PLC
Liczba pacjentów	101	98
Wiek [lata], średnia (SD)	38,9 (12,3)	37,5 (12,6)
Odsetek mężczyzn [%]	50,5	43,9
BMI [kg/m <sup>2</sup> ], średnia (SD)	bd	bd
Czas od diagnozy [lata], średnia (SD)	26,2 (12,0)	24,3 (12,2)
Wyjściowa częstość napadów na 7 dni, mediana (IQR)	2,9 (1,5–7,2)	2,6 (1,6–4,5)
<b>Ogniskowe ogółem</b>	101 (100)	98 (100)
<b>Typ napadów padaczkowych, n (%)</b>		
• z zachowaną przytomnością bez manifestacji ruchowej	bd	bd
• z zachowaną przytomnością ruchowe	bd	bd
• z zaburzeniami świadomości	bd	bd
• z ewolucją do	bd	bd

Biton 2014 [1, 2]			
	dwustronnych toniczno-klonicznych (wtórnie uogólnione)		
	<b>Uogólnione</b>	bd	bd
	<b>Gorączkowe</b>	bd	bd
	<b>Napady w klasterach</b>	bd	bd
	<b>Niesklasyfikowane</b>	bd	bd
<b>Liczba aktualnie przyjmowanych LPP, n (%)</b>	1	13 (12,9)	13 (13,3)
	2	82 (81,2)	80 (81,6)
	≥3	6 (5,9)	4 (4,1)
<b>Liczba LPP przyjmowanych w ciągu ostatnich 5 lat, n (%)</b>	0–1	37 (36,6)	35 (35,7)
	2–4	45 (44,6)	50 (51,0)
	≥5	19 (18,8)	13 (13,3)
<b>Rodzaj przyjmowanych LPP, n (%) (≥10% pacjentów)</b>	LEV	19 (18,8)	19 (19,4)
	LTG	25 (24,8)	29 (29,6)
	CBZ	38 (37,6)	44 (44,9)
	LCM	bd	bd
	TPM	bd	bd
	OXC	10 (9,9)	10 (10,2)
	CLB	bd	bd
	VPA	19 (18,8)	15 (15,3)
	PHT	19 (18,8)	14 (14,3)
ZNS	bd	bd	
Interwencja i komparator			
<b>Układ badania</b>	Równoległy w stosunku 1:1:1:1		
<b>Schemat leczenia w grupie badanej</b>	<p><b>Prospektywna obserwacja przez 8 tyg. w ramach okresu <i>baseline</i>. Następnie randomizacja do jednej z czterech grup:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• BRV 5 mg/d podawany w dwóch równych dawkach BID</li> <li>• BRV 20 mg/d podawany w dwóch równych dawkach BID</li> <li>• BRV 50 mg/d podawany w dwóch równych dawkach BID</li> <li>• PLC odpowiadające interwencji</li> </ul> <p><b>Nie prowadzono stopniowego dostosowywania dawki. Interwencję podawano przez 12 tyg.</b></p> <p>Dopuszczono, w zależności od decyzji prowadzącego badanie, możliwość jednokrotnej redukcji dawki i utrzymania zmniejszonej dawki do końca czasu leczenia.</p> <p>Po upływie 12 tyg. stopniowo zmniejszano dawkę interwencji przez 1 tydz. lub pacjent kontynuował przyjmowanie leku w dawce 50 mg/d (lub 20 mg/d jeżeli w trakcie trwania badania podjęto decyzję o redukcji dawki), w ramach obserwacji długoterminowej.</p> <p><b>LPP: pacjenci mogli kontynuować przyjmowanie dopuszczonych LPP w stałej dawce przez cały okres podwójnie zaślepionej fazy badania</b></p> <p><i>W niniejszej analizie nie uwzględniano wyników z ramion BRV 5 i 20 mg/d, gdyż nie spełniały one kryteriów włączenia do przeglądu systematycznego (dawka inna niż zalecana w ChPL).</i></p>		

Biton 2014 [1, 2]													
<b>Kointerwencje</b>	bd na temat leków przyjmowanych przez pacjenta innych niż LPP												
<b>Okres interwencji/obserwacji [tyg.]</b>	OI: 12; FU: 1												
Metodyka													
<b>Typ i podtyp badania wg AOTMiT</b>	IIA												
<b>Randomizacja</b>	TAK, blokowa ze stratyfikacją ze względu na leczenie LEV												
<b>Ukrycie kodu alokacji</b>	TAK, centralna, przy użyciu systemu IVRS/IWRS												
<b>Zaślepienie</b>	TAK, podwójne												
<b>Utrata z badania, n/N (%)</b>	<table border="0"> <tr> <td>Utrata z badania: 8/101 (8)</td> <td>Utrata z badania: 7/98 (7)</td> </tr> <tr> <td>Przerwanie leczenia: 8/101 (8)</td> <td>Przerwanie leczenia:</td> </tr> <tr> <td>opis prawidłowy:</td> <td>5/96 (5) opis prawidłowy:</td> </tr> <tr> <td>AE - 6 (6)</td> <td>AE - 2 (2)</td> </tr> <tr> <td>inne<sup>a</sup> - 2 (2)</td> <td>brak skuteczności leczenia – 1 (1)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>inne<sup>a</sup> - 2 (2)</td> </tr> </table>	Utrata z badania: 8/101 (8)	Utrata z badania: 7/98 (7)	Przerwanie leczenia: 8/101 (8)	Przerwanie leczenia:	opis prawidłowy:	5/96 (5) opis prawidłowy:	AE - 6 (6)	AE - 2 (2)	inne <sup>a</sup> - 2 (2)	brak skuteczności leczenia – 1 (1)		inne <sup>a</sup> - 2 (2)
Utrata z badania: 8/101 (8)	Utrata z badania: 7/98 (7)												
Przerwanie leczenia: 8/101 (8)	Przerwanie leczenia:												
opis prawidłowy:	5/96 (5) opis prawidłowy:												
AE - 6 (6)	AE - 2 (2)												
inne <sup>a</sup> - 2 (2)	brak skuteczności leczenia – 1 (1)												
	inne <sup>a</sup> - 2 (2)												
<b>Metodyka implementacji danych utraconych</b>	bd												
<b>Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa</b>	MedDRA v. 9.0												
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	Superiority												
<b>Metoda analizy wyników</b>	<p><b>Skuteczność:</b> mITT<sup>b</sup> (wszyscy pacjenci, którzy przeszli proces randomizacji i przyjęli <math>\geq 1</math> dawkę interwencji, z wyłączeniem 3 pacjentów (których leczenie przebiegało w sposób niezgodny z obowiązującymi przepisami amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA), zasadami Dobrej Praktyki Klinicznej oraz wytycznymi Międzynarodowej Konferencji w sprawie Harmonizacji) oraz 1 pacjenta, którego wyniki mogłyby odbiegać od reszty populacji ze względu na zwiększoną częstotliwość napadów (&gt;100/d w czasie 12 mies. przed badaniem oraz w trakcie badania), napady padaczkowe objawiały się u tego pacjenta ki kusekundowym wzmożonym mruganiem oraz ruchami gałek ocznych z lub bez towarzyszącej utraty świadomości)</p> <p><b>Bezpieczeństwo:</b> mITT (wszyscy pacjenci, którzy przeszli proces randomizacji i przyjęli <math>\geq 1</math> dawkę interwencji)</p>												
<b>Lokalizacja badania</b>	Wieloośrodkowe (Australia, Brazylia, Kanada, Meksyk, Stany Zjednoczone)												
<b>Sponsor badania</b>	UCB Pharma												

a) Wśród innych przyczyn uwzględniono m.in. utratę z FU oraz wycofanie zgody na udział w badaniu; b) z wyjątkiem analizy nieparametrycznej dla pierwszorzędowej zmiennej do oceny skuteczności.

#### D.1.2.2 FRENCH 2010

French 2010 [3, 4]	
<b>Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie fazy IIb mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa BRV w porównaniu z PLC, w ramach terapii skojarzonej pacjentów z ogniskową padaczką, leczonych 1–2 LPP</b>	
Najważniejsze kryteria włączenia	
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Pacjenci w wieku 16–65 lat;</li> <li>2. Zdiagnozowana padaczka z nawracającymi napadami ogniskowymi z/bez wtórnego uogólnienia;</li> <li>3. Dobrze scharakteryzowana padaczka ogniskowa / zespół padaczkowy zgodnie z definicją ILAE (z 1989 r.);</li> <li>4. <math>\geq 4</math> napady ogniskowe w czasie 4-tygodniowego okresu <i>baseline</i>;</li> <li>5. Jednoczesne przyjmowanie 1–2 LPP w stałym schemacie, utrzymanie stałej dawki <math>\geq 1</math> mies. przed skринingiem oraz podczas uczestnictwa pacjenta w badaniu;</li> <li>6. Benzodiazepiny przyjmowane <math>&gt;1</math> raz w tyg., niezależnie od wskazania, były liczone jako równocześnie przyjmowany LPP;</li> <li>7. Stałość pola widzenia w przypadku wcześniejszego leczenia wigaibatryną;</li> </ol>	
Najważniejsze kryteria wykluczenia	



## French 2010 [3, 4]

1. Przyjmowanie felbamatu w czasie ostatniego roku przed skringiem lub aktualne przyjmowanie wigabatryny.
2. Leczenie fenobarbitalem w okresie ostatnich 6 mies. przed skringiem ze względu na ryzyko interakcji farmakokinetycznych z BRV;
3. Przyjmowanie leków, które mogą wpływać na metabolizm BRV lub leków o potencjalnym wpływie na OUN (o ile ich dawka nie była stała przez  $\geq 1$  mies. przed skringiem);
4. Pacjenci, u których wystąpiły wyłącznie napady padaczkowe ogniskowe bez manifestacji ruchowej;
5. Napady padaczkowe, które występowały w lub występują jedynie w klasterach;
6. Stan padaczkowy lub napady inne niż padaczkowe w czasie 2 lat poprzedzających rekrutację do badania;
7. Choroba naczyniowa mózgu, choroba OUN o postępującym przebiegu, jakakolwiek choroba, w której przyjmowanie BRV mogłoby stanowić ryzyko dla pacjenta;
8. Poważna reakcja hematologiczna, alergiczna lub nadwrażliwości na jakikolwiek lek w wywiadzie;
9. Nieprawidłowa funkcja wątroby (próby wątrobowe  $> 3$  razy powyżej górnej granicy normy), zaburzona funkcja nerek (klirens kreatyniny  $< 50$  ml/min), nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych (płytki krwi  $< 100\ 000/\mu\text{l}$ , neutrofile  $< 1\ 800/\mu\text{l}$ ) lub istotne klinicznie, w ocenie prowadzącego badanie, nieprawidłowości w EKG;
10. Kobiety w ciąży, w okresie karmienia piersią lub w wieku rozrodczym, które nie stosowały skutecznych metod antykoncepcyjnych, mimo aktywności seksualnej;
11. Nadużywanie alkoholu, substancji psychoaktywnych w okresie ostatnich 2 lat przed skringiem;
12. Osoby skazane wyrokiem sądowym, zaangażowane w prowadzenia badania i krewni osób przeprowadzających badanie;
13. Próba samobójcza w przeszłości, myśli samobójcze lub poważne choroby psychiatryczne, które wymagały, bądź wymagały hospitalizacji lub leczenia farmakologicznego, w czasie 5 lat przed włączeniem do badania.

## Oceniane punkty końcowe

## I-rzędowy PK:

- Zmiana względem *baseline* mediany częstości napadów padaczkowych / 7 dni w grupach otrzymujących BRV, w porównaniu z grupą PLC;

## II-rzędowe PK:

- Zmiana całkowitej liczby na tydzień oraz procentowa zmiana częstości napadów padaczkowych na tydzień, względem *baseline*, w 7-tygodniowym okresie leczenia;
- Odsetek pacjentów, u których nastąpiła odpowiedź na leczenie, definiowana jako  $\geq 50\%$  zmniejszenie częstości ogniskowych napadów padaczkowych na tydzień;
- Odsetek pacjentów, u których ogniskowe napady padaczkowe nie występowały przez cały okres leczenia (warunkiem była kompletność zapisu danych w indywidualnej karcie pacjenta);
- Profil bezpieczeństwa.

## Charakterystyka populacji

Cecha populacji	BRV 50 mg/d	PLC
Liczba pacjentów	52	54
Wiek [lata], średnia (SD)	30,9 (11,6)	33,6 (11,3)
Odsetek mężczyzn [%]	53,8	44,4
BMI [kg/m <sup>2</sup> ], średnia (SD)	bd	bd
Czas od diagnozy [lata], średnia (SD)	19,1 (10,8)	21,7 (13,0)
Wyjściowa częstość napadów na 7 dni, mediana (IQR)	2,0 (1,3-4,0)	2,2 (1,3-4,2)
<b>Ogniskowe ogółem</b>	52 (100)	54 (100)
• z zachowaną przytomnością	16 (30,8)	24 (44,4)
• z zaburzoną przytomnością	43 (82,7)	45 (83,3)
<b>Typ napadów padaczkowych, n (%)<sup>a</sup></b>		
• z ewolucją do dwustronnych toniczno-klonicznych (wtórnie uogólnione)	29 (55,8)	29 (53,7)
<b>Uogólnione</b>	3 (5,8)	2 (3,7)
<b>Gorączkowe</b>	bd	bd
<b>Napady w klasterach</b>	bd	bd



French 2010 [3, 4]			
	<b>Niesklasyfikowane</b>	1 (1,9)	1 (1,9)
<b>Liczba aktualnie przyjmowanych LPP, n (%)</b>	1	16 (30,8)	20 (37,0)
	2	34 (65,4)	31 (57,4)
	≥3	2 (3,8)	3 (5,6)
<b>Liczba LPP przyjmowanych w wywiadzie, n (%)</b>	≥1	37 (71,2)	38 (70,4)
<b>Rodzaj przyjmowanych LPP, n (%) (≥10% pacjentów)</b>	LEV	9 (17,3)	8 (14,8)
	LTG	11 (21,2)	8 (14,8)
	CBZ	22 (42,3)	23 (42,6)
	LCM	bd	bd
	TPM	5 (9,6)	4 (7,4)
	OXC	2 (3,8)	4 (7,4)
	CLB	10 (19,2)	5 (9,3)
	VPA	12 (23,1)	14 (25,9)
	PHT	12 (23,1)	13 (24,1)
ZNS	bd	bd	
Interwencja i komparator			
<b>Układ badania</b>	Równoległy w stosunku 1:1:1:1		
<b>Schemat leczenia w grupie badanej</b>	<p>Prospektywna obserwacja przez 4 tyg. w ramach okresu <i>baseline</i>. Następnie randomizacja do jednej z czterech grup:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>BRV 5 mg/d</b> podawany w dwóch równych dawkach BID</li> <li>• <b>BRV 20 mg/d</b> podawany w dwóch równych dawkach BID</li> <li>• <b>BRV 50 mg/d</b> podawany w dwóch równych dawkach BID</li> <li>• <b>PLC</b> odpowiadające interwencji</li> </ul> <p>Nie przeprowadzano stopniowego dostosowywania dawki.</p> <p>Interwencję podawano przez 7 tyg. (nie dopuszczono możliwości zmiany dawki).</p> <p>Po upływie 7 tyg. zaprzestawano podawania interwencji, a pacjenta monitorowano przez 2 tyg. w ramach <i>follow-up</i> lub pacjent kontynuował przyjmowanie leku w dawce 20 mg/d, w ramach badania przedłużonego.</p> <p><b>LPP:</b> w stałej dawce przez cały okres interwencji</p> <p><i>W niniejszej analizie nie uwzględniano wyników z ramion BRV 5 i 20 mg/d, gdyż nie spełniały one kryteriów włączenia do przeglądu systematycznego (dawka inna niż zalecana w ChPL).</i></p>		
<b>Kointerwencje</b>	-		
<b>Okres interwencji/obserwacji [tyg.]</b>	OI: 7; FU:2		
Metodyka			
<b>Typ i podtyp badania wg AOTMIT</b>	IIA		
<b>Randomizacja</b>	TAK, blokowa ze stratyfikacją ze względu wcześniejsze lub równoczesne przyjmowanie LEV oraz CBZ		
<b>Ukrycie kodu alokacji</b>	TAK, centralna, przy użyciu zestawów z niepowtarzalnym kodem dla każdego pacjenta biorącego udział w badaniu		

French 2010 [3, 4]	
<b>Zasłepienie</b>	TAK, podwójne
<b>Utrata z badania, n/N (%)</b>	Przerwanie leczenia: 1/52 (2) opis prawidłowy: AE – 1 (2) <sup>b</sup>
	Przerwanie leczenia: 5/54 (9) opis prawidłowy: AE – 3 (6) <sup>c</sup> utrata z FU – 1 (2) wycofanie zgody – 1 (2)
<b>Metodyka implementacji danych utraconych</b>	Wyłącznie pacjenci, którzy ukończyli badanie i przez cały okres leczenia nie mieli napadów padaczkowych, zostali uwzględnieni w obliczeniach dla całkowitego ustąpienia napadów padaczkowych. Pacjenci, którzy przegrali udział w badaniu, bądź mieli niepełne dane z okresu obserwacji w zakresie wystąpienia napadów, byli kwalifikowani jako pacjenci z niecałkowitym ustąpieniem napadów padaczkowych (niezależnie od tego, czy odnotowano u nich napad padaczkowy).
<b>Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa</b>	MedDRA
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	Superiority
<b>Metoda analizy wyników</b>	<b>Skuteczność i bezpieczeństwo:</b> mITT (wszyscy pacjenci, którzy przeszli proces randomizacji i przyjęli $\geq 1$ dawkę interwencji)
<b>Lokalizacja badania</b>	Wieloośrodkowe (Stany Zjednoczone, Brazylia, Meksyk, Indie)
<b>Sponsor badania</b>	UCB Pharma

a) W badaniu zastosowano wcześniej obowiązującą klasyfikację napadów padaczkowych; b) przerwanie udziału w badaniu ze względu na podejrzenia ciąży; c) U jednego z pacjentów AE wystąpiło jeszcze przed rozpoczęciem przyjmowania interwencji.

#### D.1.2.3 KLEIN 2015

Klein 2015 [5, 6]
<b>Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zasłepione badanie fazy III mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa BRV w porównaniu z PLC, w ramach terapii skojarzonej pacjentów z niekontrolowaną ogniskową padaczką, leczonych 1–2 LPP</b>
<b>Najważniejsze kryteria włączenia</b>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Pacjenci w wieku 16–80 lat z padaczką ogniskową lub zespołem padaczkowym;</li> <li>2. Brak kontroli napadów padaczkowych mimo stosowania 1–2 LPP w stabilnej dawce <math>\geq 1</math> mies. przed wizytą skryningową (w przypadku leczenia fenobarbitalem, fenytoiną lub prymidonem <math>\geq 3</math> mies. przed wizytą skryningową);</li> <li>3. Wynik badania EEG przeprowadzonego w okresie ostatnich 5 lat oraz rezonansu magnetycznego i/lub tomografii komputerowej przeprowadzonej w ciągu ostatnich 2 lat, który potwierdza diagnozę padaczki ogniskowej;</li> <li>4. <math>\geq 8</math> napadów ogniskowych podczas 8 tyg. <i>baseline</i> (z których <math>\geq 2</math> napady ogniskowe wystąpiły w każdym z dwóch 4-tyg. okresów) oraz <math>\geq 2</math> napady ogniskowe (z lub bez wtórnego uogólnienia) na miesiąc, w czasie 3 mies. przed wizytą skryningową.</li> </ol>
<b>Najważniejsze kryteria wykluczenia</b>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Terapia lewetyracetamem w czasie <math>\leq 90</math> dni przed wizytą skryningową;</li> <li>2. Pacjenci, u których wystąpiły wyłącznie napady padaczkowe ogniskowe bez manifestacji ruchowej;</li> <li>3. Napady padaczkowe, które występowały w lub występują, jedynie w klastrach;</li> <li>4. Napady inne niż padaczkowe (psychogenne);</li> <li>5. Stan padaczkowy w ciągu ostatnich 12 mies. przed wizytą skryningową;</li> <li>6. Pacjenci z gwałtownie postępującą chorobą mózgu lub guzem mózgu, w stanie terminalnym, z poważnymi infekcjami lub próbą samobójczą w przeszłości.</li> </ol>
<b>Oceniane punkty końcowe</b>
<b>I-rzędowy PK:</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Procentowa zmiana częstości napadów padaczkowych na 28 dni, w grupach badanych w porównaniu z grupą kontrolną, w 12-tygodniowym okresie leczenia;</li> <li>• Wskaźnik odpowiedzi, definiowany jako odsetek pacjentów, u których nastąpiło <math>\geq 50\%</math> zmniejszenie częstości ogniskowych</li> </ul>

## Klein 2015 [5, 6]

napadów padaczkowych względem *baseline*;

## II-rzędowe PK:

- Procentowa zmiana względem *baseline* częstości napadów padaczkowych;
- Procentowa zmiana względem *baseline* częstości napadów padaczkowych w zależności od rodzaju napadu;
- Odsetek pacjentów, u których napady padaczkowe (niezależnie od typu napadów) nie występowały przez cały okres leczenia;
- Profil bezpieczeństwa.

## Charakterystyka populacji

Cecha populacji	BRV 100 mg/d	BRV 200 mg/d	PLC	
Liczba pacjentów	253	250	261	
Wiek [lata], średnia (SD)	39,1 (13,4)	39,8 (12,8)	39,8 (12,5)	
Odsetek mężczyzn [%]	40,3	53,2	51,0	
BMI [kg/m <sup>2</sup> ], średnia (SD)	26,7 (5,7)	26,4 (6,0)	26,7 (5,7)	
Czas od diagnozy [lata], średnia (SD)	22,2 (13,3) <sup>a</sup>	23,4 (14,6) <sup>a</sup>	22,7 (13,3) <sup>a</sup>	
Wyjściowa częstość napadów na 28 dni, mediana (zakres)	9,5 (2–354) <sup>a</sup>	9,3 (3–710) <sup>a</sup>	10,0 (3–560) <sup>a</sup>	
Typ napadów padaczkowych, n (%)	Ogniskowe ogółem	253 (100)	250 (100)	261 (100)
	• z zachowaną przytomnością	bd	bd	bd
	• z zaburzoną przytomnością	bd	bd	bd
	• z ewolucją do dwustronnych toniczno-klonicznych (wtórnie uogólnione)	bd	bd	bd
	Uogólnione	bd	bd	bd
	Gorączkowe	bd	bd	bd
	Napady w klastarach	bd	bd	bd
	Niesklasyfikowane	bd	bd	bd
Liczba aktualnie przyjmowanych LPP, n (%)	1	70 (27,8) <sup>a</sup>	69 (27,7) <sup>a</sup>	75 (29,0) <sup>a</sup>
	2	182 (72,2) <sup>a</sup>	179 (71,9) <sup>a</sup>	181 (69,9) <sup>a</sup>
	≥3	0 <sup>a</sup>	1 (0,4) <sup>a</sup>	3 (1,2) <sup>a</sup>
Liczba LPP przyjmowanych w ciągu ostatnich 5 lat, n (%)	0–1	53 (21,0) <sup>a</sup>	45 (18,1) <sup>a</sup>	46 (17,8) <sup>a</sup>
	2–4	80 (31,7) <sup>a</sup>	85 (34,1) <sup>a</sup>	92 (35,5) <sup>a</sup>
	≥5	119 (47,2) <sup>a</sup>	119 (47,8) <sup>a</sup>	121 (46,7) <sup>a</sup>
Rodzaj przyjmowanych LPP, n (%) (≥10% pacjentów)	LEV	bd <sup>ab</sup>	bd <sup>ab</sup>	bd <sup>ab</sup>
	LTG	69 (27,4) <sup>a</sup>	61 (24,5) <sup>a</sup>	67 (25,9) <sup>a</sup>
	CBZ	94 (37,3) <sup>a</sup>	93 (37,3) <sup>a</sup>	96 (37,1) <sup>a</sup>
	LCM	34 (13,5) <sup>a</sup>	38 (15,3) <sup>a</sup>	36 (13,9) <sup>a</sup>
	TPM	38 (15,1) <sup>a</sup>	28 (11,2) <sup>a</sup>	48 (18,5) <sup>a</sup>
	OXC	38 (15,1) <sup>a</sup>	50 (20,1) <sup>a</sup>	32 (12,4) <sup>a</sup>
	CLB	bd	bd	bd
	VPA	58 (23,0) <sup>a</sup>	48 (19,3) <sup>a</sup>	60 (23,2) <sup>a</sup>

Klein 2015 [5, 6]																									
PHT	bd																								
ZNS	bd																								
Interwencja i komparator																									
Układ badania	Równoległy w stosunku 1:1:1																								
Schemat leczenia	<p>Prospektywna obserwacja przez 8 tyg. w ramach okresu <i>baseline</i> Następnie randomizacja do jednej z trzech grup, OI: 12 tyg.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>BRV 100 mg/d</b> podawany w dwóch równych dawkach BID z wykorzystaniem tabletek 10, 25 i 50 mg</li> <li>• <b>BRV 200 mg/d</b> podawany w dwóch równych dawkach BID z wykorzystaniem tabletek 10, 25 i 50 mg</li> <li>• <b>PLC</b> odpowiadające interwencji</li> </ul> <p>Nie prowadzono stopniowego dostosowywania dawki.</p> <p><b>LPP:</b> w stałej dawce przez cały okres interwencji</p> <p>Po 12-tygodniowym okresie leczenia następowała faza stopniowego zmniejszania dawki: 4 tyg. oraz obserwacji po zakończeniu terapii <b>BRV:</b> 2 tyg. lub kontynuacja leczenia w badaniu długoterminowym.</p>																								
Kointerwencje	bd na temat leków przyjmowanych przez pacjenta innych niż LPP																								
Okres interwencji [tyg.]	OI: 12																								
Metodyka																									
Typ i podtyp badania wg AOTMiT	IIA																								
Randomizacja	TAK, blokowa, ze stratyfikacją ze względu na obszar geograficzny, przyjmowanie lewetyracetamu oraz liczbę wcześniej przyjmowanych LPP																								
Ukrycie kodu alokacji	TAK, centralna, przy użyciu systemu IVRS/IWRS																								
Zaślepienie	TAK, podwójne																								
Utrata z badania, n/N (%)	<table border="0"> <tr> <td>Utrata z badania: 31/254 (12,2)</td> <td>Utrata z badania: 28/251 (11,2)</td> <td>Utrata z badania: 21/263 (8,0)</td> </tr> <tr> <td>Przerwanie leczenia: 29/254 (11,4)</td> <td>Przerwanie leczenia: 26/251 (10,4)</td> <td>Przerwanie leczenia: 17/263 (6,5)</td> </tr> <tr> <td>opis prawidłowy: AE – 21 (8,3)</td> <td>opis prawidłowy: AE – 17 (6,8)</td> <td>opis prawidłowy: AE – 10 (3,8)</td> </tr> <tr> <td>brak skuteczności leczenia – 1 (0,4)</td> <td>niezgodność z protokołem – 1 (0,4)</td> <td>brak skuteczności leczenia – 1 (0,4)</td> </tr> <tr> <td>niezgodność z protokołem – 3 (1,2)</td> <td>utrata z FU – 3 (1,2)</td> <td>wycofanie zgody na udział w badaniu – 2 (0,8)</td> </tr> <tr> <td>utrata z FU – 1 (0,4)</td> <td>wycofanie zgody na udział w badaniu – 4 (1,6)</td> <td>inne – 4 (1,5)</td> </tr> <tr> <td>wycofanie zgody na udział w badaniu – 2 (0,8)</td> <td>inne – 1 (0,4)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>inne – 1 (0,4)</td> <td></td> <td></td> </tr> </table>	Utrata z badania: 31/254 (12,2)	Utrata z badania: 28/251 (11,2)	Utrata z badania: 21/263 (8,0)	Przerwanie leczenia: 29/254 (11,4)	Przerwanie leczenia: 26/251 (10,4)	Przerwanie leczenia: 17/263 (6,5)	opis prawidłowy: AE – 21 (8,3)	opis prawidłowy: AE – 17 (6,8)	opis prawidłowy: AE – 10 (3,8)	brak skuteczności leczenia – 1 (0,4)	niezgodność z protokołem – 1 (0,4)	brak skuteczności leczenia – 1 (0,4)	niezgodność z protokołem – 3 (1,2)	utrata z FU – 3 (1,2)	wycofanie zgody na udział w badaniu – 2 (0,8)	utrata z FU – 1 (0,4)	wycofanie zgody na udział w badaniu – 4 (1,6)	inne – 4 (1,5)	wycofanie zgody na udział w badaniu – 2 (0,8)	inne – 1 (0,4)		inne – 1 (0,4)		
Utrata z badania: 31/254 (12,2)	Utrata z badania: 28/251 (11,2)	Utrata z badania: 21/263 (8,0)																							
Przerwanie leczenia: 29/254 (11,4)	Przerwanie leczenia: 26/251 (10,4)	Przerwanie leczenia: 17/263 (6,5)																							
opis prawidłowy: AE – 21 (8,3)	opis prawidłowy: AE – 17 (6,8)	opis prawidłowy: AE – 10 (3,8)																							
brak skuteczności leczenia – 1 (0,4)	niezgodność z protokołem – 1 (0,4)	brak skuteczności leczenia – 1 (0,4)																							
niezgodność z protokołem – 3 (1,2)	utrata z FU – 3 (1,2)	wycofanie zgody na udział w badaniu – 2 (0,8)																							
utrata z FU – 1 (0,4)	wycofanie zgody na udział w badaniu – 4 (1,6)	inne – 4 (1,5)																							
wycofanie zgody na udział w badaniu – 2 (0,8)	inne – 1 (0,4)																								
inne – 1 (0,4)																									
Metodyka implementacji danych utraconych	bd																								
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	MedDRA v. 15.0																								
Testowana hipoteza wyjściowa	Superiority																								
Metoda analizy wyników	<p><b>Skuteczność:</b> mITT (wszyscy pacjenci, którzy przeszli randomizację, przyjęli <math>\geq 1</math> dawkę interwencji oraz mieli <math>\geq 1</math> wypełniony zapis w karcie napadów padaczkowych)</p> <p><b>Bezpieczeństwo:</b> mITT (wszyscy pacjenci, którzy przeszli randomizację i przyjęli <math>\geq 1</math> dawkę interwencji)</p>																								
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Ameryka Pn., Europa, Ameryka Pd., Azja)																								
Sponsor badania	UCB Pharma																								

a) Dotyczy populacji ITT: 252 pacjentów przyjmujących BRV w dawce 100 mg/d, 249 pacjentów przyjmujących BRV w dawce 200 mg/d oraz 259 otrzymujących PLC; b) aktualna terapia LEV stanowiła kryterium wykluczenia, w historii choroby LEV przyjmowało 54,0% pacjentów z grupy, w której BRV podawano w dawce 100 mg/d, 53,8% pacjentów z grupy, w której BRV zaordynowano w dawce 200 mg/d oraz 55,2% pacjentów, którzy otrzymali PLC.

#### D.1.2.4 RYVLIN 2014

Ryvlin 2014 [7, 8]			
<b>Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie fazy III mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa BRV w porównaniu z PLC, w ramach terapii skojarzonej pacjentów z niekontrolowaną ogniskową padaczką, leczonych 1–2 LPP</b>			
<b>Najważniejsze kryteria włączenia</b>			
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Pacjenci w wieku 16–70 lat;</li> <li>2. Zdiagnozowana padaczka ogniskowa lub zespół padaczkowy zgodnie z definicją ILAE (z 1989 r.);</li> <li>3. <math>\geq 2</math> napady ogniskowe na mies. w czasie 3 mies. przed skringiem oraz <math>\geq 8</math> napadów ogniskowych w czasie 8-tygodniowego okresu <i>baseline</i>;</li> <li>4. Równoczesne leczenie 1–2 LPP, utrzymanie stałej dawki <math>\geq 1</math> mies. przed skringiem oraz w czasie trwania badania;</li> <li>5. Stymulacja nerwu błędnego była dopuszczona i nie była uwzględniana jako równocześnie przyjmowany LPP;</li> <li>6. Benzodiazepiny przyjmowane <math>&gt;1</math> raz w tyg., niezależnie od wskazania, były liczone jako równocześnie przyjmowany LPP.</li> </ol>			
<b>Najważniejsze kryteria wykluczenia</b>			
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Pacjenci, u których wystąpiły wyłącznie napady padaczkowe ogniskowe bez manifestacji ruchowej;</li> <li>2. Napady padaczkowe, które występowały w lub występują, jedynie w klasterach;</li> <li>3. Stan padaczkowy w czasie 1 roku przed skringiem lub w trakcie <i>baseline</i>;</li> <li>4. Pacjenci, u których wystąpiły napady inne niż padaczkowe;</li> <li>5. Pacjenci z rozpoznanymi chorobami OUN o gwałtownie postępującym przebiegu, pacjenci z guzem nowotworowym, pacjenci z poważnymi infekcjami lub w stanie terminalnym.</li> </ol>			
<b>Oceniane punkty końcowe</b>			
<b>I-rzędowy PK:</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zmiana częstości ogniskowych napadów padaczkowych na tydzień, w grupach przyjmujących BRV względem PLC w 12-tygodniowym okresie leczenia;</li> </ul>			
<b>II-rzędowe PK:</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mediana procentowej zmiany względem <i>baseline</i>, częstości ogniskowych napadów padaczkowych na tydzień, w 12-tygodniowym okresie leczenia;</li> <li>• Wskaźnik odpowiedzi, definiowany jako odsetek pacjentów, u których nastąpiło <math>\geq 50\%</math> zmniejszenie względem <i>baseline</i> częstości ogniskowych napadów padaczkowych na tydzień, obliczony dla wszystkich pacjentów oraz dla pacjentów, którzy ukończyli badanie;</li> <li>• Odsetek pacjentów, u których ogniskowe napady padaczkowe nie występowały przez cały okres leczenia (warunkiem była kompletność zapisu danych w indywidualnej karcie pacjenta);</li> <li>• Profil bezpieczeństwa.</li> </ul>			
<b>Charakterystyka populacji</b>			
<b>Cecha populacji</b>	<b>BRV 50 mg/d</b>	<b>BRV 100 mg/d</b>	<b>PLC</b>
<b>Liczba pacjentów</b>	99	100	100
<b>Wiek [lata], średnia (SD)</b>	38,9 (13,6)	38,0 (13,1)	36,4 (13,0)
<b>Odsetek mężczyzn [%]</b>	54,5	58,0	54,0
<b>BMI [kg/m<sup>2</sup>], średnia (SD)</b>	bd	bd	bd
<b>Czas od diagnozy [lata], średnia (SD)</b>	22,3 (13,0)	22,1 (12,8)	20,4 (12,3)
<b>Wyjściowa częstość napadów na 7 dni, mediana (IQR)</b>	1,8 (1,3–3,5)	2,0 (1,3–3,3)	2,1 (1,4–6,0)
	<b>Ogniskowe ogółem</b>	99 (100)	100 (100)
<b>Typ napadów padaczkowych, n (%)</b>	• z zachowaną przytomnością	bd	bd
	• z zaburzoną przytomnością	bd	bd

Ryvlin 2014 [7, 8]				
	• z ewolucją do dwustronnych toniczno-klonicznych (włącznie uogólnione)	bd	bd	bd
	<b>Uogólnione</b>	bd	bd	bd
	<b>Gorączkowe</b>	bd	bd	bd
	<b>Napady w klasterach</b>	bd	bd	bd
	<b>Niesklasyfikowane</b>	bd	bd	bd
<b>Liczba aktualnie przyjmowanych LPP, n (%)</b>	1	20 (20,2)	16 (16,0)	14 (14,0)
	2	77 (77,8)	77 (77,0)	83 (83,0)
	≥3	2 (2,0)	7 (7,0)	3 (3,0)
<b>Liczba LPP przyjmowanych w ciągu ostatnich 5 lat, n (%)</b>	0–1	30 (30,3)	33 (33,0)	33 (33,0)
	2–4	54 (54,5)	50 (50,0)	48 (48,0)
	≥5	15 (15,2)	17 (17,0)	19 (19,0)
<b>Rodzaj przyjmowanych LPP, n (%) (≥15% pacjentów)</b>	LEV <sup>a</sup>	20 (20,2)	20 (20,0)	18 (18,0)
	LTG	25 (25,3)	20 (20,0)	22 (22,0)
	CBZ	48 (48,5)	40 (40,0)	42 (42,0)
	LCM	bd	bd	bd
	TPM	bd	bd	bd
	OXC	15 (15,2)	22 (22,0)	22 (22,0)
	CLB	bd	bd	bd
	VPA	28 (28,3)	28 (28,0)	17 (17,0)
	PHT	bd	bd	bd
ZNS	bd	bd	bd	

#### Interwencja i komparator

Układ badania

Równoległy w stosunku 1:1:1:1

#### Schemat leczenia w grupie badanej

Prospektywna obserwacja przez 8 tyg. w ramach okresu baseline.

Następnie randomizacja do jednej z czterech grup:

- **BRV 20 mg/d** podawany w dwóch równych dawkach BID
- **BRV 50 mg/d** podawany w dwóch równych dawkach BID
- **BRV 100 mg/d** podawany w dwóch równych dawkach BID
- **PLC** odpowiadające interwencji

Nie prowadzono stopniowego dostosowywania dawki. Interwencję podawano przez 12 tyg.

W zależności od decyzji prowadzącego badanie, przewidziano redukcję dawki:

- **BRV 20 mg/d** dopuszczono jednokrotną redukcję do **PLC**
- **BRV 50 mg/d** dopuszczono jednokrotną redukcję dawki do **20 mg/d**
- **BRV 100 mg/d** dopuszczono jednokrotną redukcję dawki do **50 mg/d**

Po upływie 12 tyg. stopniowo zmniejszano dawkę interwencji przez 2 tyg. lub pacjent kontynuował przyjmowanie leku, w rekomendowanej dawce początkowej 50 mg/d, w ramach jednego z dwóch badań długoterminowych.

**LPP: pacjenci mogli kontynuować przyjmowanie dopuszczonych LPP w stałej dawce przez cały okres podwójnie zaślepionej fazy badania**

Ryvlin 2014 [7, 8]			
W niniejszej analizie nie uwzględniano wyników z ramienia BRV 20 mg/d, gdyż nie spełniało ono kryteriów włączenia do przeglądu systematycznego (dawka inna niż zalecana w ChPL).			
<b>Kointerwencje</b>	bd na temat leków przyjmowanych przez pacjenta innych niż LPP		
<b>Okres interwencji/obserwacji [tyg.]</b>	OI: 12; FU: 2		
Metodyka			
<b>Typ i podtyp badania wg AOTMiT</b>	IIA		
<b>Randomizacja</b>	TAK, ze stratyfikacją ze względu na obszar geograficzny oraz terapię lewetyracetamem <sup>a</sup>		
<b>Ukrycie kodu alokacji</b>	TAK, centralna, przy użyciu systemu IVRS/IWRS		
<b>Zaślepienie</b>	TAK, podwójne		
<b>Utrata z badania, n/N (%)</b>	11/99 (11) opis prawidłowy: AE - 6 (6) inne <sup>b</sup> - 5 (5)	6/100 (6) opis prawidłowy: AE - 5 (5) inne <sup>b</sup> - 1 (1)	8/100 (8) opis prawidłowy: AE - 4 (4) inne <sup>b</sup> - 4 (4)
<b>Metodyka implementacji danych utraconych</b>	bd		
<b>Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa</b>	MedDRA (9.0)		
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	Superiority		
<b>Metoda analizy wyników</b>	Skuteczność i bezpieczeństwo: mITT (wszyscy pacjenci, którzy przeszli proces randomizacji i przyjęli $\geq 1$ dawkę interwencji)		
<b>Lokalizacja badania</b>	Wieloośrodkowe (Polska, Indie, Francja, Niemcy, Hiszpania, Włochy, Szwajcaria, Węgry, Finlandia, Holandia, Belgia, Włoka Brytania)		
<b>Sponsor badania</b>	UCB Pharma		

a) Dopuszczono terapię lewetyracetamem u  $\leq 20\%$  badanych; b) Wśród innych przyczyn uwzględniono m.in. utratę z FU oraz wycofanie zgody na udział w badaniu.

#### D.1.2.5 VAN PAESSCHEN 2013

Van Paesschen 2013 [9, 10]	
<b>Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepione badanie fazy IIb mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa BRV w porównaniu z PLC, w ramach terapii skojarzonej dorosłych pacjentów z ogniskową padaczką, leczonych 1–2 LPP</b>	
Najważniejsze kryteria włączenia	
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Pacjenci w wieku 16–65 lat z padaczką z napadami ogniskowymi z lub bez wtórnego uogólnienia;</li> <li>2. Zdiagnozowana padaczka ogniskowa lub zespół padaczkowy zgodnie z klasyfikacją ILAE (z 1989 r.),</li> <li>3. Pacjenci doświadczający <math>\geq 2</math> napady ogniskowe w miesiącu w okresie 3 mies. poprzedzających włączenie do badania oraz <math>\geq 4</math> napady ogniskowe w czasie 4-tygodniowego okresu <i>baseline</i>;</li> <li>4. Jednoczesne przyjmowanie 1–2 LPP w stałym schemacie, utrzymanie stałej dawki <math>\geq 1</math> mies. przed skringiem oraz podczas uczestnictwa pacjenta w badaniu;</li> <li>5. Stymulacja nerwu błędnego była dopuszczona, ale nie była uwzględniana jako równocześnie przyjmowany LPP;</li> <li>6. Benzodiazepiny przyjmowane <math>&gt; 1</math> raz w tyg., niezależnie od wskazania, były liczone jako równocześnie przyjmowany LPP.</li> </ol>	
Najważniejsze kryteria wykluczenia	
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Pacjenci, u których wystąpiły wyłącznie napady padaczkowe ogniskowe, typu IA (napady częściowe proste)<sup>a</sup>, bez manifestacji ruchowej;</li> <li>2. Napady padaczkowe, które występowały lub występują jedynie w klasterach w ciągu ostatnich 5 lat;</li> <li>3. Stan padaczkowy lub napady inne niż padaczkowe, podczas 4-tygodniowego okresu <i>baseline</i>, bądź w czasie 5 lat poprzedzających rekrutację do badania;</li> </ol>	

## Van Paesschen 2013 [9, 10]

- Przyjmowanie leków, które mogą wpływać na metabolizm BRV lub leków o potencjalnym wpływie na OUN (chyba, że ich dawka była stała przez  $\geq 1$  mies. przed skringiem i przewidywano, że będzie stała w trakcie trwania badania);
- Próba samobójcza w przeszłości, myśli samobójcze lub poważne choroby psychiatryczne, które wymagały, bądź wymagają hospitalizacji lub leczenia farmakologicznego, w czasie 5 lat przed włączeniem do badania;
- Klinicznie istotny stan pacjenta mogący stanowić przeciwwskazanie do stosowania BRV, mogący mieć wpływ na rzetelny udział pacjenta w badaniu lub wymagający zastosowania produktu leczniczego, którego nie przewidziano w protokole badania;
- Klinicznie istotne nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych (klirens kreatyniny  $< 50$  ml/min, płytki krwi  $< 100\ 000/\mu\text{l}$ , neutrofile  $< 1800/\mu\text{l}$ ).

## Oceniane punkty końcowe

## I-rzędowy PK:

- Procentowa zmiana częstości ogniskowych napadów padaczkowych / 7 dni dostosowana do *baseline* względem PLC w okresie 7-tygodniowej fazy podtrzymującej;

## II-rzędowe PK:

- Zmiana częstości ogniskowych napadów padaczkowych / 7 dni względem PLC w 10-tygodniowym okresie leczenia;
- Procentowa zmiana częstości ogniskowych napadów padaczkowych / 7 dni względem *baseline* (w okresach utrzymania dawki i leczenia);
- Odsetek pacjentów, u których nastąpiła odpowiedź na leczenie, definiowana jako  $\geq 50\%$  zmniejszenie częstości napadów padaczkowych na tydzień (w okresach utrzymania dawki i leczenia);
- Odsetek pacjentów, u których ogniskowe napady padaczkowe nie występowały w czasie 10-tygodniowego okresu leczenia (warunkiem była kompletność zapisu danych w indywidualnej karcie pacjenta);
- Profil bezpieczeństwa.

## Charakterystyka populacji

Cecha populacji	BRV 50 mg/d	BRV 150 mg/d	PLC
Liczba pacjentów	53	52	52
Wiek [lata], średnia (SD)	38,2 (12,1)	34,4 (10,1)	40,0 (11,7)
Odsetek mężczyzn [%]	45,3	40,4	48,1
BMI [kg/m <sup>2</sup> ], średnia (SD)	25,1 (5,0)	24,2 (4,4)	24,8 (4,9)
Czas od diagnozy [lata], średnia (SD)	25,1 (14,8)	19,8 (11,6)	21,0 (12,9)
Wyjściowa częstość napadów na 7 dni, mediana (IQR)	1,8 (1,1–4,0)	2,9 (1,9–4,3)	2,3 (1,4–5,2)
Ogniskowe ogółem	53 (100)	52 (100)	52 (100)
• z zachowaną przytomnością <sup>b</sup>	27 (50,9)	24 (46,2)	22 (42,3)
• z zaburzoną przytomnością <sup>b</sup>	51 (96,2)	48 (92,3)	43 (82,7)
Typ napadów padaczkowych, n (%) <sup>b</sup>			
• z ewolucją do dwustronnych toniczno-klonicznych (wtórn timer uogólnione) <sup>b</sup>	40 (75,5)	37 (71,2)	36 (69,2)
Uogólnione	1 (1,9)	2 (3,8)	0
Gorączkowe	bd	bd	bd
Napady w klastarach	1 (1,9)	4 (7,7)	3 (5,8)
Niesklasyfikowane	bd	bd	bd
Liczba aktualnie przyjmowanych LPP, n (%)			
1	13 (24,5)	9 (17,3)	7 (13,5)
2	35 (66,0)	39 (75,0)	43 (82,7)
$\geq 3$	5 (9,4)	4 (7,7)	1 (1,9)
Liczba LPP	0–1	10 (18,9)	9 (17,3)
		9 (17,3)	8 (15,4)



Van Paesschen 2013 [9, 10]				
przyjmowanych w wywiadzie, n (%)	2–4	19 (35,8)	24 (46,2)	26 (50,0)
	≥5	24 (45,3)	19 (36,5)	18 (34,6)
Rodzaj przyjmowanych LPP, n (%) (≥10% pacjentów)	LEV	11 (20,8)	12 (23,1)	11 (21,2)
	LTG	21 (39,6)	18 (34,6)	14 (26,9)
	CBZ	18 (34,0)	21 (40,4)	16 (30,8)
	LCM	bd	bd	bd
	TPM	9 (17,0)	11 (21,2)	8 (15,4)
	OXC	11 (20,8)	10 (19,2)	13 (25,0)
	CLB	bd	bd	bd
	VPA	9 (17,0)	15 (28,8)	12 (23,1)
	PHT	bd	bd	bd
	ZNS	bd	bd	bd
Interwencja i komparator				
Układ badania	Równoległy w stosunku 1:1:1			
Schemat leczenia	<p>Prospektywna obserwacja przez 4 tyg. w ramach okresu <i>baseline</i> Następnie randomizacja do jednej z trzech grup:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• BRV 50 mg/d podawany w dwóch równych dawkach BID</li> <li>• BRV 150 mg/d podawany w dwóch równych dawkach BID</li> <li>• PLC odpowiadające interwencji</li> </ul> <p>Faza stopniowego dostosowywania dawki: 3 tyg.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• BRV 50 mg/d: dawka początkowa: 25 mg/d przez 1 tydz., następnie 50 mg/d</li> <li>• BRV 150 mg/d: dawka początkowa: 50 mg/d przez 1 tydz., następnie 100 mg/d przez kolejny tydz., po czym następowało zwiększenie dawki do 150 mg/d</li> <li>• PLC odpowiadające interwencji</li> </ul> <p>Faza utrzymania dawki docelowej 7 tyg. (w zależności od decyzji prowadzącego badanie, dopuszczono możliwość jedнокrotnego zmniejszenia dawki BRV do poprzednio podawanej i utrzymania zmniejszonej dawki przez resztę tej fazy)</p> <p>Po upływie 10. tyg. leczenia, podejmowano decyzję o stopniowym odstawieniu interwencji (zmniejszanie dawki przez 2 tyg. + 2 tyg. FU), bądź kontynuowano przyjmowanie leku w ramach obserwacji długoterminowej. LPP: w stałej dawce przez cały okres interwencji</p>			
Kointerwencje	-			
Okres interwencji/obserwacji [tyg.]	OI: 10 (faza dostosowania dawki 3 tyg. + faza utrzymania dawki 7 tyg.)			
Metodyka				
Typ i podtyp badania wg AOTMIT	IIA			
Randomizacja	TAK, blokowa, ze stratyfikacją ze względu wcześniejsze lub równoczesne przyjmowanie LEV oraz CBZ			
Ukrycie kodu alokacji	TAK, centralna randomizacja			
Zaślepienie	TAK, podwójne			
Utrata z badania, n/N (%)	2/53 (3,8) opis prawidłowy: AE – 2 (3,8)	3/52 (5,8) opis prawidłowy: AE – 3 (5,8) <sup>c</sup>	4/52 (7,7) opis prawidłowy: AE – 2 (3,8) <sup>d</sup> brak skuteczności leczenia – 2 (3,8)	

Van Paesschen 2013 [9, 10]	
Metodyka implementacji danych utraconych	Dla pierwszorzędnego punktu końcowego przeprowadzono analizę z zastosowaniem modelu MMRM
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	MedDRA v. 15.0
Testowana hipoteza wyjściowa	Superiority
Metoda analizy wyników	Skuteczność i bezpieczeństwo: mITT (wszyscy pacjenci, którzy przeszli randomizację i przyjęli $\geq 1$ dawkę interwencji)
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Europa: Belgia, Czechy, Finlandia, Francja, Niemcy, Holandia, Polska, Hiszpania, Wielka Brytania)
Sponsor badania	UCB Pharma

a) Zgodnie z aktualną klasyfikacją, odpowiadają napadom ogniskowym bez zaburzeń przytomności; b) w badaniu zastosowano wcześniej obowiązującą klasyfikację napadów padaczkowych; c) 1 pacjentka zaprzestała przyjmować interwencję w okresie dostosowywania dawki, ze względu na ciążę, co nie zostało zaraportowane jako AE; d) 1 osoba zakończyła udział w badaniu ze względu na zawroty głowy, które nie zostały zaraportowane jako AE.

### D.1.3. Badania dla LCM

#### D.1.3.1 BEN-MENACHEM 2007

Ben-Menachem 2007 [11, 12]
<b>Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie fazy II mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa LCM w porównaniu z PLC, w ramach terapii skojarzonej dorosłych pacjentów z niekontrolowaną ogniskową padaczką, leczonych 1–2 LPP</b>
<b>Najważniejsze kryteria włączenia</b>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Dorośli pacjenci (18–65 r.ż.) z padaczką ogniskową (z napadami ogniskowymi prostymi lub złożonymi, z lub bez wtórnego uogólnienia) zdiagnozowaną zgodnie z kryteriami ILAE (z 1981 r.);</li> <li>2. Wynik EEG oraz rezonansu magnetycznego i/lub tomografii komputerowej, który potwierdza diagnozę padaczki ogniskowej, bez uwidocznienia postępującego zajęcia struktur OUN, a także bez postępującej encefalopatii;</li> <li>3. Napady ogniskowe w czasie ostatnich 2 lat poprzedzających badanie, mimo stosowania terapii <math>\geq 2</math> LPP;</li> <li>4. Średnio <math>\geq 4</math> napady ogniskowe na 28 dni podczas 8 tyg. <i>baseline</i> (czas bez napadów <math>\leq 21</math> dni);</li> <li>5. Terapia 1–2 LPP w stabilnej dawce, przez 4 tyg. przed włączeniem do badania oraz podczas 8 tyg. <i>baseline</i>, niezależnie od przeprowadzenia stymulacji nerwu błędnego.</li> </ol>
<b>Najważniejsze kryteria wykluczenia</b>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Kobiety w ciąży, w okresie karmienia piersią lub w wieku rozrodczym, przy braku stosowania uznanych metod antykoncepcyjnych;</li> <li>2. Terapia LCM w ramach wcześniej prowadzonych prób klinicznych lub uczestnictwo w badaniach klinicznych innego leku w czasie 2 mies. poprzedzających badanie;</li> <li>3. Nadużywanie alkoholu lub substancji psychoaktywnych w okresie ostatnich 2 lat przed skринingiem;</li> <li>4. Stwierdzenie choroby lub stanu psychicznego, który mógłby stanowić zagrożenie dla zdrowia pacjenta lub wpływać na niezdolność pacjenta do uczestnictwa w badaniu;</li> <li>5. Wyniki prób wątrobowych lub kreatyniny <math>\geq</math> dwukrotnie przewyższające górną granicę normy;</li> <li>6. Spoczynkowe ciśnienie rozkurczowe krwi <math>&lt; 60</math> mmHg lub <math>&gt; 105</math> mmHg, tętno <math>&lt; 45</math> uderzeń/min. lub <math>&gt; 110</math> uderzeń/min.;</li> <li>7. Potwierdzona w badaniu EKG istotna klinicznie nieprawidłowość, w tym wydłużenie odcinka QT (<math>\geq 450</math> msek. u mężczyzn oraz <math>\geq 470</math> msek. u kobiet);</li> <li>8. Poważna reakcja anafilaktyczna w historii choroby pacjenta lub ciężkie dyskracje krwi;</li> <li>9. Napady inne niż padaczkowe lub psychogenne;</li> <li>10. Napady padaczkowe w klasterach, w czasie 8 tyg. przed badaniem lub w trakcie <i>baseline</i>;</li> <li>11. Napady padaczkowe pierwotnie uogólnione w przeszłości;</li> <li>12. Stan padaczkowy w czasie ostatnich 12 mies. przed wizytą skринingową;</li> <li>13. Pacjenci leczeni felbamatem w czasie ostatnich 6 mies. przed lub w trakcie badania, równoczesne leczenie wigabatryną lub inne istotne klinicznie stany chorobowe lub wymagające leczenia chirurgicznego;</li> <li>14. Przewlekłe leczenie lekami innymi niż LPP, które wpływają na absorpcję, dystrybucję, metabolizm lub wydalanie LCM;</li> <li>15. Przyjmowanie leków, które wywierają wpływ na OUN, z wyjątkiem LPP, przez 4 tyg. przed włączeniem do badania.</li> </ol>

## Ben-Menachem 2007 [11, 12]

## Oceniane punkty końcowe

## I-rzędowy PK:

- Zmiana względem *baseline* częstości napadów padaczkowych na 28 dni;
- Wskaźnik odpowiedzi, definiowany jako odsetek pacjentów, u których nastąpiło  $\geq 50\%$  zmniejszenie częstości ogniskowych napadów padaczkowych od *baseline* do końca OI;

## II-rzędowe PK:

- Procentowa zmiana względem *baseline* częstości napadów padaczkowych;
- Brak napadów padaczkowych przez cały OI;
- Odsetek dni bez napadów padaczkowych;
- Jakość życia z wykorzystaniem CGIC oraz QOLIE-31<sup>a</sup>;
- Profil bezpieczeństwa;
- Farmakokinetyka.

## Charakterystyka populacji

Cecha populacji	LCM 200 mg/d	LCM 400 mg/d	PLC
Liczba pacjentów	107	108	97
Wiek [lata], średnia (SD)	39,9 (11,7)	41,2 (11,6)	38,9 (11,1)
Odsetek mężczyzn [%]	43,0	49,1	48,5
BMI [kg/m <sup>2</sup> ], średnia (SD)	bd	bd	bd
Czas od diagnozy [lata], średnia (SD)	25,1 (12,9)	24,7 (13,1)	24,6 (11,8)
Wyjściowa częstość napadów na 28 dni, mediana (zakres)		11–13	
<b>Ogniskowe ogółem</b>	107 (100)	108 (100)	97 (100)
• zachowaną przytomnością	48 (44,9)	41 (38,0)	33 (34,0)
• z zaburzoną przytomnością	101 (94,4)	94 (87,0)	83 (85,6)
<b>Typ napadów padaczkowych, n (%)<sup>d</sup></b>			
• z ewolucją do dwustronnych toniczno-klonicznych (wtórnie uogólnione)	79 (73,8)	77 (71,3)	73 (75,3)
<b>Uogólnione</b>	bd	bd	bd
<b>Gorączkowe</b>	bd	bd	bd
<b>Napady w klasterach</b>	bd	bd	bd
<b>Niesklasyfikowane</b>	bd	bd	bd
<b>Liczba przyjmowanych LPP, n (%)</b>			
1		50 (16) <sup>b</sup>	
2		262 (84) <sup>p</sup>	
$\geq 3$		0	
<b>Rodzaj przyjmowanych LPP, n (%) (<math>\geq 10\%</math> pacjentów)</b>			
LEV	bd	bd	bd
LTG	bd	bd	bd
CBZ	bd	bd	bd
LCM	nd	nd	nd
TPM	bd	bd	bd
OXC	bd	bd	bd
CLB	bd	bd	bd

Ben-Menachem 2007 [11, 12]			
VPA	bd	bd	bd
PHT	bd	bd	bd
ZNS	bd	bd	bd
Interwencja i komparator			
<b>Układ badania</b>	Równoległy w stosunku 1:1:1:1		
<b>Badanie składało się z 4 okresów:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>baseline</i> – 8 tyg.</li> <li>• dostosowanie dawki – 6 tyg.</li> <li>• utrzymanie dawki – 12 tyg.</li> <li>• wycofanie dawki (3 tyg.) lub włączenie do badania długoterminowego (przejście na LCM 200 mg/d w okresie 2 tyg.)</li> </ul>		
	<p>Wszyscy pacjenci przeszli prospektywną obserwację przez 8 tyg. w ramach okresu <i>baseline</i>. Następnie byli zrandomizowani do jednej z 4 grup: LCM 200, 400, 600 mg/d lub PLC:</p>		
<b>Schemat leczenia</b>	<p><b>LCM 200 mg/d (100 mg BID):</b> W fazie dostosowania dawki przez pierwsze 4 tyg. PLC, następnie rozpoczęcie leczenia LCM 100 mg/d, po tyg. zwiększenie dawki do 200 mg/d.</p>	<p><b>LCM 400 mg/d (200 mg BID):</b> W fazie dostosowania dawki przez pierwsze 2 tyg. PLC, następnie rozpoczęcie leczenia LCM 100 mg/d, zwiększanie dawki LCM w odstępach cotygodniowych o 100 mg/d do osiągnięcia docelowej dawki 400 mg/d.</p>	<p><b>LCM 600 mg/d (300 mg BID):</b> W fazie dostosowania dawki rozpoczęcie leczenia LCM 100 mg/d, zwiększanie dawki LCM w odstępach cotygodniowych o 100 mg/d do osiągnięcia docelowej dawki 600 mg/d.</p>
	<p>We wszystkich grupach dopuszczono możliwość jednokrotnego zmniejszenia dawki o 100 mg/d na koniec okresu dostosowywania dawki. Po okresie dostosowania dawki następował 12-tygodniowy okres utrzymania dawki docelowej.</p>		
	<p><b>LPP:</b> pacjenci przyjmowali dopuszczone LPP w stałej dawce przez 4 tyg. przed okresem <i>baseline</i> oraz w jego trakcie.</p>		
	<p>Po zakończeniu fazy utrzymania dawki pacjenci mieli możliwość przejścia do otwartego badania długoterminowego, w którym otrzymywali LCM 200 mg/d lub lek był wycofywany stopniowo w ciągu 3 tyg.</p>		
	<p>W niniejszej analizie nie uwzględniano wyników z ramienia LCM 600 mg/d, gdyż nie spełniało ono kryteriów włączenia do przeglądu systematycznego (dawka inna niż zalecana w ChPL).</p>		
<b>Kointerwencje</b>	bd na temat innych niż LPP, leków przyjmowanych przez pacjenta		
<b>Okres interwencji/obserwacji [tyg.]</b>	OI: 18 (faza dostosowania dawki 6 tyg. + faza utrzymania dawki 12 tyg.)		
Metodyka			
<b>Typ i podtyp badania wg AOTMiT</b>	IIA		
<b>Randomizacja</b>	TAK		
<b>Ukrycie kodu alokacji</b>	TAK		
<b>Zaślepienie</b>	TAK, podwójne		
<b>Utrata z badania, n/N (%)</b>	<p><b>LCM 200 mg/d:</b> Przerwanie leczenia: 22/107 (20,6)<sup>c</sup> opis prawidłowy: niezgodność z protokołem – 1 (1,0) brak skuteczności</p>	<p><b>LCM 400 mg/d:</b> Przerwanie leczenia: 28/108 (25,9)<sup>c</sup> opis prawidłowy: niezgodność z protokołem – 1 (1,0) brak skuteczności</p>	<p><b>PLC:</b> Przerwanie leczenia: 11/97 (11,3)<sup>c</sup> opis prawidłowy: niezgodność z protokołem – 2 (2,1) brak skuteczności</p>

Ben-Menachem 2007 [11, 12]			
	leczenia – 1 (1,0) AE – 16 (15,0) niestosowanie się do zaleceń – 2 (1,9) wycofanie zgody na udział w badaniu – 3 (2,8)	leczenia – 1 (1,0) AE – 20 (18,5) niestosowanie się do zaleceń – 2 (1,9) wycofanie zgody na udział w badaniu – 7 (6,5) inne - 1 (1,0)	leczenia – 1 (1,0) AE – 5 (5,2) wycofanie zgody na udział w badaniu – 3 (3,1) utrata z FU - 1 (1,0)
<b>Metodyka implementacji danych utraconych</b>	LOCF ( <i>Last Observation Carried Forward</i> - ostatnia dostępna obserwacja) Dane na temat skuteczności leczenia pacjentów, którzy przerwali leczenie przed zakończeniem fazy utrzymania dawki, zostały uwzględnione w analizach dla tego okresu, poprzez przeniesienie danych dostępnych w fazie dostosowania dawki na fazę utrzymania dawki.		
<b>Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa</b>	bd		
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	<i>Superiority</i>		
<b>Metoda analizy wyników</b>	<b>Skuteczność:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• mITT (wszyscy pacjenci, którzy przeszli randomizację, przyjęli <math>\geq 1</math> dawkę interwencji oraz mieli <math>\geq 1</math> wypełniony zapis w karcie napadów padaczkowych)</li> <li>• PP (wszyscy pacjenci, dla których dostępne dane dotyczące częstotliwości napadów w okresie 12-tyg. fazy utrzymania dawki, przy braku naruszeń założeń przyjętych w protokole badania)</li> </ul> <b>Bezpieczeństwo:</b> mITT (wszyscy pacjenci którzy przeszli randomizację i przyjęli $\geq 1$ dawkę interwencji)		
<b>Lokalizacja badania</b>	Wieloośrodkowe (Niemcy, Węgry, Litwa, Polska, Szwecja, Szwajcaria, Wielka Brytania, Stany Zjednoczone)		
<b>Sponsor badania</b>	Schwarz Biosciences Inc. UCB Group		

a) CGIC (ang. *Clinical Global Impression of Change*) skala do oceny stanu pacjenta, QOLIE-31 (ang. *Quality of Life in Epilepsy*) skala do oceny jakości życia pacjenta, specyficzna dla padaczki; b) W publikacji podano odsetek dla wszystkich pacjentów uczestniczących w badaniu, w tym również dla nieuwzględnionej grupy LCM 600 mg, przeliczono na pacjentów z grup uwzględnionych w niniejszej analizie; c) U jednego pacjenta mogła wystąpić  $\geq 1$  przyczyna przerwania leczenia; d) W badaniu zastosowano wcześniej obowiązującą klasyfikację napadów padaczkowych.

### D.1.3.2 CHUNG 2010

Chung 2010 [13]
<b>Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie fazy III mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa LCM w porównaniu z PLC, w ramach terapii skojarzonej pacjentów z niekontrolowaną ogniskową padaczką, leczonych 1–3 LPP</b>
<b>Najważniejsze kryteria włączenia</b>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Pacjenci w wieku 16–70 lat z ogniskowymi napadami padaczkowymi z lub bez wtórnego uogólnienia. Padaczka zdiagnozowana zgodnie z definicją ILAE (z 1981 r.);</li> <li>2. Wynik EEG oraz rezonansu magnetycznego i/lub tomografii komputerowej, który potwierdza diagnozę padaczki;</li> <li>3. Brak kontroli napadów padaczkowych mimo stosowania <math>\geq 2</math> LPP przez co najmniej dwa lata przed włączeniem do badania oraz <math>\geq 4</math> napady ogniskowe na 28 dni w okresie 8 tyg. przed włączeniem do badania oraz podczas 8-tyg. <i>baseline</i> (czas bez napadów <math>\leq 21</math> dni);</li> <li>4. Terapia 1–3 LPP w stabilnej dawce, przez 4 tyg. przed włączeniem do badania oraz podczas 8 tyg. <i>baseline</i>, niezależnie od przeprowadzenia stymulacji nerwu błędnego.</li> </ol>
<b>Najważniejsze kryteria wykluczenia</b>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Terapia LCM w ramach wcześniej prowadzonych prób klinicznych lub uczestnictwo w badaniach klinicznych innego leku w czasie 2 mies. poprzedzających badanie;</li> <li>2. Kobiety w ciąży, w okresie karmienia piersią lub w wieku rozrodczym, przy braku stosowania uznanych metod antykoncepcyjnych;</li> <li>3. Nadużywanie a alkoholu lub substancji psychoaktywnych w historii choroby pacjenta;</li> <li>4. Stwierdzenie choroby lub stanu psychicznego, który mógłby stanowić zagrożenie dla zdrowia pacjenta lub wpływać na niezdolność pacjenta do uczestnictwa w badaniu;</li> <li>5. Wyniki prób wątrobowych <math>\geq</math> dwukrotnie przewyższające górną granicę normy;</li> <li>6. Klirens kreatyniny <math>&lt; 50</math> ml/min;</li> <li>7. Ciśnienie rozkurczowe krwi <math>&lt; 50</math> mmHg lub <math>&gt; 105</math> mmHg, tętno <math>&lt; 50</math> uderzeń/min. lub <math>&gt; 110</math> uderzeń/min. mierzone po 3 min.</li> </ol>

**Chung 2010 [13]**

- w pozycji siedzącej. Tętno w badaniu EKG <50 uderzeń/min. lub >110 uderzeń/min.;
8. Potwierdzona w badaniu EKG istotna klinicznie nieprawidłowość;
  9. Poważna reakcja anafilaktyczna w historii choroby pacjenta lub dyskrazje krwi;
  10. Napady inne niż padaczkowe lub psychogenne;
  11. Napady padaczkowe w klasterach, w okresie 8 tyg. przed badaniem lub w trakcie *baseline*;
  12. Napady padaczkowe pierwotnie uogólnione w przeszłości;
  13. Stan padaczkowy w czasie ostatnich 12 mies. przed wizytą skriningową;
  14. Pacjenci leczeni felbamatem lub wigabatryną w czasie ostatnich 6 mies. przed badaniem lub w trakcie badania;
  15. Inne poważne stany chorobowe lub przewlekła terapia lekami innymi niż LPP, które mogą wpływać na absorpcję, dystrybucję, metabolizm lub wydalanie LCM;
  16. Regularne przyjmowanie leków, które wywierają wpływ na OUN takich jak neuroleptyki, inhbitory monoaminoooksydazy lub barbiturany (z wyłączeniem przypadków, w których leki te podawane były w ramach skojarzonej terapii przeciwdrgawkowej) lub przyjmowanie narkotycznych leków przeciwbólowych w czasie 4 tyg. przed włączeniem do badania.

**Oceniane punkty końcowe****I-rzędowy PK:**

- Zmiana względem *baseline* częstości napadów padaczkowych na 28 dni w okresie utrzymania dawki;
- Wskaźnik odpowiedzi, definiowany jako odsetek pacjentów, u których nastąpiło  $\geq 50\%$  zmniejszenie częstości ogniskowych napadów padaczkowych względem *baseline* w okresie utrzymania dawki;

**II-rzędowe PK:**

- Procentowa zmiana względem *baseline* częstości napadów padaczkowych na 28 dni w okresie utrzymania dawki;
- Odsetek pacjentów, u których nastąpiło  $\geq 75\%$  zmniejszenie częstości ogniskowych napadów padaczkowych względem *baseline* w 12-tygodniowym okresie utrzymania dawki;
- Liczba oraz odsetek pacjentów, u których nie wystąpił żaden napad padaczkowy w 12-tygodniowym okresie utrzymania dawki, liczony dla pacjentów, którzy ukończyli cały okres utrzymania dawki, i u których zebrano kompletne dane do pomiaru skuteczności;
- Odsetek dni wolnych od napadów w 12-tygodniowym okresie utrzymania dawki, w odniesieniu do pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie w 12-tygodniowym okresie utrzymania dawki;
- Zmiana częstości napadów padaczkowych oraz wskaźnik odpowiedzi  $\geq 50\%$  ze zróżnicowaniem na typ napadu padaczkowego (np. złożone napady częściowe, wtórnie uogólnione napady toniczno-kloniczne);
- Profil bezpieczeństwa;
- Farmakokinetyka.

**Charakterystyka populacji**

Cecha populacji	LCM 400 mg/d	PLC
<b>Liczba pacjentów</b>	204	104
<b>Wiek [lata], średnia (SD)</b>	39,1 (12,4)	38,1 (12,0)
<b>Odsetek mężczyzn [%]</b>	51,0	47,1
<b>BMI [kg/m<sup>2</sup>], średnia (SD)</b>	bd	bd
<b>Czas od diagnozy [lata], średnia (SD)</b>	24,5 (13,2)	25,4 (13,3)
<b>Wyjściowa częstość napadów na 28 dni, mediana (zakres)</b>	11,5 (bd)	15,0 (bd)
<b>Ogniskowe ogółem</b>	bd	bd
• z zachowaną przytomnością	bd	bd
• z zaburzoną przytomnością	bd	bd
<b>Typ napadów padaczkowych, n (%)</b>		
• z ewolucją do dwustronnych toniczno-klonicznych (wtórnie uogólnione)	bd	bd
<b>Uogólnione</b>	bd	bd
<b>Gorączkowe</b>	bd	bd
<b>Napady w klasterach</b>	bd	bd

Chung 2010 [13]			
Niesklasyfikowane	bd	bd	
Liczba aktualnie przyjmowanych LPP, n (%)	1	36 (17,9) <sup>a</sup>	18 (17,3)
	2	110 (54,7) <sup>a</sup>	54 (51,9)
	≥3	55 (27,4) <sup>a</sup>	32 (30,8)
Liczba przyjmowanych LPP w historii leczenia, n (%)	1–3	39 (19,4) <sup>a</sup>	15 (14,4)
	4–6	68 (33,8) <sup>a</sup>	32 (30,8)
	≥7	91 (45,3) <sup>a</sup>	55 (52,9)
Najczęściej przyjmowane LPP, n (%)	LEV	157 (39,1)	
	LTG	145 (36,1)	
	CBZ	100 (24,9)	
	LCM	nd	nd
	TPM	73 (18,2)	
	OXC	86 (21,4)	
	CLB	bd	bd
	VPA	68 (16,9)	
	PHT	76 (18,9)	
	ZNS	59 (14,7)	

## Interwencja i komparator

Układ badania

Równoległy w stosunku 1:2:1

## Badanie składało się z 4 okresów:

- *baseline* – 8 tyg.
- dostosowanie dawki – 6 tyg.
- utrzymanie dawki – 12 tyg.
- wycofanie dawki (3 tyg.) lub włączenie do badania długoterminowego (2 tyg.) (przejście na LCM 200 mg/d)

Wszyscy pacjenci przeszli prospektywną obserwację przez 8 tyg. w ramach okresu *baseline*. Następnie byli zrandomizowani do jednej z 3 grup: LCM 400, 600 mg/d lub PLC:

**LCM 400 mg/d (200 mg BID):**

W fazie dostosowania pacjenci rozpoczynali leczenie LCM 100 mg/d, następnie dawka LCM była zwiększana w odstępach cotygodniowych o 100 mg/d do osiągnięcia docelowej dawki 400 mg/d.

**LCM 600 mg/d (300 mg BID):**

W fazie dostosowania pacjenci rozpoczynali leczenie LCM 100 mg/d, następnie dawka LCM była zwiększana w odstępach cotygodniowych o 100 mg/d do osiągnięcia docelowej dawki 600 mg/d.

## Schemat leczenia

We wszystkich grupach dopuszczono możliwość jednokrotnego zmniejszenia dawki o 100 mg/d na koniec okresu dostosowywania dawki. Po okresie dostosowania dawki następował 12-tygodniowy okres utrzymania dawki docelowej.

**LPP:** pacjenci przyjmowali dopuszczone LPP w stałej dawce przez 4 tyg. przed okresem *baseline* oraz w jego trakcie.

Po zakończeniu fazy utrzymania dawki pacjenci mieli możliwość przejścia do otwartego badania długoterminowego, w którym otrzymywali LCM 200 mg/d lub lek był wycofywany stopniowo w ciągu 3 tyg.

W niniejszej analizie nie uwzględniano wyników z ramienia LCM 600 mg/d, gdyż nie spełniało ono kryteriów włączenia do przeglądu systematycznego

<b>Chung 2010 [13]</b>			
<i>(dawka inna niż zalecana w ChPL).</i>			
<b>Kointerwencje</b>	bd na temat leków przyjmowanych przez pacjenta innych niż LPP		
<b>Okres interwencji/obserwacji [tyg.]</b>	OI: 18 (faza dostosowania dawki 6 tyg. + faza utrzymania dawki 12 tyg.)		
<b>Metodyka</b>			
<b>Typ i podtyp badania wg AOTMI</b>	IIA		
<b>Randomizacja</b>	TAK, schemat generowany komputerowo		
<b>Ukrycie kodu alokacji</b>	TAK, centralna, przy użyciu systemu IVRS/IWRS		
<b>Zaślepienie</b>	TAK, podwójne		
<b>Utrata z badania, n/N (%)</b>	<table border="0"> <tr> <td><b>LCM 400 mg/d:</b> 43/204 (21,1) opis prawidłowy: AE – 36 (17,6) brak skuteczności leczenia – 2 (1,0) wycofanie zgody na udział w badaniu – 2 (1,0) niezgodność z protokołem – 1 (0,5) niestosowanie się do zaleceń – 2 (1,0)</td> <td><b>PLC:</b> 14/104 (13,5) opis prawidłowy: AE – 5 (4,8) brak skuteczności leczenia – 1 (1,0) wycofanie zgody na udział w badaniu – 4 (3,8) niezgodność z protokołem – 2 (1,9) niestosowanie się do zaleceń – 1 (1,0) utrata z FU - 1 (1,0)</td> </tr> </table>	<b>LCM 400 mg/d:</b> 43/204 (21,1) opis prawidłowy: AE – 36 (17,6) brak skuteczności leczenia – 2 (1,0) wycofanie zgody na udział w badaniu – 2 (1,0) niezgodność z protokołem – 1 (0,5) niestosowanie się do zaleceń – 2 (1,0)	<b>PLC:</b> 14/104 (13,5) opis prawidłowy: AE – 5 (4,8) brak skuteczności leczenia – 1 (1,0) wycofanie zgody na udział w badaniu – 4 (3,8) niezgodność z protokołem – 2 (1,9) niestosowanie się do zaleceń – 1 (1,0) utrata z FU - 1 (1,0)
<b>LCM 400 mg/d:</b> 43/204 (21,1) opis prawidłowy: AE – 36 (17,6) brak skuteczności leczenia – 2 (1,0) wycofanie zgody na udział w badaniu – 2 (1,0) niezgodność z protokołem – 1 (0,5) niestosowanie się do zaleceń – 2 (1,0)	<b>PLC:</b> 14/104 (13,5) opis prawidłowy: AE – 5 (4,8) brak skuteczności leczenia – 1 (1,0) wycofanie zgody na udział w badaniu – 4 (3,8) niezgodność z protokołem – 2 (1,9) niestosowanie się do zaleceń – 1 (1,0) utrata z FU - 1 (1,0)		
<b>Metodyka implementacji danych utraconych</b>	LOCF ( <i>Last Observation Carried Forward</i> - ostatnia dostępna obserwacja)		
<b>Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa</b>	bd		
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	<i>Superiority</i>		
<b>Metoda analizy wyników</b>	<p><b>Skuteczność:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• mITT (wszyscy pacjenci, którzy przeszli randomizację, przyjęli <math>\geq 1</math> dawkę interwencji oraz mieli przeprowadzoną <math>\geq 1</math> ocenę skuteczności leczenia)</li> <li>• PP (wszyscy pacjenci, którzy mieli przeprowadzoną <math>\geq 1</math> ocenę skuteczności leczenia w 12-tygodniowym okresie utrzymania dawki, przy braku poważnych naruszeń założeń przyjętych w protokole badania)</li> </ul> <p><b>Bezpieczeństwo:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• mITT (wszyscy pacjenci którzy przeszli randomizację i przyjęli <math>\geq 1</math> dawkę interwencji)</li> </ul>		
<b>Lokalizacja badania</b>	Wieloośrodkowe (Stany Zjednoczone)		
<b>Sponsor badania</b>	Schwarz Biosciences Inc. UCB Group		

a) Wartości podano w odniesieniu do 201 pacjentów z populacji mITT

### D.1.3.3 HALÁSZ 2009

<b>Halász 2009 [14]</b>	
<b>Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie fazy III mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa LCM w porównaniu z PLC, w ramach terapii skojarzonej pacjentów z niekontrolowaną ogniskową padaczką, leczonych 1–3 LPP</b>	
<b>Najważniejsze kryteria włączenia</b>	
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Pacjenci w wieku 16–70 lat z ogniskowymi napadami padaczkowymi z lub bez wtórnego uogólnienia zgodnie z definicją ILAE (z 1981 r.);</li> <li>2. Wynik EEG oraz rezonansu magnetycznego i/lub tomografii komputerowej, który potwierdza diagnozę padaczki ogniskowej, bez uwidocznienia postępującej zmiany strukturalnej OUN, a także bez postępującej encefalopatii;</li> <li>3. Brak kontroli napadów padaczkowych mimo stosowania <math>\geq 2</math> LPP przez co najmniej dwa lata przed włączeniem do badania;</li> <li>4. Średnio <math>\geq 4</math> napady ogniskowe na 28 dni podczas 8 tyg. przed włączeniem do badania oraz podczas 8 tyg. <i>baseline</i> (czas bez napadów <math>\leq 21</math> dni);</li> <li>5. Terapia 1–3 LPP w stabilnej dawce, przez 4 tyg. przed włączeniem do badania oraz podczas 8 tyg. <i>baseline</i>, niezależnie od przeprowadzenia stymulacji nerwu błędnego.</li> </ol>	



## Halász 2009 [14]

## Najważniejsze kryteria wykluczenia

1. Kobiety w ciąży, w okresie karmienia piersią lub w wieku rozrodczym, przy braku stosowania uznanych metod antykoncepcyjnych;
2. Terapia LCM w ramach wcześniej prowadzonych prób klinicznych lub uczestnictwo w badaniach klinicznych innego leku w czasie 2 mies. poprzedzających badanie;
3. Nadużywanie alkoholu lub substancji psychoaktywnych w historii choroby pacjenta;
4. Stwierdzenie choroby lub stanu psychicznego, który mógłby stanowić zagrożenie dla zdrowia pacjenta lub wpływać na niezdolność pacjenta do uczestnictwa w badaniu;
5. Wyniki prób wątrobowych  $\geq$  dwukrotnie przewyższające górną granicę normy;
6. Klirens kreatyniny  $<50$  ml/min;
7. Ciśnienie rozkurczowe krwi  $<50$  mmHg lub  $>105$  mmHg, tętno  $<50$  uderzeń/min. lub  $>110$  uderzeń/min. mierzone po 3 min. w pozycji siedzącej. Tętno w badaniu EKG  $<50$  uderzeń/min. lub  $>110$  uderzeń/min.;
8. Potwierdzona w badaniu EKG istotna klinicznie nieprawidłowość;
9. Poważna reakcja anafilaktyczna w historii choroby pacjenta lub dyskracje krwi;
10. Napady inne niż padaczkowe, w tym napady psychogenne;
11. Napady padaczkowe w klasterach (np. w czasie  $\leq 30$  min częstotliwość napadów tak wysoka, iż nie sposób odróżnić momentu rozpoczęcia i zakończenia kolejnych napadów padaczkowych), podczas 8 tyg. przed badaniem lub w trakcie *baseline*;
12. Napady padaczkowe pierwotnie uogólnione w przeszłości;
13. Stan padaczkowy w czasie ostatnich 12 mies. przed wizytą skriningową;
14. Pacjenci leczeni felbamatem lub wigabatryną w czasie ostatnich 6 mies. przed badaniem lub w trakcie badania;
15. Inne istotne klinicznie stany chorobowe lub przewlekła terapia lekami innymi niż LPP, które mogą wpływać na absorpcję, dystrybucję, metabolizm lub wydalanie LCM;
16. Regularne przyjmowanie leków, które wywierają wpływ na OUN takich jak neuroleptyki, inhibitory monoaminooksydazy lub barbiturany (z wyłączeniem przypadków, w których leki te podawane były w ramach terapii skojarzonej objawów padaczkowych) lub przyjmowanie narkotycznych leków przeciwbólowych w czasie 4 tyg. przed włączeniem do badania.

## Oceniane punkty końcowe

## I-rzędowy PK:

- Zmiana względem *baseline* częstości napadów padaczkowych na 28 dni w okresie utrzymania dawki;
- Wskaźnik odpowiedzi, definiowany jako odsetek pacjentów, u których nastąpiło  $\geq 50\%$  zmniejszenie częstości ogniskowych napadów padaczkowych względem *baseline* w okresie utrzymania dawki;

## II-rzędowe PK:

- Procentowa zmiana względem *baseline* częstości napadów padaczkowych na 28 dni w okresie utrzymania dawki;
- Liczba oraz odsetek pacjentów, u których nie wystąpił żaden napad padaczkowy w 12-tygodniowym okresie utrzymania dawki, u pacjentów, którzy rozpoczęli ten okres leczenia;
- Odsetek dni bez napadów padaczkowych w 12-tygodniowym okresie utrzymania dawki, u pacjentów, którzy rozpoczęli ten okres leczenia;
- Profil bezpieczeństwa;
- Farmakokinetyka.

## Charakterystyka populacji

Cecha populacji	LCM 200 mg/d	LCM 400 mg/d	PLC	
Liczba pacjentów	163	159	163	
Wiek [lata], średnia (SD)	36,9 (11,7)	37,9 (13,0)	38,5 (10,9)	
Odsetek mężczyzn [%]	55,2	43,4	55,8	
BMI [kg/m <sup>2</sup> ], średnia (SD)	25,2 (4,8)	25,3 (5,1)	25,9 (5,0)	
Czas od diagnozy [lata], średnia (SD)	22,9 (12,3)	22,8 (13,2)	21,1 (12,2)	
Wyjściowa częstość napadów na 28 dni, mediana (zakres)	11,5 (bd) <sup>a</sup>	10,3 (bd) <sup>a</sup>	9,9 (bd) <sup>a</sup>	
	<b>Ogniskowe ogółem</b>			
	163 (100,0)	159 (100,0)	163 (100,0)	
Typ napadów padaczkowych, n (%) <sup>b</sup>	• z zachowaną przytomnością	67 (41,1)	58 (36,5)	61 (37,4)
	• z zaburzoną przytomnością	142 (87,1)	146 (91,8)	138 (84,7)
	• z ewolucją do	125 (76,7)	127 (79,9)	130 (79,8)

Halász 2009 [14]				
	dwustronnych toniczno-klonicznych (wtórnie uogólnione)			
	<b>Uogólnione</b>	bd	bd	bd
	<b>Gorączkowe</b>	bd	bd	bd
	<b>Napady w klasterach</b>	bd	bd	bd
	<b>Niesklasyfikowane</b>	bd	bd	bd
<b>Liczba aktualnie przyjmowanych LPP, n (%)</b>	1	17 (10,6) <sup>a</sup>	25 (15,8) <sup>a</sup>	21 (13,2) <sup>a</sup>
	2	77 (48,1) <sup>a</sup>	79 (50,0) <sup>a</sup>	82 (51,6) <sup>a</sup>
	≥3	66 (41,3) <sup>a</sup>	54 (34,2) <sup>a</sup>	56 (35,2) <sup>a</sup>
<b>Liczba przyjmowanych LPP w historii leczenia, n (%)</b>	1–3	46 (28,8) <sup>a</sup>	47 (29,7) <sup>a</sup>	49 (30,8) <sup>a</sup>
	4–6	54 (33,8) <sup>a</sup>	49 (31,0) <sup>a</sup>	53 (33,3) <sup>a</sup>
	≥7	56 (35,0) <sup>a</sup>	62 (39,2) <sup>a</sup>	56 (35,2) <sup>a</sup>
<b>Najczęściej przyjmowane LPP, n (%)</b>	LEV		96 (19,8)	
	LTG		148 (30,5)	
	CBZ		232 (47,8)	
	LCM	nd	nd	nd
	TPM		137 (28,2)	
	OXC	bd	bd	bd
	CLB	bd	bd	bd
	VPA		159 (32,8)	
	PHT	bd	bd	bd
	ZNS	bd	bd	bd

## Interwencja i komparator

Układ badania	Równoległy w stosunku 1:1:1	
<b>Schemat leczenia</b>	<p><b>Badanie składało się z 4 okresów:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>baseline</i> – 8 tyg.</li> <li>• dostosowanie dawki – 4 tyg.</li> <li>• utrzymanie dawki – 12 tyg.</li> <li>• wycofanie dawki lub włączenie do badania długoterminowego (przejście na LCM 200 mg/d)</li> </ul> <p>Wszyscy pacjenci przeszli prospektywną obserwację przez 8 tyg. w ramach okresu <i>baseline</i>. Następnie byli zrandomizowani do jednej z 3 grup: LCM 200, 400 mg/d lub PLC:</p>	
	<p><b>LCM 200 mg/d (100 mg BID):</b> W fazie dostosowania dawki przez pierwsze 2 tyg. PLC, następnie rozpoczęcie leczenia LCM 100 mg/d, po tyg. zwiększenie dawki do 200 mg/d.</p>	<p><b>LCM 400 mg/d (200 mg BID):</b> W fazie dostosowania dawki rozpoczęcie leczenia LCM 100 mg/d, zwiększanie dawki LCM w odstępach cotygodniowych o 100 mg/d do osiągnięcia docelowej dawki 400 mg/d.</p>
	<p>Dopuszczono możliwość jednokrotnej redukcji dawki o 100 mg/d i utrzymania interwencji w zredukowanej dawce do końca OI. Po okresie dostosowania dawki następował 12-tygodniowy okres utrzymania</p>	

Halász 2009 [14]				
	<p>dawki docelowej.</p> <p><b>LPP:</b> pacjenci przyjmowali dopuszczone LPP w stałej dawce przez 4 tyg. przed okresem baseline oraz w jego trakcie.</p> <p>Po zakończeniu fazy utrzymania dawki pacjenci mieli możliwość przejścia do otwartego badania długoterminowego, w którym otrzymywali LCM 200 mg/d lub lek był wycofywany stopniowo w ciągu 2 tyg.</p>			
<b>Kointerwencje</b>	bd na temat leków przyjmowanych przez pacjenta innych niż LPP			
<b>Okres interwencji/obserwacji [tyg.]</b>	OI: 16 (faza dostosowania dawki 4 tyg. + faza utrzymania dawki 12 tyg.)			
Metodyka				
<b>Typ i podtyp badania wg AOTMI<sup>T</sup></b>	IIA			
<b>Randomizacja</b>	TAK, schemat generowany komputerowo			
<b>Ukrycie kodu alokacji</b>	TAK, centralna, przy użyciu systemu IVRS/IWRS			
<b>Zaslepienie</b>	TAK, podwójne			
<b>Utrata z badania, n/N (%)</b>	<table> <tbody> <tr> <td><b>LCM 200 mg/d:</b> Utrata z badania: 27/163 (16,6) opis prawidłowy: AE – 10 (6,1) brak skuteczności leczenia – 2 (1,2) wycofanie zgody na udział w badaniu – 8 (4,9) niezgodność z protokołem – 2 (1,2) niestosowanie się do zaleceń – 2 (1,2) utrata z FU – 1 (0,6) inne – 2 (1,2)</td> <td><b>LCM 400 mg/d:</b> Utrata z badania: 37/159 (23,3) opis prawidłowy: AE – 25 (15,7) wycofanie zgody na udział w badaniu – 5 (3,1) niezgodność z protokołem – 2 (1,3) niestosowanie się do zaleceń – 3 (1,9) inne – 2 (1,3)</td> <td><b>PLC:</b> Utrata z badania: 22/163 (13,5)<sup>c</sup> opis prawidłowy: AE – 9 (bd) brak skuteczności leczenia – 3 (bd) wycofanie zgody na udział w badaniu – 5 (bd) niezgodność z protokołem – 1 (bd) niestosowanie się do zaleceń – 2 (bd) utrata z FU – 3 (bd) inne – 2 (bd)</td> </tr> </tbody> </table>	<b>LCM 200 mg/d:</b> Utrata z badania: 27/163 (16,6) opis prawidłowy: AE – 10 (6,1) brak skuteczności leczenia – 2 (1,2) wycofanie zgody na udział w badaniu – 8 (4,9) niezgodność z protokołem – 2 (1,2) niestosowanie się do zaleceń – 2 (1,2) utrata z FU – 1 (0,6) inne – 2 (1,2)	<b>LCM 400 mg/d:</b> Utrata z badania: 37/159 (23,3) opis prawidłowy: AE – 25 (15,7) wycofanie zgody na udział w badaniu – 5 (3,1) niezgodność z protokołem – 2 (1,3) niestosowanie się do zaleceń – 3 (1,9) inne – 2 (1,3)	<b>PLC:</b> Utrata z badania: 22/163 (13,5) <sup>c</sup> opis prawidłowy: AE – 9 (bd) brak skuteczności leczenia – 3 (bd) wycofanie zgody na udział w badaniu – 5 (bd) niezgodność z protokołem – 1 (bd) niestosowanie się do zaleceń – 2 (bd) utrata z FU – 3 (bd) inne – 2 (bd)
<b>LCM 200 mg/d:</b> Utrata z badania: 27/163 (16,6) opis prawidłowy: AE – 10 (6,1) brak skuteczności leczenia – 2 (1,2) wycofanie zgody na udział w badaniu – 8 (4,9) niezgodność z protokołem – 2 (1,2) niestosowanie się do zaleceń – 2 (1,2) utrata z FU – 1 (0,6) inne – 2 (1,2)	<b>LCM 400 mg/d:</b> Utrata z badania: 37/159 (23,3) opis prawidłowy: AE – 25 (15,7) wycofanie zgody na udział w badaniu – 5 (3,1) niezgodność z protokołem – 2 (1,3) niestosowanie się do zaleceń – 3 (1,9) inne – 2 (1,3)	<b>PLC:</b> Utrata z badania: 22/163 (13,5) <sup>c</sup> opis prawidłowy: AE – 9 (bd) brak skuteczności leczenia – 3 (bd) wycofanie zgody na udział w badaniu – 5 (bd) niezgodność z protokołem – 1 (bd) niestosowanie się do zaleceń – 2 (bd) utrata z FU – 3 (bd) inne – 2 (bd)		
<b>Metodyka implementacji danych utraconych</b>	LOCF ( <i>Last Observation Carried Forward</i> - ostatnia dostępna obserwacja) W fazie utrzymania dawki uwzględniono wszystkie dostępne dane dla tej fazy leczenia, również w odniesieniu do pacjentów którzy przegrali leczenie w tej fazie.			
<b>Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa</b>	bd			
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	<i>Superiority</i>			
<b>Metoda analizy wyników</b>	<p><b>Skuteczność:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• mITT (wszyscy pacjenci, którzy przeszli randomizację, przyjęli <math>\geq 1</math> dawkę interwencji oraz mieli przeprowadzoną <math>\geq 1</math> ocenę skuteczności leczenia)</li> <li>• PP (wszyscy pacjenci, którzy mieli przeprowadzoną <math>\geq 1</math> ocenę skuteczności leczenia w 12-tygodniowym okresie utrzymania dawki, przy braku poważnych naruszeń założeń przyjętych w protokole badania)</li> </ul> <p><b>Bezpieczeństwo:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• mITT (wszyscy pacjenci którzy przeszli randomizację i przyjęli <math>\geq 1</math> dawkę interwencji)</li> </ul>			
<b>Lokalizacja badania</b>	Wieloośrodkowe (Australia, Chorwacja, Czechy, Finlandia, Francja, Niemcy, Węgry, Litwa, Polska, Rosja, Hiszpania, Szwecja, Wielka Brytania)			
<b>Sponsor badania</b>	UCB Pharma			

a) Dane przedstawiono dla populacji mITT: 160 pacjentów przyjmujących LCM w dawce 200 mg/d, 158 pacjentów przyjmujących LCM w dawce 400 mg/d oraz 159 pacjentów otrzymujących PLC; b) W badaniu zastosowano wcześniej obowiązującą klasyfikację napadów padaczkowych c) U jednego pacjenta mogła wystąpić  $>1$  przyczyna utraty z badania.

## D.1.3.4 HONG 2016

## Hong 2016 [15, 16]

Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie fazy III mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa LCM w porównaniu z PLC, w ramach terapii skojarzonej pacjentów z niekontrolowaną ogniskową padaczką, leczonych 1–3 LPP

## Najważniejsze kryteria włączenia

1. Pacjenci w wieku 16–70 lat z ogniskowymi napadami padaczkowymi z lub bez wtórnego uogólnienia. Padaczka zdiagnozowana zgodnie z definicją ILAE (z 1981 r.);
2. Terapia 1–3 LPP w stabilnej dawce, przez  $\geq 4$  tyg. przed włączeniem do badania oraz podczas 8 tyg. *baseline*, niezależnie od przeprowadzenia stymulacji nerwu błędnego;
3. Wynik EEG oraz rezonansu magnetycznego i/lub tomografii komputerowej, który potwierdza diagnozę padaczki ogniskowej;
4. Brak kontroli napadów padaczkowych mimo stosowania  $\geq 2$  LPP przez co najmniej dwa lata przed włączeniem do badania oraz  $\geq 4$  napady ogniskowe z objawami motorycznymi na 28 dni w 8-tygodniowym okresie *baseline* (czas bez napadów  $\leq 21$  dni).

## Najważniejsze kryteria wykluczenia

1. Uczestnictwo w badaniach klinicznych innego niezarejestrowanego leku lub terapia LCM w czasie 8 tyg. poprzedzających badanie;
2. Próba samobójcza w przeszłości, bądź myśli samobójcze w czasie 6 mies. przed wizytą skryningową;
3. Nieprawidłowe wyniki prób wątrobowych (bilirubina całkowita  $\geq 2$  x powyżej normy, fosfataza zasadowa  $\geq 3$  x powyżej normy podczas pierwszej wizyty w okresie *baseline*);
4. Ciężkie zaburzenie czynności nerek (klirens kreatyniny  $< 30$  ml/min);
5. Zaburzenie funkcji serca, zaburzona funkcja kanałów sodowych;
6. Napady inne niż padaczkowe, napady padaczkowe pierwotnie uogólnione w przeszłości, napady padaczkowe w klasterach lub stan padaczkowy w okresie ostatnich 12 mies. przed wizytą skryningową;
7. Zabieg chirurgiczny wykonany celem leczenia padaczki w czasie 2 lat przed włączeniem do badania;
8. Pacjenci leczeni felbamatem lub wiganatryną w okresie ostatnich 6 mies. przed lub w trakcie badania;
9. Stosowanie diety ketogennej w czasie 4 tyg. przed *baseline*.

## Oceniane punkty końcowe

## I-rzędowy PK:

- Zmiana względem *baseline* częstości napadów padaczkowych na 28 dni w 12-tygodniowym okresie utrzymania dawki;

## II-rzędowe PK:

- Wskaźnik odpowiedzi, definiowany jako odsetek pacjentów, u których nastąpiło  $\geq 50\%$  zmniejszenie częstości ogniskowych napadów padaczkowych na 28 dni względem *baseline* w 12-tygodniowym okresie utrzymania dawki;
- Procentowa zmiana względem *baseline* częstości napadów padaczkowych na 28 dni w 12-tygodniowym okresie utrzymania dawki oraz w całym okresie leczenia (dostosowywanie dawki 4 tyg. oraz utrzymanie dawki 12 tyg.);
- Profil bezpieczeństwa;
- Farmakokinetyka.

## Charakterystyka populacji

Cecha populacji	LCM 200 mg/d	LCM 400 mg/d	PLC
Liczba pacjentów	183	180	184
Wiek [lata], średnia (SD)	33,2 (12,2)	32,3 (11,9)	31,8 (12,0)
Odsetek mężczyzn [%]	51,4	57,8	55,4
BMI [kg/m <sup>2</sup> ], średnia (SD)	22,4 (3,8)	22,3 (3,9)	23,3 (4,8)
Czas od diagnozy [lata], średnia (SD)	18,3 (10,9) <sup>a</sup>	17,9 (11,7) <sup>a</sup>	16,8 (11,5) <sup>a</sup>
Wyjściowa częstość napadów na 28 dni, mediana (zakres)	11,0 (3,7–1118,0)	10,0 (2,6–221,0)	10,5 (3,6–707,6)
<b>Ogniskowe ogółem</b>	183 (100,0)	180 (100,0)	184 (100,0)
<b>Typ napadów padaczkowych, n (%)<sup>b</sup></b>			
• z zachowaną przytomnością	64 (35,2)	61 (34,1)	60 (32,8)
• z zaburzoną przytomnością	123 (67,6)	123 (68,7)	121 (66,1)
• początek z zachowaną	46 (25,3)	50 (27,9)	62 (33,9)

Hong 2016 [15, 16]				
	przytomnością, a następnie napady ogniskowe z zaburzoną przytomnością			
	• z ewolucją do dwustronnych toniczno-klonicznych (wtórnie uogólnione)	114 (62,6)	107 (59,8)	129 (70,5)
	<b>Uogólnione</b>	bd	bd	bd
	<b>Gorączkowe</b>	bd	bd	bd
	<b>Napady w klasterach</b>	bd	bd	bd
	<b>Niesklasyfikowane</b>	bd	bd	bd
Liczba aktualnie przyjmowanych LPP, n (%)	1	45 (24,7)	35 (19,6)	41 (22,4)
	2	79 (43,4)	81 (45,3)	71 (38,8)
	≥3	58 (31,9)	63 (35,2)	71 (38,8)
Liczba przyjmowanych LPP w historii leczenia, n (%)	0	14 (7,7)	15 (8,4)	11 (6,0)
	1	30 (16,5)	34 (19,0)	25 (13,7)
	2	39 (21,4)	39 (21,8)	41 (22,4)
	3	37 (20,3)	31 (17,3)	36 (19,7)
	≥4	62 (34,1)	60 (33,5)	70 (38,3)
Rodzaj przyjmowanych LPP, n (%) (≥15% pacjentów)	LEV	38 (20,9)	54 (30,2)	38 (20,8)
	LTG	33 (18,1)	43 (24,0)	42 (23,0)
	CBZ	91 (50,0)	82 (45,8)	86 (47,0)
	LCM	nd	nd	nd
	TPM	26 (14,3)	24 (13,4)	33 (18,0)
	OXC	30 (16,5)	25 (14,0)	31 (16,9)
	CLB	bd	bd	bd
	VPA	82 (45,1)	83 (46,4)	82 (44,8)
	PHT	bd	bd	bd
ZNS	bd	bd	bd	
Interwencja i komparator				
Układ badania	Równoległy w stosunku 1:1:1			
Schemat leczenia	<b>Badanie składało się z 4 okresów:</b>			
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>baseline</i> – 8 tyg.</li> <li>• dostosowanie dawki – 4 tyg.</li> <li>• utrzymanie dawki – 12 tyg.</li> <li>• wycofanie dawki (3 tyg.) lub włączenie do badania długoterminowego (2 tyg.) (przejście na LCM 200 mg/d)</li> </ul>			
Wszyscy pacjenci przeszli prospektywną obserwację przez 8 tyg. w ramach okresu <i>baseline</i> . Następnie byli zrandomizowani do jednej z 3 grup: LCM 200, 400 mg/d lub PLC:				
<b>LCM 200 mg/d (100 mg BID):</b>		<b>LCM 400 mg/d (200 mg BID):</b>		
W fazie dostosowania pacjenci rozpoczynali leczenie LCM		W fazie dostosowania dawki rozpoczęcie leczenia LCM 100 mg/d, zwiększanie		

<b>Hong 2016 [15, 16]</b>				
	100 mg/d, następnie, po 1 tyg., dawka LCM była zwiększona do docelowej dawki 200 mg/d. dawki LCM w odstępach cotygodniowych o 100 mg/d do osiągnięcia docelowej dawki 400 mg/d			
	We wszystkich grupach dopuszczono możliwość jednokrotnego zmniejszenia dawki o 100 mg/d na koniec okresu dostosowywania dawki. Po okresie dostosowania dawki następował 12-tygodniowy okres utrzymania dawki docelowej.  <b>LPP:</b> pacjenci przyjmowali dopuszczone LPP w stałej dawce przez 4 tyg. przed okresem baseline oraz w jego trakcie.  Po zakończeniu fazy utrzymania dawki pacjenci mieli możliwość przejścia do otwartego badania długoterminowego, w którym otrzymywali LCM 200 mg/d lub lek był wycofywany stopniowo w ciągu 3 tyg.			
<b>Kointerwencje</b>	bd na temat innych niż LPP, leków przyjmowanych przez pacjenta			
<b>Okres interwencji/obserwacji [tyg.]</b>	Ol: 16 (faza dostosowania dawki 4 tyg. + faza utrzymania dawki 12 tyg.)			
<b>Metodyka</b>				
<b>Typ i podtyp badania wg AOTMiT</b>	IIA			
<b>Randomizacja</b>	TAK			
<b>Ukrycie kodu alokacji</b>	TAK, centralna, przy użyciu systemu IVRS/IWRS			
<b>Zaślepienie</b>	TAK, podwójne			
<b>Utrata z badania, n/N (%)</b>	<table border="0"> <tr> <td style="vertical-align: top;"><b>LCM 200 mg/d:</b> 12/183 (6,6) opis prawidłowy: AE – 8 (4,4) brak skuteczności leczenia – 1 (0,5) niezgodność z protokołem – 2 (1,1) wycofanie zgody na udział w badaniu – 1 (0,5)</td> <td style="vertical-align: top;"><b>LCM 400 mg/d:</b> 32/181 (17,7) opis prawidłowy: AE – 28 (15,5) brak skuteczności leczenia – 1 (0,6) utrata z FU – 1 (0,6) wycofanie zgody na udział w badaniu – 2 (1,1)</td> <td style="vertical-align: top;"><b>PLC:</b> 18/184 (9,8) opis prawidłowy: AE – 14 (7,6) niezgodność z protokołem – 2 (1,1) utrata z FU – 2 (1,1)</td> </tr> </table>	<b>LCM 200 mg/d:</b> 12/183 (6,6) opis prawidłowy: AE – 8 (4,4) brak skuteczności leczenia – 1 (0,5) niezgodność z protokołem – 2 (1,1) wycofanie zgody na udział w badaniu – 1 (0,5)	<b>LCM 400 mg/d:</b> 32/181 (17,7) opis prawidłowy: AE – 28 (15,5) brak skuteczności leczenia – 1 (0,6) utrata z FU – 1 (0,6) wycofanie zgody na udział w badaniu – 2 (1,1)	<b>PLC:</b> 18/184 (9,8) opis prawidłowy: AE – 14 (7,6) niezgodność z protokołem – 2 (1,1) utrata z FU – 2 (1,1)
<b>LCM 200 mg/d:</b> 12/183 (6,6) opis prawidłowy: AE – 8 (4,4) brak skuteczności leczenia – 1 (0,5) niezgodność z protokołem – 2 (1,1) wycofanie zgody na udział w badaniu – 1 (0,5)	<b>LCM 400 mg/d:</b> 32/181 (17,7) opis prawidłowy: AE – 28 (15,5) brak skuteczności leczenia – 1 (0,6) utrata z FU – 1 (0,6) wycofanie zgody na udział w badaniu – 2 (1,1)	<b>PLC:</b> 18/184 (9,8) opis prawidłowy: AE – 14 (7,6) niezgodność z protokołem – 2 (1,1) utrata z FU – 2 (1,1)		
<b>Metodyka implementacji danych utraconych</b>	LOCF ( <i>Last Observation Carried Forward</i> - ostatnia dostępna obserwacja)			
<b>Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa</b>	MedDRA 16.1			
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	Superiority			
<b>Metoda analizy wyników</b>	<p><b>Skuteczność:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• mITT (wszyscy pacjenci, którzy przeszli randomizację, przyjęli <math>\geq 1</math> dawkę interwencji oraz mieli <math>\geq 1</math> ocenę skuteczności po zakończonym okresie <i>baseline</i>)</li> </ul> <p><b>Bezpieczeństwo:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• mITT (wszyscy pacjenci, którzy przeszli randomizację i przyjęli <math>\geq 1</math> dawkę interwencji)</li> </ul> <p><b>Farmakokinetyka:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PP (wszyscy pacjenci, którzy przeszli randomizację, przyjęli <math>\geq 1</math> dawkę interwencji oraz mieli <math>\geq 1</math> ocenę skuteczności po zakończonym okresie <i>baseline</i> oraz mieli <math>\geq 1</math> ważny wyn k do oceny stężenia LCM w osoczu przy braku odstępstw od protokołu badania)</li> </ul>			
<b>Lokalizacja badania</b>	Wieloośrodkowe (Chiny i Japonia)			
<b>Sponsor badania</b>	UCB Pharma			

a) Czas od diagnozy podano dla 182 pacjentów z grupy przyjmującej LCM 200 mg/d, 179 pacjentów przyjmujących LCM 400 mg/d oraz 183 pacjentów z grupy PLC; b) W badaniu zastosowano wcześniej obowiązującą klasyfikację napadów padaczkowych.

## D.1.4. Badania dla VGB

### D.1.4.1 DEAN 1999

Dean 1999 [18]		
<p><b>Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa VGB w porównaniu z PLC, w ramach terapii skojarzonej pacjentów z niedostatecznie kontrolowaną padaczką z napadami ogniskowymi z zaburzoną przytomnością, leczonych 1–2 LPP</b></p>		
<p><b>Najważniejsze kryteria włączenia</b></p>		
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Pacjenci w wieku 18–60 lat z udokumentowanymi ogniskowymi napadami padaczkowymi z zaburzoną przytomnością z lub bez wtórnego uogólnienia;</li> <li>2. Terapia 1–2 LPP;</li> <li>3. Wystąpienie <math>\geq 6</math> napadów ogniskowych (czas bez napadów <math>\leq 28</math> dni) w 8-tygodniowym okresie poprzedzającym rozpoczęcie leczenia;</li> <li>4. Wcześniejsze próby terapii fenytoiną lub karbamazepiną;</li> <li>5. Wynik EEG, który potwierdza diagnozę padaczki ogniskowej;</li> <li>6. Wyrażenie pisemnej, świadomej zgody na udział w badaniu.</li> </ol>		
<p><b>Najważniejsze kryteria wykluczenia</b></p>		
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Możliwe do wyleczenia przyczyny wystąpienia napadów padaczkowych, takie jak przyczyny metaboliczne, nowotworowe lub aktywne infekcje;</li> <li>2. Wystąpienie <math>&gt; 1</math> stanu padaczkowego w czasie 6 mies. poprzedzających badanie;</li> <li>3. Postępująca choroba neurologiczna, m.in. stwardnienie rozsiane, guz mózgu;</li> <li>4. Leczenie chirurgiczne napadów padaczkowych w okresie 6 mies. lub guza mózgu w okresie 12 mies. poprzedzających badanie;</li> <li>5. Nadużywanie alkoholu, substancji psychoaktywnych, poważna depresja lub inne zaburzenia psychiatryczne;</li> <li>6. Klinicznie istotne zaburzenia funkcji wątroby, nerek, hematologiczne, endokrynologiczne lub żołądkowo-jelitowe;</li> <li>7. Iloraz inteligencji <math>&lt; 65</math> w skali WAIS-R (ang. <i>Wechsler Adult Intelligence Scale Revised</i>).</li> </ol>		
<p><b>Oceniane punkty końcowe</b></p>		
<p><b>I-rzędowy PK:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zmiana względem <i>baseline</i> mediany częstości napadów padaczkowych z zaburzoną przytomnością oraz wtórnie uogólnionych napadów padaczkowych na 28 dni (porównano wartości z 8 ostatnich tyg. fazy utrzymania dawki, do 8-tygodni <i>baseline</i>);</li> </ul>		
<p><b>II-rzędowe PK:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wskaźnik odpowiedzi, definiowany jako odsetek pacjentów, u których nastąpiło <math>\geq 50\%</math> zmniejszenie częstości napadów z zaburzoną przytomnością oraz napadów wtórnie uogólnionych;</li> <li>• Częstość ogniskowych napadów padaczkowych z zaburzoną przytomnością na 28 dni;</li> <li>• Częstość wtórnie uogólnionych napadów padaczkowych na 28 dni;</li> <li>• Częstość ogniskowych napadów padaczkowych z zachowaną przytomnością na 28 dni;</li> <li>• Liczba dni bez napadów padaczkowych;</li> <li>• Skuteczność terapii w ocenie lekarza;</li> <li>• Ogólna ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii;</li> <li>• Profil bezpieczeństwa.</li> </ul>		
<p><b>Charakterystyka populacji</b></p>		
<b>Cecha populacji</b>	<b>VGB 3 g/d</b>	<b>PLC</b>
Liczba pacjentów	43	45
Wiek [lata], średnia (SD)	34 (9)	35 (11)
Odsetek mężczyzn [%]	55,8	37,7
BMI [kg/m <sup>2</sup> ], średnia (SD)	bd	bd
Czas od diagnozy [lata], średnia (SD)	20 (9)	22 (11)
Wyjściowa częstość napadów na 28 dni, mediana (zakres)	8 (1–228)	9 (3–71)
Typ napadów		
Ogniskowe ogółem	43 (100)	45 (100)

Dean 1999 [18]			
padaczkowych, n (%) <sup>a</sup>	• z zachowaną przytomnością	bd	bd
	• z zaburzoną przytomnością	43 (100)	45 (100)
	• z ewolucją do dwustronnych toniczno-klonicznych (włącznie uogólnione)	bd	bd
	<b>Uogólnione</b>	bd	bd
	<b>Gorączkowe</b>	bd	bd
	<b>Napady w klasterach</b>	bd	bd
	<b>Niesklasyfikowane</b>	bd	bd
Liczba aktualnie przyjmowanych LPP, n (%)	1	23 (53,5)	19 (42,2)
	2	20 (46,5)	26 (57,8)
	3	0 (0)	0 (0)
	0	0 (0)	0 (0)
Liczba przyjmowanych LPP w historii leczenia, n (%)	1	bd	bd
	2	bd	bd
	3	bd	bd
	≥4	bd	bd
Rodzaj przyjmowanych LPP, n (%)	LEV	bd	bd
	LTG	bd	bd
	CBZ	32 (74,4)	31 (68,9)
	LCM	bd	bd
	TPM	bd	bd
	OXC	bd	bd
	CLB	bd	bd
	VPA	9 (20,9)	7 (15,6)
	PHT	12 (27,9)	15 (33,3)
	ZNS	bd	bd
	BRT	3 (7,0)	10 (22,2)
	BZD	5 (11,6)	3 (6,7)
	Inne	2 (4,7)	5 (11,1)
<b>Interwencja i komparator</b>			
<b>Układ badania</b>	Równoległy, w stosunku 1:1:1:1		
<b>Schemat leczenia</b>	<p><b>Badanie składało się z 3 okresów:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>baseline</i> – 12 tyg.</li> <li>• dostosowanie dawki – 6 tyg.</li> <li>• utrzymanie dawki – 12 tyg.</li> </ul> <p><b>Przez pierwsze 4 tyg. w ramach okresu <i>baseline</i>, pacjenci zostali przeszkoleni w zakresie zapisu napadów padaczkowych w indywidualnych</b></p>		



<b>Dean 1999 [18]</b>	
	<p>kartach. Przez kolejne 8 tyg. określano typ i częstość występowania napadów padaczkowych. Następnie pacjenci zostali zrandomizowani do jednej z 4 grup: VGB 1 g/d, VGB 3 g/d, VGB 6 g/d lub PLC.</p> <p>Podczas fazy dostosowania oraz fazy utrzymania dawki pacjenci otrzymywali 6 tabletek BID. VGB podawano w tabletkach po 0,5 g/d. Początkowa dawka VGB wynosiła 1 g/d i była zwiększana o 0,5 g/d każdego tygodnia w dniach pierwszym i piątym, aż do osiągnięcia dawki docelowej.</p> <p>Po zakończeniu fazy utrzymania dawki, pacjenci kontynuowali leczenie, przez rok w ramach badania długoterminowego lub stopniowo wycofywano lek (dawkę zmniejszano o 1 g tygodniowo).</p> <p><i>W niniejszej analizie nie uwzględniano wyników z ramion VGB 1 i 6 g/d, gdyż nie spełniały one kryteriów włączenia do przeglądu systematycznego (dawka inna niż zalecana w ChPL).</i></p>
<b>Kointerwencje</b>	bd na temat innych niż LPP, leków przyjmowanych przez pacjenta
<b>Okres interwencji/obserwacji [tyg.]</b>	OI: 18 (faza dostosowania dawki 6 tyg. + faza utrzymania dawki 12 tyg.)
<b>Metodyka</b>	
<b>Typ i podtyp badania wg AOTMiT</b>	IIA
<b>Randomizacja</b>	TAK, nie podano informacji o sposobie przydziału do grup
<b>Ukrycie kodu alokacji</b>	bd
<b>Zaślepienie</b>	TAK, podwójne
<b>Utrata z badania, n/N (%)</b>	Przerwanie leczenia: 25/174 (14,4) główna przyczyna: AE – 17 (9,8), nie podano przyczyn utraty z podziałem na poszczególne grupy
<b>Metodyka implementacji danych utraconych</b>	bd
<b>Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa</b>	bd
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	<i>Superiority</i>
<b>Metoda analizy wyników</b>	<b>Skuteczność i bezpieczeństwo:</b> mITT (wszyscy pacjenci, którzy przeszli randomizację i przyjęli $\geq 1$ dawkę interwencji)
<b>Lokalizacja badania</b>	Wieloośrodkowe (Stany Zjednoczone)
<b>Sponsor badania</b>	Badanie sfinansowano z grantu <i>Hoechst Marion Roussel</i> (ówczesnego producenta VGB)

a) W badaniu zastosowano wcześniej obowiązującą klasyfikację napadów padaczkowych.

#### D.1.4.2 FRENCH 1996

<b>French 1996 [19]</b>	
<b>Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa VGB w porównaniu z PLC, w ramach terapii skojarzonej w leczeniu pacjentów z niedostatecznie kontrolowaną padaczką z napadami ogniskowymi z zaburzeniami przytomności, leczonych 1–2 LPP</b>	
<b>Najważniejsze kryteria włączenia</b>	
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Pacjenci w wieku 18–60 lat z ogniskowymi napadami padaczkowymi, z zaburzoną przytomnością, niezależnie od występującego lub nie, wtórnego uogólnienia napadów;</li> <li>2. Wystąpienie <math>\geq 6</math> ogniskowych napadów padaczkowych z zaburzoną przytomnością w ciągu ostatnich 8 tyg. 12-tygodniowego okresu skringingu (czas bez napadów <math>\leq 28</math> dni);</li> <li>3. Terapia 1–2 LPP;</li> <li>4. Wcześniejsze próby terapii fenytoiną lub karbamazepiną;</li> </ol>	

**French 1996 [19]**

5. Przeprowadzone badanie MRI w wywiadzie i wynik EEG potwierdzający diagnozę padaczki ogniskowej;
6. Wyrażenie pisemnej, świadomej zgody na udział w badaniu.

**Najważniejsze kryteria wykluczenia**

1. Możliwe do wyleczenia przyczyny wystąpienia napadów padaczkowych, takie jak przyczyny metaboliczne, nowotworowe lub trwające infekcje;
2. Postępująca choroba neurologiczna;
3. Wystąpienie >1 stanu padaczkowego w czasie 6 mies. poprzedzających badanie;
4. Nadużywanie alkoholu, substancji psychoaktywnych lub niezdolność do prowadzenia zapisu przebytych napadów padaczkowych w indywidualnej karcie;
5. Inne towarzyszące choroby ogólnoustrojowe, które przyczyniają się do zwiększonego ryzyka, w przypadku udziału pacjenta w badaniu lub podważają cel badania;
6. Leczenie chirurgiczne napadów padaczkowych w okresie 6 mies. lub guza mózgu w okresie 12 mies. poprzedzających badanie;
7. Radioterapia mózgu, poważna depresja lub inne zaburzenia psychiatryczne;
8. Kobiety w ciąży, w okresie karmienia piersią lub w wieku rozrodczym, przy braku stosowania uznanych metod antykoncepcyjnych;
9. Przyjmowanie innych leków w ramach badania klinicznego;
10. Iloraz inteligencji <65 w skali WAIS-R (ang. *Wechsler Adult Intelligence Scale Revised*).

**Oceniane punkty końcowe****I-rzędowy PK:**

- Zmiana względem *baseline* mediany częstości napadów padaczkowych z zaburzoną przytomnością oraz wtórnie uogólnionych napadów padaczkowych na 28 dni (porównano wartości z 8 ostatnich tyg. fazy utrzymania dawki, do 8-tygodni *baseline*);

**II-rzędowe PK:**

- Wskaźnik odpowiedzi, definiowany jako odsetek pacjentów, u których nastąpiło  $\geq 50\%$  zmniejszenie częstości napadów ogniskowych z zaburzoną przytomnością, w tym również napadów wtórnie uogólnionych;
- Częstość ogniskowych napadów padaczkowych z zaburzoną przytomnością;
- Częstość wtórnie uogólnionych ogniskowych napadów padaczkowych;
- Liczba dni bez napadów padaczkowych;
- Skuteczność terapii w ocenie lekarza;
- Ogólna ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii;
- Profil bezpieczeństwa;
- Farmakokinetyka.

**Charakterystyka populacji**

Cecha populacji	VGB 3 g/d	PLC
Liczba pacjentów	92 <sup>a</sup>	90
Wiek [lata], średnia (SD)	34 (bd)	
Odsetek mężczyzn [%]	44,0	
BMI [kg/m <sup>2</sup> ], średnia (SD)	bd	bd
Czas od diagnozy [lata], średnia (SD)	bd	bd
Wyjściowa częstość napadów na 28 dni, mediana (zakres)	8,3 <sup>b</sup>	8,3 <sup>b</sup>
<b>Ogniskowe ogółem</b>	92 (100)	90 (100)
• z zachowaną przytomnością	bd	bd
<b>Typ napadów padaczkowych, n (%)<sup>c</sup></b>	92 (100)	90 (100)
• z zaburzoną przytomnością	92 (100)	90 (100)
• z ewolucją do dwustronnych toniczno-klonicznych (wtórnie uogólnione)	bd	bd
<b>Uogólnione</b>	bd	bd

French 1996 [19]			
	<b>Gorączkowe</b>	bd	bd
	<b>Napady w klastrach</b>	bd	bd
	<b>Niesklasyfikowane</b>	bd	bd
<b>Liczba aktualnie przyjmowanych LPP, n (%)</b>	1	69 (37,9)	
	2	113 (62,1)	
	3	0 (0)	0 (0)
<b>Liczba przyjmowanych LPP w historii leczenia, n (%)</b>	0	0 (0)	0 (0)
	1	bd	bd
	2	bd	bd
	3	bd	bd
	≥4	bd	bd
<b>Rodzaj przyjmowanych LPP, n (%)</b>	LEV	bd	bd
	LTG	bd	bd
	CBZ	bd	bd
	LCM	bd	bd
	TPM	bd	bd
	OXC	bd	bd
	CLB	bd	bd
	VPA	bd	bd
	PHT	bd	bd
	ZNS	bd	bd
	BRT	bd	bd
	BZD	bd	bd
	Inne	bd	bd

#### Interwencja i komparator

**Układ badania**

Równoległy, w stosunku 1:1

#### Schemat leczenia

**Badanie składało się z 3 okresów:**

- obserwacja – 12 tyg. (w tym *baseline* przez 8 ostatnich tyg.)
- dostosowanie dawki – 4 tyg.
- utrzymanie dawki – 12 tyg.

**Po zakończeniu okresu *baseline***, pacjenci zostali zrandomizowani do jednej z 2 grup: **VGB 3 g/d** lub **PLC**.

Podczas fazy dostosowania dawki pacjenci otrzymywali VGB w dawce 0,5 g lub PLC:

- tydzień I: 1 tabletko rano i 1 tabletko wieczorem (1 g/d VGB lub PLC);
- tydzień II: 1 tabletko rano i 2 tabletki wieczorem (1,5 g/d VGB lub PLC);
- tydzień III: 2 tabletki rano i 2 tabletki wieczorem (2 g/d VGB lub PLC);
- tydzień IV: 2 tabletki rano i 3 tabletki wieczorem (2,5 g/d VGB lub PLC).

W fazie utrzymania dawki pacjenci przyjmowali 3 tabletki BID (3 g/d VGB lub PLC).

Po zakończeniu fazy utrzymania dawki pacjenci kontynuowali leczenie w ramach badania długoterminowego lub stopniowo wycofywano lek.

French 1996 [19]	
	W przypadku decyzji o przerwaniu udziału w badaniu, stopniowo redukowano liczbę przyjmowanych tabletek (1 g tygodniowo). <b>LPP:</b> pacjenci kontynuowali wcześniejszą ustaloną terapię LPP w stałych dawkach.
<b>Kointerwencje</b>	Przyjmowanie leków, innych niż LPP, kontynuowano w zależności od decyzji badacza i odnotowywano podczas każdej z wizyt kontrolnych.
<b>Okres interwencji/obserwacji [tyg.]</b>	OI: 16 (112 dni); (faza dostosowania dawki 4 tyg. + faza utrzymania dawki 12 tyg.)
Metodyka	
<b>Typ i podtyp badania wg AOTMiT</b>	IIA
<b>Randomizacja</b>	TAK, nie podano informacji o sposobie przydziału do grup
<b>Ukrycie kodu alokacji</b>	bd
<b>Zaślepienie</b>	TAK, podwójne
<b>Utrata z badania, n/N (%)</b>	Przerwanie leczenia: 10/92 (10,9) opis prawidłowy: AE – 7 (7,6) zmiany w MRI – 1 (1,1) przyjmowanie kanabinoidów – 1 (1,1) ciąża – 1 (1,1)  Przerwanie leczenia: 2/90 (2,2) opis prawidłowy: AE – 2 (2,2)
<b>Metodyka implementacji danych utraconych</b>	bd
<b>Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa</b>	Z wykorzystaniem terminów zalecanych przez WHO
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	<i>Superiority</i>
<b>Metoda analizy wyników</b>	bd
<b>Lokalizacja badania</b>	Wieloośrodkowe (Stany Zjednoczone)
<b>Sponsor badania</b>	bd <sup>d</sup>

a) Łącznie do grupy VGB zrandomizowano 93 pacjentów, jednak jeden z pacjentów wycofał zgodę na udział w badaniu przed przyjęciem VGB i z tego powodu nie został uwzględniony przez autorów badania w opisie wyników; b) Dane dotyczą napadów ogniskowych z zaburzeniami świadomości, w tym ulegających wtórnemu uogólnieniu; c) W badaniu zastosowano wcześniej obowiązującą klasyfikację napadów padaczkowych; d) Niektórzy autorzy badania mieli afiliację producenta VGB – Hoechst Marion Roussel.

#### D.1.4.3 GRÜNEWALD 1994

Grünewald 1994 [21]	
<b>Randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa VGB w porównaniu z PLC oraz wpływu VGB na funkcje poznawcze, w ramach terapii skojarzonej pacjentów z niedostatecznie kontrolowaną ogniskową padaczką, leczonych 1–3 LPP</b>	
Najważniejsze kryteria włączenia	
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Pacjenci z napadami ogniskowymi niedostatecznie kontrolowanymi pomimo zastosowania optymalnej terapii przeciwpadaczkowej;</li> <li>2. Zdolność pacjenta do prowadzenia indywidualnej karty napadów padaczkowych oraz umiejętność rozróżnienia rodzaju napadów na: napady ogniskowe z zachowaną przytomnością, napady ogniskowe z zaburzoną przytomnością oraz wtórnie uogólnione napady padaczkowe;</li> <li>3. Wyrażenie świadomej zgody na udział w badaniu.</li> </ol>	
Najważniejsze kryteria wykluczenia	
bd	

## Grünewald 1994 [21]

## Oceniane punkty końcowe

- Mediana częstości ogniskowych napadów padaczkowych na 28 dni, zmiana częstości w zależności od typu napadu;
- Wskaźnik odpowiedzi, definiowany jako odsetek pacjentów, u których nastąpiło  $\geq 50\%$  zmniejszenie częstości napadów;
- Ogólna ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii;
- Farmakokinetyka;
- Profil bezpieczeństwa;
- Ocena zdolności poznawczych.

## Charakterystyka populacji

Cecha populacji	VGB 3 g/d	PLC
Liczba pacjentów	22	23
Wiek [lata], mediana (zakres)	29 (17–59)	27 (16–55)
Odsetek mężczyzn [%]	53,3	
BMI [kg/m <sup>2</sup> ], średnia (SD)	bd	bd
Czas od diagnozy [lata], średnia (SD)	bd	bd
Wyjściowa częstość napadów na 28 dni, mediana (zakres)	bd	bd
<b>Ogniskowe ogółem</b>	22 (100)	23 (100)
• z zachowaną przytomnością	35 (78)	
• z zaburzoną przytomnością	44 (98)	
<b>Typ napadów padaczkowych, n (%)<sup>a</sup></b>	14 (31)	
• z ewolucją do dwustronnych toniczno-klonicznych (włącznie uogólnione)		
<b>Uogólnione</b>	bd	bd
<b>Gorączkowe</b>	bd	bd
<b>Napady w klasterach</b>	bd	bd
<b>Niesklasyfikowane</b>	bd	bd
<b>Liczba aktualnie przyjmowanych LPP, n (%)</b>	26 (58)	
1	18 (40)	
2	1 (2)	
3		
<b>Liczba przyjmowanych LPP w historii leczenia, n (%)</b>	bd	bd
0	bd	bd
1	bd	bd
2	bd	bd
3	bd	bd
$\geq 4$	bd	bd
<b>Rodzaj przyjmowanych LPP, n (%)</b>	bd	bd
LEV	bd	bd
LTG	bd	bd
CBZ	17 (77)	16 (70)
LCM	bd	bd

Grünewald 1994 [21]		
TPM	bd	bd
OXC	bd	bd
CLB	bd	bd
VPA	1 (5)	3 (13)
PHT	3 (14)	6 (26)
ZNS	bd	bd
BRT <sup>b</sup>	2 (9)	1 (4)
BZD	bd	bd
PB	2 (9)	1 (4)
Interwencja i komparator		
Układ badania	Równoległy, w stosunku 1:1	
Schemat leczenia	<p><b>Badanie składało się z 3 okresów:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>baseline</i> – 8 tyg.</li> <li>• dostosowanie dawki – 2 tyg.</li> <li>• utrzymanie dawki – 18 tyg.</li> </ul> <p><b>Po zakończeniu okresu <i>baseline</i>, pacjenci zostali zrandomizowani do jednej z 2 grup: VGB 3 g/d lub PLC.</b> Podczas fazy dostosowania dawki pacjenci otrzymywali 1 g VGB BID lub PLC, dawk była zwiększana po 14 dniach do dawki docelowej 1,5 g BID (3 g/d). W fazie utrzymania dawki pacjenci przyjmowali 1,5 g VGB BID (3 g/d) lub PLC.</p> <p><b>LPP: pacjenci przyjmowali dopuszczone LPP w stałej dawce</b></p> <p>W badaniu wyniki raportowano dla 2 okresów obserwacji (tj. między 4., a 12. tyg. oraz między 12., a 20. tyg.)</p> <p>Po zakończeniu fazy utrzymania dawki pacjentom z grupy otrzymującej VGB proponowano kontynuację leczenia, a pacjentom z grupy PLC oferowano rozpoczęcie terapii VGB (przez 2 tyg. w dawce 1 g BID, a następnie 1,5 g BID) i prowadzono obserwację długoterminową do momentu konieczności zmiany sposobu dawkowania leku.</p>	
Kointerwencje	bd na temat innych niż LPP, leków przyjmowanych przez pacjenta	
Okres interwencji/obserwacji [tyg.]	OI: 20; (faza dostosowania dawki 2 tyg. + faza utrzymania dawki 18 tyg.)	
Metodyka		
Typ i podtyp badania wg AOTMiT	IIA	
Randomizacja	TAK, z wykorzystaniem generatora liczb losowych	
Ukrycie kodu alokacji	bd	
Zaślepienie	TAK, podwójne	
Utrata z badania, n/N (%)	Przerwanie leczenia: 2/22 (9,1), Opis prawidłowy AE – 2 (9,1)	Przerwanie leczenia: 0/23 (0) Opis prawidłowy: AE – 0 (0)
Metodyka implementacji danych utraconych	bd	
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	bd	
Testowana hipoteza wyjściowa	Superiority	

**Grünewald 1994 [21]**

<b>Metoda analizy wyników</b>	bd
<b>Lokalizacja badania</b>	bd (Wielka Brytania)
<b>Sponsor badania</b>	Marion Merrell Dow, Inc. (dostarczenie VGB oraz PLC)

a) W badaniu zastosowano wcześniej obowiązującą klasyfikację napadów padaczkowych; b) prymidon.

**D.1.4.4 BERAN 1996****Beran 1996 [17]**

**Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie w schemacie naprzemiennym, mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa VGB w porównaniu z PLC, w ramach terapii skojarzonej pacjentów z niedostatecznie kontrolowaną ogniskową padaczką, leczonych 1–3 LPP**

**Najważniejsze kryteria włączenia**

1. Pacjenci w wieku 16–65 lat, u których wystąpiło co najmniej 9, udokumentowanych w indywidualnej karcie, ogniskowych napadów padaczkowych z zaburzoną przytomnością, w ciągu 2 mies. poprzedzających badanie;
2. Brak kontroli napadów, mimo leczenia 1–3 LPP w stabilnych dawkach (na podstawie oceny stężenia w osoczu krwi), przez 2 mies. przed rozpoczęciem badania;
3. Znaczny wpływ napadów padaczkowych na sposób życia pacjenta
4. Wyrażenie pisemnej, świadomej zgody na udział w badaniu.

**Najważniejsze kryteria wykluczenia**

1. Możliwe do wyleczenia przyczyny wystąpienia napadów padaczkowych, takie jak przyczyny metaboliczne lub nowotworowe;
2. Wystąpienie >1 stanu padaczkowego w czasie 6 mies. poprzedzających badanie;
3. Nadużywanie alkoholu lub substancji psychoaktywnych;
4. Niezdolność pacjenta do zapisu napadów padaczkowych w indywidualnej karcie;
5. Inne towarzyszące choroby ogólnoustrojowe, które przyczyniają się do zwiększonego ryzyka, w przypadku udziału pacjenta w badaniu lub podważają cel badania;
6. Kobiety w wieku rozrodczym, przy braku stosowania uznanych metod antykoncepcyjnych.

**Oceniane punkty końcowe****I-rzędowy PK:**

- Zmiana częstości napadów padaczkowych (wszystkie rodzaje) na 28 dni;

**II-rzędowe PK:**

- Wskaźnik odpowiedzi, definiowany jako odsetek pacjentów, u których nastąpiło  $\geq 50\%$  zmniejszenie częstości napadów;
- Ogólna ocena stanu pacjenta;
- Profil bezpieczeństwa.

**Charakterystyka populacji**

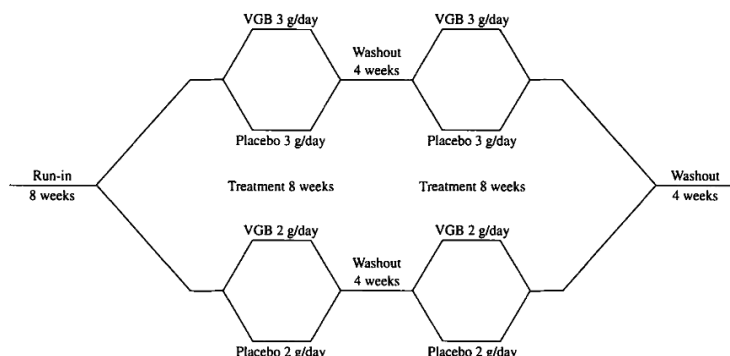
Cecha populacji	VGB 2 g/d	VGB 3 g/d	Łącznie
<b>Liczba pacjentów</b>	VGB → PLC: 20 PLC → VGB: 22	VGB → PLC: 20 PLC → VGB: 18	80
<b>Wiek [lata], średnia (zakres)</b>	33,2 (17–64)		
<b>Odsetek mężczyzn [%]</b>	51,3		
<b>BMI [kg/m<sup>2</sup>], średnia (SD)</b>	bd		
<b>Czas od diagnozy [lata], średnia (SD)</b>	bd		
<b>Wyjściowa częstość napadów na 28 dni, mediana (zakres)</b>	bd		
<b>Typ napadów padaczkowych,</b>	<b>Ogniskowe ogółem</b>	97 (100)	
	<b>z zachowaną</b>	bd	

Beran 1996 [17]		
n (%) <sup>a</sup>	przytomnością	
	z zaburzoną przytomnością	97 (100)
	z ewolucją do dwustronnych toniczno-klonicznych (wtórnie uogólnione)	bd
	<b>Uogólnione</b>	bd
	<b>Gorączkowe</b>	bd
	<b>Napady w klastrach</b>	bd
	<b>Niesklasyfikowane</b>	bd
Liczba aktualnie przyjmowanych LPP, n (%)	1	bd
	2	bd
	3	bd
Liczba przyjmowanych LPP w historii leczenia, n (%)	0	bd
	1	bd
	2	bd
	3	bd
	≥4	bd
Rodzaj przyjmowanych LPP, n (%)	LEV	bd
	LTG	bd
	CBZ	bd
	LCM	bd
	TPM	bd
	OXC	bd
	CLB	bd
	VPA	bd
	PHT	bd
	ZNS	bd
	BRT	bd
	BZD	bd
	PB	bd
	Inne	bd
Interwencja i komparator		
Układ badania	Naprzemienny	
Schemat leczenia	<p><b>Badanie składało się z 5 okresów:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Obserwacja w ramach okresu <i>baseline</i> – 8 tyg.</li> <li>• Randomizacja: przyjmowanie VGB lub PLC – 8 tyg.</li> <li>• Okres wymywania (ang. <i>wash-out</i>) – stopniowa redukcja dawki VGB o 1 g/tydzień – 4 tyg.</li> <li>• Cross-over: przyjmowanie VGB lub PLC – 8 tyg.</li> </ul>	



## Beran 1996 [17]

- Stopniowa redukcja dawki VGB o 1 g/tydzień – 4 tyg.



Po zakończeniu okresu *baseline*, pacjenci zostali zrandomizowani do jednej z 3 grup: VGB 2 g/d, VGB 3 g/d lub odpowiadające PLC. Po okresie wymywania następowała zmiana leczenia, zgodnie ze schematem randomizacyjnym – pacjenci, którzy w fazie 2. przyjmowali VGB w fazie 4. otrzymywali PLC i na odwrót, ci którzy przyjmowali PLC w fazie 2., w fazie 4. otrzymywali VGB.

**LPP:** pacjenci kontynuowali wcześniejszą ustaloną terapię LPP w stałych dawkach.

Po zakończeniu ostatniej fazy badania, pacjentom proponowano kontynuację leczenia w badaniu długoterminowym.

<b>Kointerwencje</b>	Pacjenci kontynuowali przyjmowanie leków mających wpływ na OUN, tak długo jak było to możliwe (dotyczy chorych, którzy stosowali takie leki przed włączeniem do badania). Podczas wizyt kontrolnych zapisywano wszystkie leki przyjmowane przez pacjenta.
<b>Okres interwencji/obserwacji [tyg.]</b>	OI: 8
<b>Metodyka</b>	
<b>Typ i podtyp badania wg AOTMiT</b>	IIA
<b>Randomizacja</b>	TAK, schemat generowany komputerowo
<b>Ukrycie kodu alokacji</b>	bd
<b>Zaślepienie</b>	TAK, podwójne
<b>Utrata z badania, n/N (%)</b>	Przerwanie leczenia: 17/97 (17,5) AE – 2 (2,1) niezgodność z protokołem – 6 (6,2) wycofanie zgody na udział w badaniu – 4 (4,1) inne – 5 (5,2)
<b>Metodyka implementacji danych utraconych</b>	bd
<b>Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa</b>	Z wykorzystaniem terminów zalecanych przez WHO
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	<i>Superiority</i>
<b>Metoda analizy wyników</b>	<b>Skuteczność:</b> PP – analiza w grupach wyodrębnionych zgodnie z protokołem badania (w odniesieniu do pacjentów, którzy nie zostali utraceni z badania) <b>Bezpieczeństwo:</b> mITT (wszyscy pacjenci, którzy zostali uwzględnieni w badanych grupach)
<b>Lokalizacja badania</b>	Wieloośrodkowe (Australia)
<b>Sponsor badania</b>	bd <sup>b</sup>

a) W badaniu zastosowano wcześniej obowiązującą klasyfikację napadów padaczkowych; b) Do korespondencji wskazano dr Cooper z Hoechst Marion Roussel (producenta VGB).

**D.1.4.5 GRAM 1985**

<b>Gram 1985 [20]</b>		
<b>Jednośrodkowe, podwójnie zaślepienie badanie w schemacie naprzemiennym, mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa VGB w porównaniu z PLC, w ramach terapii skojarzonej pacjentów z niedostatecznie kontrolowaną ogniskową padaczką, leczonych 1–3 LPP</b>		
<b>Najważniejsze kryteria włączenia</b>		
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Pacjenci w wieku 17–63 lat, u których rozpoznano ogniskowe napady padaczkowe z zaburzoną przytomnością, z lub bez wtórnego uogólnienia;</li> <li>2. Wystąpienie <math>\geq 4</math> udokumentowanych napadów padaczkowych na miesiąc, pomimo leczenia 1–3 LPP w ustalonych dawkach.</li> <li>3. Wyrażenie świadomej zgody na udział w badaniu.</li> </ol>		
<b>Najważniejsze kryteria wykluczenia</b>		
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Rozpoznanie guza mózgu, cukrzycy, przebyty zawał serca lub udar mózgu;</li> <li>2. Kobiety w ciąży.</li> </ol>		
<b>Oceniane punkty końcowe</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zmiana całkowitej liczby napadów padaczkowych obserwowanej w okresie leczenia VGB względem PLC;</li> <li>• Wskaźnik odpowiedzi, definiowany jako odsetek pacjentów, u których nastąpiło <math>\geq 50\%</math> zmniejszenie częstości napadów względem PLC;</li> <li>• Odsetek pacjentów, u których nastąpiło <math>\geq 75\%</math> zmniejszenie częstości napadów względem PLC;</li> <li>• Zmiana częstości napadów;</li> <li>• Mediana częstości napadów obserwowanych w okresie leczenia VGB względem PLC;</li> <li>• Preferencje pacjenta i badacza względem przepisanego leczenia;</li> <li>• Profil bezpieczeństwa.</li> </ul>		
<b>Charakterystyka populacji</b>		
Cecha populacji	VGB 3 g/d	PLC
Liczba pacjentów	21	
Wiek [lata], średnia (zakres)	bd (17–63)	
Odsetek mężczyzn [%]	52,4	
BMI [kg/m <sup>2</sup> ], średnia (SD)	bd	
Czas od diagnozy [lata], mediana (zakres)	26 (8–47)	
Wyjściowa częstość napadów na 28 dni, mediana (zakres)	bd	
	<b>Ogniskowe ogółem</b>	21 (100)
	• z zachowaną przytomnością	bd
	• z zaburzoną przytomnością	21 (100)
<b>Typ napadów padaczkowych, n (%)<sup>a</sup></b>	• z ewolucją do dwustronnych toniczno-klonicznych (wtórnie uogólnione)	bd
	<b>Uogólnione</b>	bd
	<b>Gorączkowe</b>	bd
	<b>Napady w klasterach</b>	bd
	<b>Niesklasyfikowane</b>	bd
Liczba aktualnie	1	bd

Gram 1985 [20]		
przyjmowanych LPP, n (%)	2	bd
	3	bd
	mediana	2
Liczba przyjmowanych LPP w historii leczenia, n (%)	0	bd
	1	bd
	2	bd
	3	bd
	≥4	bd
Rodzaj przyjmowanych LPP, n (%)	LEV	bd
	LTG	bd
	CBZ	20 (95,2)
	LCM	bd
	TPM	bd
	OXC	1 (4,8)
	CLB	bd
	VPA	15 (71,4)
	PHT	bd
	ZNS	bd
	BRT <sup>b</sup>	1 (4,8)
	BZD <sup>c</sup>	10 (47,6)
	PH	bd
	Inne	bd
	Interwencja i komparator	
<b>Układ badania</b>	Naprzemienny, bd na temat schematu przydziału	
<b>Schemat leczenia</b>	<p>Badanie trwało <b>28 tyg.:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Początkowo pacjenci przyjmowali <b>VGB</b> (w dawce 3 g/d) lub odpowiadające <b>PLC</b> przez 12 tyg.</li> <li>• Po tym okresie następowała natychmiastowa zamiana i pacjenci, którzy otrzymywali wcześniej PLC, rozpoczynali terapię VGB i odwrotnie – pacjenci leczeni dotąd VGB, mieli podawane PLC przez kolejnych 12 tyg.</li> <li>• Następnie wszyscy pacjenci otrzymywali PLC, przez okres 4 tyg.</li> </ul> <p>W analizie wyników uwzględniono dane zebrane podczas ostatnich 8 tyg. z każdego 12-tygodniowego okresu leczenia, celem uniknięcia efektu przeniesienia.</p> <p><b>LPP:</b> Pacjenci przyjmowali dopuszczone LPP w stałej dawce.</p> <p>Na każdej wizycie sprawdzano stężenie przyjmowanych leków w surowicy, w celu utrzymania stałego poziomu leków w surowicy dopuszczano modyfikację dawkowania leków.</p>	
<b>Kointerwencje</b>	bd na temat leków przyjmowanych przez pacjenta innych niż LPP	
<b>Okres interwencji/obserwacji [tyg.]</b>	OI: 12 (w analizie skuteczności uwzględniano 8 ostatnich tygodni)	
Metodyka		

Gram 1985 [20]	
Typ i podtyp badania wg AOTMiT	IIA
Randomizacja	bd <sup>d</sup>
Ukrycie kodu alokacji	bd
Zaślepienie	TAK, podwójne
Utrata z badania, n/N (%)	Przerwanie leczenia: 3/21 (14,3) AE – 2 (9,5) Udowodniony brak zdolności do zapisu liczby napadów w indywidualnej karcie pacjenta – 1 (4,8)
Metodyka implementacji danych utraconych	bd
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	bd
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>Superiority</i>
Metoda analizy wyników	<b>Skuteczność i bezpieczeństwo:</b> PP – analiza w grupach wyodrębnionych zgodnie z protokołem badania
Lokalizacja badania	Jednośrodkowe (Dania)
Sponsor badania	bd <sup>e</sup>

a) W badaniu zastosowano wcześniej obowiązującą klasyfikację napadów padaczkowych; b) Prymidon; c) Klonazepam; d) Nie podano informacji na temat losowego przydziału do grup, niemniej w przeglądzie systematycznym Bresnahan i wsp. [25] przeprowadzonym przez Cochrane Collaboration, praca ta została uwzględniona jako badanie z randomizacją; e) VGB dostarczyło Międzynarodowe Centrum Badawcze Merrell, Francja.

#### D.1.4.6 MCKEE 1993

McKee 1993 [22]		
<b>Jednośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie w schemacie naprzemiennym, mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa VGB w porównaniu z PLC, w ramach terapii skojarzonej pacjentów z niedostatecznie kontrolowaną padaczką, leczonych 1–2 LPP</b>		
<b>Najważniejsze kryteria włączenia</b>		
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Pacjenci w wieku 17–53 lat, z niedostatecznie kontrolowanymi napadami padaczkowymi;</li> <li>2. Wystąpienie <math>\geq 2</math> uogólnionych lub <math>\geq 1</math> ogniskowego napadu padaczkowego w czasie 3 mies. przed włączeniem pacjenta do badania;</li> <li>3. Wyrażenie świadomej zgody na udział w badaniu.</li> </ol>		
<b>Najważniejsze kryteria wykluczenia</b>		
bd		
<b>Oceniane punkty końcowe</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• &gt;50% redukcja częstości napadów padaczkowych względem PLC;</li> </ul> </li> <li>• <b>Pozostałe punkty końcowe:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zmiana mediany liczby dni z napadami padaczkowymi;</li> <li>• Zmiana mediany liczby napadów padaczkowych;</li> <li>• Zmiana stężenia LPP;</li> <li>• Profil bezpieczeństwa.</li> </ul> </li> </ul>		
<b>Charakterystyka populacji</b>		
Cecha populacji	VGB 2–3 g/d	PLC
Liczba pacjentów	24	

McKee 1993 [22]		
Wiek [lata], średnia (SD)		32,9 (9,9)
Odsetek mężczyzn [%]		33,3
BMI [kg/m <sup>2</sup> ], średnia (SD)		bd
Czas od diagnozy [lata], średnia (SD)		19,8 (11,8)
Wyjściowa częstość napadów na 28 dni, mediana (zakres)		bd
Typ napadów padaczkowych, n (%) <sup>a</sup>	Ogniskowe ogółem	22 (91,7)
	• z zachowaną przytomnością	bd
	• z zaburzoną przytomnością	8 (33,3)
	• z ewolucją do dwustronnych toniczno-klonicznych (wtórnie uogólnione)	14 (58,3)
	Uogólnione	2 (8,3)
	Gorączkowe	bd
	Napady w klasterach	bd
	Niesklasyfikowane	bd
Liczba aktualnie przyjmowanych LPP, n (%)	1	11 (45,8)
	2	13 (54,2)
	3	0 (0)
Liczba przyjmowanych LPP w historii leczenia, n (%)	0	bd
	1	bd
	2	bd
	3	bd
	≥4	bd
Rodzaj przyjmowanych LPP, n (%)	LEV	bd
	LTG	bd
	CBZ	19 (79,2)
	LCM	bd
	TPM	bd
	OXC	bd
	CLB	bd
	VPA	5 (20,8)
	PHT	5 (20,8)
	ZNS	bd
	BRT <sup>b</sup>	6 (25,0)
	BZD	bd
	PB	2 (8,3)

<b>McKee 1993 [22]</b>	
Inne	bd
Interwencja i komparator	
<b>Układ badania</b>	Naprzemienny
<b>Schemat leczenia</b>	<p><b>Badanie składało się z 4 okresów:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>baseline</i> – 4 tyg.</li> <li>• pierwszy okres leczenia – 12 tyg.</li> <li>• faza „wypłukania” – 4 tyg.</li> <li>• drugi okres leczenia – 12 tyg.</li> </ul> <p><b>Po zakończeniu okresu <i>baseline</i>, pacjenci zostali zrandomizowani do jednej z 2 grup:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>VGB 2 g/d</b> przez pierwszych 6 tyg., następnie VGB 3 g/d przez kolejnych 6 tyg.</li> <li>• <b>PLC</b> przez 12 tyg.</li> </ul> <p>Pacjentom zalecono przyjmowanie tabletek o stałej porze każdego dnia.</p> <p>Następnie przez 4 tyg. nie podawano interwencji celem uniknięcia efektu przeniesienia.</p> <p>Po tym okresie następowała zamiana. Pacjenci, którzy otrzymywali wcześniej PLC, rozpoczęli terapię VGB i odwrotnie – pacjenci leczeni dotąd VGB, mieli podawane PLC przez kolejnych 12 tyg. (schemat przedstawiono poniżej).</p> <p style="text-align: center;">-4    0    2    6    12    16 18 24    30 WEEKS</p> <p><b>LPP:</b> pacjenci kontynuowali wcześniejszą terapię LPP</p>
<b>Kointerwencje</b>	bd na temat leków przyjmowanych przez pacjenta innych niż LPP
<b>Okres interwencji/obserwacji [tyg.]</b>	OI: 12
Metodyka	
<b>Typ i podtyp badania wg AOTMiT</b>	IIA
<b>Randomizacja</b>	TAK, brak opisu metody randomizacji
<b>Ukrycie kodu alokacji</b>	bd
<b>Zaślepienie</b>	TAK, podwójne
<b>Utrata z badania, n/N (%)</b>	<p>3/24 (12,5)  wycofanie zgody na udział w badaniu – 2 (8,3)  epizod psychotyczny – 1 (4,2)</p> <p>Dodatkowo z analiz wykluczono 2 pacjentów ze względu na niekompletność zapisu w indywidualnych kartach napadów padaczkowych.</p>
<b>Metodyka implementacji danych utraconych</b>	bd
<b>Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa</b>	bd
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	<i>Superiority</i>

**McKee 1993 [22]****Metoda analizy wyników**

**Skuteczność i bezpieczeństwo:** PP w odniesieniu do pacjentów, którzy ukończyli badanie oraz, którzy w odpowiedni sposób wypełnili karty napadów padaczkowych.

**Lokalizacja badania**

Jednośrodkowe (Szkocja)

**Sponsor badania**

Marion Merrell Dow, Inc.

a) W badaniu zastosowano wcześniej obowiązującą klasyfikację napadów padaczkowych; b) Prymidon.

**D.1.4.7 RIMMER 1984****Rimmer 1984 [23]**

**Jednośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie w schemacie naprzemiennym, mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa VGB w porównaniu z PLC, w ramach terapii skojarzonej pacjentów z niedostatecznie kontrolowaną ogniskową padaczką, leczonych 1–3 LPP**

**Najważniejsze kryteria włączenia<sup>a</sup>**

1. Pacjenci w wieku 16–61 lat, z niedostatecznie kontrolowanymi napadami padaczkowymi (głównie napady ogniskowe z zaburzoną przytomnością, z lub bez wtórnego uogólnienia napadów);
2. Prawidłowa funkcja nerek i wątroby;
3. Wyrażenie pisemnej, świadomej zgody na udział w badaniu.

**Najważniejsze kryteria wykluczenia<sup>a</sup>**

1. Kobiety w ciąży.

**Oceniane punkty końcowe****I-rzędowy PK:**

- Średnia częstość napadów padaczkowych na 7 dni;

**II-rzędowe PK:**

- Procentowa (>50%, >75%) zmiana częstości napadów padaczkowych względem PLC;
- Profil bezpieczeństwa;
- Preferencje pacjenta i badacza względem przepisanej terapii.

**Charakterystyka populacji**

Cecha populacji	VGB 3 g/d	PLC
Liczba pacjentów	24	
Wiek [lata], średnia (zakres)	33 (16–61)	
Odsetek mężczyzn [%]	37,5	
BMI [kg/m <sup>2</sup> ], średnia (SD)	bd	
Czas od diagnozy [lata], średnia (zakres)	21 (6–45)	
Wyjściowa częstość napadów na 7 dni, średnia (zakres)	5,8 (bd)	
<b>Ogniskowe ogółem</b>	bd	
• z zachowaną przytomnością	bd	
<b>Typ napadów padaczkowych, n (%)<sup>b</sup></b>		
• z zaburzoną przytomnością	21 (87,5)	
• z ewolucją do dwustronnych toniczno-klonicznych (wtórnice uogólnione)	11 (45,8)	

Rimmer 1984 [23]		
	<b>Uogólnione</b>	bd
	<b>Gorączkowe</b>	bd
	<b>Napady w klastrach</b>	bd
	<b>Niesklasyfikowane</b>	bd
<b>Liczba aktualnie przyjmowanych LPP, n (%)</b>	1	7 (29,2)
	2	13 (54,2)
	3	4 (16,7)
<b>Liczba przyjmowanych LPP w historii leczenia, n (%)</b>	0	bd
	1	bd
	2	bd
	3	bd
	≥4	bd
<b>Rodzaj przyjmowanych LPP, n (%)</b>	LEV	bd
	LTG	bd
	CBZ	18 (75,0)
	LCM	bd
	TPM	bd
	OXC	bd
	CLB	bd
	VPA	bd
	PHT	10 (41,7)
	ZNS	bd
	BRT <sup>b</sup>	bd
	BZD	bd
	PB	5 (20,8)
	Inne	bd

Interwencja i komparator	
Układ badania	Naprzemienny
<b>Schemat leczenia</b>	<p><b>Badanie składało się z 3 okresów:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>baseline</i> – 4 tyg.</li> <li>• pierwszy okres leczenia – 9 tyg.</li> <li>• drugi okres leczenia – 9 tyg.</li> </ul> <p><b>Po zakończeniu okresu <i>baseline</i>, pacjenci zostali zrandomizowani do jednej z 2 grup:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>VGB 3 g/d (1,5 g VGB BID)</b></li> <li>• <b>PLC</b> odpowiadające interwencji</li> </ul> <p>Po 9 tyg. następowała natychmiastowa zamiana. Pacjenci, którzy otrzymywali wcześniej PLC, rozpoczęli terapię VGB i odwrotnie – pacjenci leczeni dotąd VGB, mieli podawane PLC przez kolejnych 9 tyg.</p> <p><b>LPP:</b> pacjenci mogli kontynuować przyjmowanie dopuszczonych LPP w niezminionej dawce przez cały okres podwójnie zaślepionej fazy badania</p>



<b>Rimmer 1984 [23]</b>	
<b>Kointerwencje</b>	bd na temat innych niż LPP, leków przyjmowanych przez pacjenta
<b>Okres interwencji/obserwacji [tyg.]</b>	OI: 9
<b>Metodyka</b>	
<b>Typ i podtyp badania wg AOTMiT</b>	IIA
<b>Randomizacja</b>	TAK, brak informacji na temat metody randomizacji
<b>Ukrycie kodu alokacji</b>	bd
<b>Zaślepienie</b>	TAK, podwójne
<b>Utrata z badania, n/N (%)</b>	3/24 (12,5) niestosowanie się do zaleceń – 2 (8,3) ostry stan splątania – 1 (4,2)
<b>Metodyka implementacji danych utraconych</b>	bd
<b>Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa</b>	bd
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	<i>Superiority</i>
<b>Metoda analizy wyników</b>	<b>Skuteczność i bezpieczeństwo:</b> PP w odniesieniu do pacjentów, którzy ukończyli badanie
<b>Lokalizacja badania</b>	Jednośrodkowe (Wielka Brytania)
<b>Sponsor badania</b>	Grant badawczy Wellcome Foundation

a) W tekście publikacji głównej brak wyraźnie wyszczególnionych kryteriów włączenia i wykluczenia; b) W badaniu zastosowano wcześniej obowiązującą klasyfikację napadów padaczkowych.

#### D.1.4.8 TARTARA 1986

<b>Tartara 1986 [24]</b>	
<b>Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie w schemacie naprzemiennym, mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa VGB w porównaniu z PLC, w ramach terapii skojarzonej pacjentów z niedostatecznie kontrolowaną padaczką, leczonych 1–2 LPP</b>	
<b>Najważniejsze kryteria włączenia</b>	
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Pacjenci w wieku 16–65 lat, z niedostatecznie kontrolowanymi napadami padaczkowymi, niezależnie od typu napadów;</li> <li>2. Odnotowanie <math>\geq 1</math> napadu padaczkowego na tydzień, przy stałej częstotliwości napadów w czasie 6 mies. poprzedzających badanie;</li> <li>3. Przyjmowanie 1–2 LPP, w stabilnej dawce przez 2 mies. przed włączeniem do badania;</li> <li>4. Wyniki badań krwi i moczu w zakresie normy;</li> <li>5. Wyrażenie pisemnej, świadomej zgody na udział w badaniu.</li> </ol>	
<b>Najważniejsze kryteria wykluczenia</b>	
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Rozpoznana choroba psychiatryczna, choroby układu sercowo-naczyniowego, nerek, wątroby, zaburzenia metaboliczne lub postępujące schorzenia neurologiczne;</li> <li>2. Kobiety w ciąży lub u których istnieje ryzyko ciąży;</li> <li>3. Niestosowanie się do zaleceń lekarskich w historii choroby pacjenta.</li> </ol>	
<b>Oceniane punkty końcowe</b>	
<b>I-rzędowy PK:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zmiana średniej częstości napadów padaczkowych na 7 dni;</li> </ul> <b>II-rzędowe PK:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Procentowa zmiana średniej częstości napadów padaczkowych na 7 dni (0–25%, 25–50%, &gt;50%, &gt;75%);</li> <li>• Profil bezpieczeństwa.</li> </ul>	

Tartara 1986 [24]		
Charakterystyka populacji		
Cecha populacji	VGB 2–3 g/d	PLC
Liczba pacjentów		23
Wiek [lata], średnia (SD)		30,5 (9,7)
Odsetek mężczyzn [%]		56,5
BMI [kg/m <sup>2</sup> ], średnia (SD)		bd
Czas od diagnozy [lata], średnia (SD)		17,9 (10,5)
Wyjściowa częstość napadów na 28 dni, mediana (zakres)		bd
Typ napadów padaczkowych, n (%) <sup>a</sup>	Ogniskowe ogółem	20 (87,0)
	• z zachowaną przytomnością	3 (13,0)
	• z zaburzoną przytomnością	17 (73,9)
	• z ewolucją do dwustronnych toniczno-klonicznych (wtórnie uogólnione)	5 (21,7)
	Uogólnione	bd
	Gorączkowe	bd
	Napady w klasterach	bd
	Niesklasyfikowane	bd
Liczba aktualnie przyjmowanych LPP, n (%)	1	3 (13,0)
	2	20 (87,0)
	3	0 (0)
Liczba przyjmowanych LPP w historii leczenia, n (%)	0	bd
	1	bd
	2	bd
	3	bd
	≥4	bd
Rodzaj przyjmowanych LPP, n (%)	LEV	bd
	LTG	bd
	CBZ	18 (78,3)
	LCM	bd
	TPM	bd
	OXC	bd
	CLB	bd
	VPA	4 (17,4)
	PHT	2 (8,7)

Tartara 1986 [24]	
ZNS	bd
BRT	bd
BZD	bd
PB	18 (78,3)
Etosuksymid	1 (4,3)
Interwencja i komparator	
Układ badania	Naprzemienny
Schemat leczenia	<p><b>Badanie składało się z 2 okresów:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pierwszy okres leczenia – 7 tyg.</li> <li>• drugi okres leczenia – 7 tyg.</li> </ul> <p>Nie uwzględniono <i>baseline</i> ani nie przeprowadzono dostosowania dawki. Po 7 tyg. podawania VGB w dawce 2 mg/d (1 mg BID, pacjenci o masie ciała ≤65 kg) lub 3 mg/d (1,5 mg BID, pacjenci o masie ciała &gt;65 kg) następowała natychmiastowa zamiana schematu leczenia. Pacjenci, którzy otrzymywali wcześniej PLC, rozpoczynali terapię VGB i odwrotnie – pacjenci leczeni dotąd VGB, mieli podawane PLC przez kolejnych 7 tyg.</p> <p><b>LPP:</b> pacjenci mogli kontynuować przyjmowanie dopuszczonych LPP w stałej dawce przez cały okres podwójnie zaślepionej fazy badania</p>
Kointerwencje	bd na temat leków przyjmowanych przez pacjenta innych niż LPP
Okres interwencji/obserwacji [tyg.]	OI: 7
Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTMiT	IIB
Randomizacja	TAK, randomizacja przeprowadzona na podstawie kolejności włączenia pacjentów do badania
Ukrycie kodu alokacji	bd
Zaślepienie	TAK, podwójne
Utrata z badania, n/N (%)	3/23 (13,0) niezgodność z protokołem – 1 (4,3) AE – 1 (4,3) niekompletność zapisu w indywidualnej karcie napadów padaczkowych – 1 (4,3)
Metodyka implementacji danych utraconych	bd
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	bd
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>Superiority</i>
Metoda analizy wyników	<p><b>Skuteczność:</b> PP z wykluczeniem pacjentów, którzy nie ukończyli badania</p> <p><b>Bezpieczeństwo:</b> PP z wykluczeniem pacjentów, którzy nie ukończyli badania z wyjątkiem pacjenta, który przerwał leczenie z powodu AE</p>
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Francja, Włochy)
Sponsor badania	bd

a) W badaniu zastosowano wcześniej obowiązującą klasyfikację napadów padaczkowych.

## D.1.5. Badania dla TGB

### D.1.5.1 KÄLVIÄINEN 1998

Kälviäinen 1998 [26]		
<b>Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa TGB w porównaniu z PLC, w ramach terapii skojarzonej pacjentów z niedostatecznie kontrolowaną ogniskową padaczką, leczonych 1–3 LPP</b>		
Najważniejsze kryteria włączenia		
<ol style="list-style-type: none"> <li>Wyrażenie świadomej zgody na udział w badaniu;</li> <li>Pacjenci w wieku 16–75 lat, z udokumentowanymi w historii choroby, ogniskowymi napadami padaczkowymi;</li> <li>Wystąpienie <math>\geq 6</math> ogniskowych napadów padaczkowych w ciągu 8 tyg. poprzedzających badanie;</li> <li>Wynik badania EEG oraz rezonansu magnetycznego i/lub tomografii komputerowej, który potwierdza diagnozę padaczki ogniskowej;</li> <li>Wystąpienie <math>\geq 8</math> ogniskowych napadów padaczkowych (wyłącznie ogniskowych lub w kombinacji z napadami padaczkowymi innego typu) w ciągu 12-tyg. okresu <i>baseline</i>, pomimo przyjmowania 1–3 LPP w ustalonej dawce, przy czym czas bez napadów <math>\leq 4</math> tyg.</li> </ol>		
Najważniejsze kryteria wykluczenia		
<ol style="list-style-type: none"> <li>Napady inne niż padaczkowe w historii choroby pacjenta, postępująca choroba OUN;</li> <li>Poważna choroba w ciągu 3 mies. przed rozpoczęciem badania;</li> <li>Stan zdrowia pacjenta wymagający częstych zmian w farmakoterapii lub zmian dawkowania leków, które mogłyby zakłócić interpretację wyników;</li> <li>Istotne klinicznie nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych;</li> <li>Nadużywanie lub uzależnienie od substancji psychoaktywnych lub alkoholu w historii choroby pacjenta lub nieprzestrzeganie wcześniej zaordynowanych zaleceń lekarskich</li> <li>Kobiety w wieku rozrodczym, przy braku stosowania uznanych metod antykoncepcyjnych.</li> <li>Zmiana dawkowania równocześnie przyjmowanych LPP podczas okresu <i>baseline</i>;</li> </ol>		
Oceniane punkty końcowe		
<b>I-rzędowy PK:</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Wskaźnik odpowiedzi, definiowany jako odsetek pacjentów, u których nastąpiło <math>\geq 50\%</math> zmniejszenie częstości napadów padaczkowych (ogółem oraz z rozróżnieniem na napady padaczkowe ogniskowe z zaburzoną przytomnością, z zachowaną przytomnością i wtórnie uogólnione);</li> </ul>		
<b>Pozostałe PK:</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Procentowa zmiana częstości napadów padaczkowych na 28 dni;</li> <li>Liczba dni bez napadów padaczkowych;</li> <li>Profil bezpieczeństwa.</li> </ul>		
Charakterystyka populacji		
Cecha populacji	TGB 30 mg/d	PLC
Liczba pacjentów	77	77
Wiek [lata], średnia (zakres)	36,4 (18,7–59,7)	36,0 (17,9–71,3)
Odsetek mężczyzn [%]	55,8	61,0
BMI [kg/m <sup>2</sup> ], średnia (SD)	bd	bd
Czas od diagnozy [lata], średnia (zakres)	24,9 (2–52)	23,0 (1–49)
Wyjściowa częstość napadów na 28 dni, mediana (zakres)	12,2 (bd)	10,5 (bd)
	<b>Ogniskowe ogółem</b>	<b>77 (100,0)</b>
Typ napadów padaczkowych, n (%) <sup>a</sup>	• z zachowaną przytomnością	51 (66,2)
	• z zaburzoną przytomnością	72 (93,5)
		<b>77 (100,0)</b>
		47 (61,0)
		75 (97,4)

Kälviäinen 1998 [26]			
	• z ewolucją do dwustronnych toniczno-klonicznych (włącznie uogólnione)	32 (41,6)	30 (39,0)
	<b>Uogólnione</b>	bd	bd
	<b>Gorączkowe</b>	bd	bd
	<b>Napady w klasterach</b>	bd	bd
	<b>Niesklasyfikowane</b>	bd	bd
Liczba aktualnie przyjmowanych LPP, n (%)	1	bd	bd
	2	bd	bd
	3	bd	bd
Liczba przyjmowanych LPP w historii leczenia, n (%)	0	bd	bd
	1	bd	bd
	2	bd	bd
	3	bd	bd
	≥4	bd	bd
Liczba przyjmowanych LPP w historii leczenia, średnia (zakres)		6,2 (1–13)	6,2 (2–15)
Rodzaj przyjmowanych LPP, n (%) (≥10% pacjentów) <sup>b</sup>	LEV	bd	bd
	LTG	bd	bd
	CBZ	62 (80,5)	59 (76,6)
	LCM	bd	bd
	TPM	bd	bd
	OXC	bd	bd
	CLB	bd	bd
	VPA	23 (29,9)	19 (24,7)
	PHT	10 (13,0)	14 (18,2)
	ZNS	bd	bd
	BRT	bd	bd
	BZD <sup>c</sup>	10 (13,0)	10 (13,0)
	PB	bd	bd
	VGB	15 (19,5)	14 (18,2)
	Interwencja i komparator		
<b>Układ badania</b>	Równoległy, w stosunku 1:1		
<b>Schemat leczenia</b>	<p><b>Badanie składało się z 4 okresów:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>baseline</i> – 12 tyg.</li> <li>• dostosowanie dawki (FI) – 6 tyg.</li> <li>• utrzymanie dawki (FII) – 12 tyg.</li> <li>• stopniowa redukcja dawki – 4 tyg.</li> </ul> <p><b>Po zakończeniu okresu <i>baseline</i>, pacjenci zostali zrandomizowani do jednej z 2 grup: TGB 30 mg/d lub PLC.</b></p>		

**Kälviäinen 1998 [26]**

Podczas fazy dostosowania dawki TGB pacjenci otrzymywali lew w dawce:

- tydzień 1. i 2.: 12 mg/d
- tydzień 3.: 18 mg/d (6 mg TGB TID);
- początek 5. tyg.: dawka docelowa 30 mg/d (10 mg TGB TID)

Podczas fazy utrzymania dawki podawano 10 mg TGB TID (30 mg/d). W przypadku problemów z tolerancją leczenia dopuszczono możliwość redukcji dawki do 8 mg TGB TID (24 mg/d) i kontynuacji leczenia (przy utrzymaniu podwójnego zaślepienia).

**LPP:** Pacjenci kontynuowali wcześniejszą terapię LPP w stałych dawkach przez cały okres badania. W fazie podwójnie zaślepionej dozwolone było dostosowanie dawki LPP jedynie w przypadku wystąpienia klinicznie istotnej i stałej zmiany poziomu leku w osoczu

Po zakończeniu fazy utrzymania dawki pacjenci kontynuowali leczenie w ramach badania długoterminowego lub stopniowo wycofywano lek.

<b>Kointerwencje</b>	bd na temat leków przyjmowanych przez pacjenta innych niż LPP	
<b>Okres interwencji [tyg.]</b>	OI: 22 (faza dostosowania dawki 6 tyg. + faza utrzymania dawki 12 tyg. + stopniowa redukcja dawki 4 tyg.)	
<b>Metodyka</b>		
<b>Typ i podtyp badania wg AOTMiT</b>	IIA	
<b>Randomizacja</b>	TAK, schemat generowany komputerowo	
<b>Ukrycie kodu alokacji</b>	TAK	
<b>Zaślepienie</b>	TAK, podwójne	
<b>Utrata z badania, n/N (%)</b>	Przerwanie leczenia: 21/77 (27,3) opis prawidłowy: AE – 17 (22,1) brak skuteczności leczenia – 2 (2,6) niestosowanie się do zaleceń – 1 (1,3) niespełnienie kryterium dot. minimalnej liczby napadów padaczkowych podczas <i>baseline</i> – 1 (1,3)	Przerwanie leczenia: 8/77 (10,4) opis prawidłowy: AE – 2 (2,6) brak skuteczności leczenia – 1 (1,3) przyczyny osobiste – 1 (1,3) utrata z FU – 1 (1,3) inne – 3 (3,9)
<b>Metodyka implementacji danych utraconych</b>	bd	
<b>Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa</b>	AE kategoryzowano z wykorzystaniem zaproponowanego przez FDA słownika COSTART, wydanie 3	
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	<i>Superiority</i>	
<b>Metoda analizy wyników</b>	<b>Skuteczność:</b> mITT (wszyscy pacjenci, którzy przeszli randomizację i dla których były dostępne dane co najmniej 1 oceny pod kątem wystąpienia napadu padaczkowego, podczas podwójnie zaślepionego okresu badania) <b>Bezpieczeństwo:</b> mITT (wszyscy pacjenci, którzy przeszli randomizację i przyjęli $\geq 1$ dawkę interwencji)	
<b>Lokalizacja badania</b>	Wieloośrodkowe (Europa: Włochy, Brytania, Finlandia, Dania, Szwecja)	
<b>Sponsor badania</b>	Novo Nordisk	

a) W badaniu zastosowano wcześniej obowiązującą klasyfikację napadów padaczkowych b) Każdy z pacjentów został uwzględniony 1 raz przy każdym z przyjmowanych równocześnie LPP; c) Klonazepam.

**D.1.5.2 SACHDEO 1997****Sachdeo 1997 [27]**

**Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa**

## Sachdeo 1997 [27]

## TGB w porównaniu z PLC, w ramach terapii skojarzonej pacjentów z niedostatecznie kontrolowaną ogniskową padaczką, leczonych 1–3 LPP

## Najważniejsze kryteria włączenia

1. Pacjenci w wieku 12–75 lat, z masą ciała  $\geq 45$  kg, u których rozpoznano ogniskowe napady padaczkowe z zaburzoną przytomnością, z lub bez wtórnego uogólnienia (wiarygodna obserwacja kliniczna);
2. Wynik badania EEG wskazujący na padaczkę ogniskową;
3. Wystąpienie  $\geq 6$  ogniskowych napadów padaczkowych z zaburzoną przytomnością (wyłącznie jednego typu lub wraz z napadami padaczkowymi innego typu) w ciągu 8 tyg. przed wizytą skringową;
4. Przynajmniej jeden epizod ogniskowego napadu padaczkowego z zaburzoną przytomnością, w każdym z dwóch 4-tygodniowych okresów, w czasie 8 tyg. poprzedzających wizytę skringową;
5. Terapia 1–3 LPP w stabilnej dawce, w tym co najmniej 1 LPP indukującym enzymy wątrobowe (tym samym wykluczając monoterapię kwasem walproinowym, który nie należy do leków indukujących enzymy wątrobowe);
6. Tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny wykonany po zdiagnozowaniu padaczki;
7. Wyrażenie pisemnej, świadomej zgody na udział w badaniu.

## Najważniejsze kryteria wykluczenia

1. Kobiety w ciąży, w okresie karmienia piersią lub w wieku rozrodczym, przy braku stosowania uznanych metod antykoncepcyjnych;
2. Napady inne niż padaczkowe w historii choroby pacjenta, inna aktywna choroba OUN, niestabilna lub poważna choroba psychiatryczna;
3. Nadużywanie lub uzależnienie od substancji psychoaktywnych lub alkoholu;
4. Niekontrolowana lub ciężka choroba psychiatryczna;
5. Nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych, inne niż wynające z faktu równocześnie przyjmowanych przez pacjenta LPP;
6. Przyjmowanie innych leków w ramach badania klinicznego, w ciągu 30 dni przed wizytą skringową.

## Oceniane punkty końcowe

## I-rzędowy PK:

- Zmiana względem *baseline* mediany częstości napadów padaczkowych z zaburzoną przytomnością na 28 dni;

## Pozostałe PK:

- Wskaźnik odpowiedzi, definiowany jako odsetek pacjentów, u których nastąpiło  $\geq 50\%$  zmniejszenie częstości napadów padaczkowych z zaburzoną przytomnością;
- Profil bezpieczeństwa.

## Charakterystyka populacji

Cecha populacji	TGB 32 mg/d (16 mg BID)	TGB 32 mg/d (8 mg QID)	PLC
Liczba pacjentów	106	105	107
Wiek [lata], średnia (zakres)	33,4 (12–67)	32,6 (12–66)	35,3 (13–71)
Odsetek mężczyzn [%]	61	57	50
BMI [kg/m <sup>2</sup> ], średnia (SD)	bd	bd	bd
Czas od diagnozy [lata], mediana (zakres)	18 (3–54)	22 (1–45)	24 (2–62)
Wyjściowa częstość napadów na 28 dni, mediana (zakres)	8,4 (bd) <sup>a</sup>	7,9 (bd) <sup>a</sup>	8,0 (bd) <sup>a</sup>
Typ napadów padaczkowych, n (%) <sup>b</sup>	Ogniskowe ogółem	318 (100)	
	• z zachowaną przytomnością	140 (44,0)	
	• z zaburzoną przytomnością	317 (99,7)	
	• z ewolucją do dwustronnych toniczno-klonicznych (wtórn timerie uogólnione)	bd	bd
Uogólnione	bd	bd	bd

Sachdeo 1997 [27]				
	<b>Gorączkowe</b>	bd	bd	bd
	<b>Napady w klastrach</b>	bd	bd	bd
	<b>Niesklasyfikowane</b>	bd	bd	bd
<b>Liczba aktualnie przyjmowanych LPP, n (%)</b>	1	bd	bd	bd
	2	bd	bd	bd
	3	bd	bd	bd
<b>Liczba przyjmowanych LPP w historii leczenia, n (%)</b>	0	bd	bd	bd
	1	bd	bd	bd
	2	bd	bd	bd
	3	bd	bd	bd
	≥4	bd	bd	bd
<b>Liczba przyjmowanych LPP w historii leczenia, średnia (zakres)</b>		6,0 (1–14)	6,9 (2–20)	6,5 (2–20)
<b>Rodzaj przyjmowanych LPP, n (%)</b>	LEV	bd	bd	bd
	LTG	bd	bd	bd
	CBZ	219 (69)		
	LCM	bd	bd	bd
	TPM	bd	bd	bd
	OXC	bd	bd	bd
	CLB	bd	bd	bd
	VPA	121 (38)		
	PHT	114 (36)		
	ZNS	bd		
	BRT <sup>c</sup>	25 (8)		
	BZD <sup>d</sup>	22 (7)		
	PB	25 (8)		
	Inne	bd		
	Interwencja i komparator			
<b>Układ badania</b>	Równoległy, w stosunku 1:1:1			
<b>Schemat leczenia</b>	<p><b>Badanie składało się z 4 okresów:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>baseline</i> – 8 tyg.</li> <li>• dostosowanie dawki (FI) – 4 tyg.</li> <li>• utrzymanie dawki (FII) – 8 tyg.</li> <li>• stopniowa redukcja dawki – 4 tyg.</li> </ul> <p>Po zakończeniu okresu <i>baseline</i>, pacjenci zostali zrandomizowani do jednej z 3 grup: <b>TGB 16 mg BID</b>, <b>TGB 8 mg QID</b> lub <b>PLC</b>.</p>			



**Sachdeo 1997 [27]****TGB 32 mg/d (16 mg BID):**

W fazie dostosowania pacjenci rozpoczęli leczenie TGB 4 mg BID, następnie, po 1 tyg., dawka TGB była zwiększona do 8 mg BID, po 2 tyg. następowało zwiększenie dawki do 12 mg BID, aż do osiągnięcia docelowej dawki 16 mg BID w 4. tyg.

**TGB 32 mg/d (8 mg QID):**

W fazie dostosowania pacjenci rozpoczęli leczenie TGB 2 mg QID, następnie, po 1 tyg., dawka TGB była zwiększona do 4 mg QID, po 2 tyg. następowało zwiększenie dawki do 6 mg QID, aż do osiągnięcia docelowej dawki 8 mg QID w 4. tyg.

W przypadku gdy, podczas fazy dostosowywania dawki, wystąpiło AE prawdopodobnie związane z podawanym leczeniem, istniała możliwość redukcji dawki do 24 mg/d przez maksymalnie 3 dni. Jeżeli niepożądane objawy powróciły po ponownym zwiększeniu dawki do 32 mg/d, pacjent mógł ukończyć badanie przyjmując TGB w dawce 24 mg/d, bez utraty zaślepienia.

**LPP:** Pacjenci kontynuowali wcześniejszą terapię dozwolonymi LPP w stałej niezmienionej dawce.

Po zakończeniu fazy utrzymania dawki pacjenci kontynuowali leczenie w ramach badania długoterminowego lub stopniowo wycofywano lek.

<b>Kointerwencje</b>	bd na temat leków przyjmowanych przez pacjenta innych niż LPP		
<b>Okres interwencji/obserwacji [tyg.]</b>	OI: 16 (faza dostosowania dawki 4 tyg. + faza utrzymania dawki 8 tyg. + stopniowa redukcja dawki 4 tyg.)		
<b>Metodyka</b>			
<b>Typ i podtyp badania wg AOTMiT</b>	IIA		
<b>Randomizacja</b>	TAK, randomizacja blokowa (wielkość bloków: 6) SAS wersja 6.4		
<b>Ukrycie kodu alokacji</b>	TAK		
<b>Zaślepienie</b>	TAK, podwójne		
<b>Utrata z badania, n/N (%)</b>	16/106 (15,1) opis prawidłowy: AE – 14 (13,2) brak skuteczności – 1 (0,9) inne – 1 (0,9)	21/105 (20,0) opis prawidłowy: AE – 10 (9,5) brak skuteczności – 1 (1,0) inne – 10 (9,5)	10/107 (9,3) opis prawidłowy: AE – 7 (6,5) brak skuteczności – 1 (0,9) inne – 2 (1,9)
<b>Metodyka implementacji danych utraconych</b>	bd		
<b>Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa</b>	bd		
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	Superiority		
<b>Metoda analizy wyników</b>	<b>Skuteczność i bezpieczeństwo:</b> mITT (wszyscy pacjenci, którzy przeszli randomizację i dla których dostępny był co najmniej 1 wyn k do oceny napadów padaczkowych w trakcie trwania badania)		
<b>Lokalizacja badania</b>	Wieloośrodkowe (Stany Zjednoczone)		
<b>Sponsor badania</b>	Novo Nordisk		

a) Dotyczy napadów częściowych z zaburzoną przytomnością; b) W badaniu zastosowano wcześniej obowiązującą klasyfikację napadów padaczkowych c) Prymidon; d) Klorazepan.

**D.1.5.3 UTHMAN 1998****Uthman 1998 [28]**

**Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa TGB w porównaniu z PLC, w ramach terapii skojarzonej pacjentów z niedostatecznie kontrolowaną padaczką z napadami ogniskowymi z utratą przytomności, leczonych 1–3 LPP**

## Uthman 1998 [28]

## Najważniejsze kryteria włączenia

1. Pacjenci w wieku 12–77 lat, z rozpoznaną padaczką ogniskową i dobrym ogólnym stanem zdrowia;
2. Wystąpienie  $\geq 6$  ogniskowych napadów padaczkowych z zaburzoną przytomnością (wyłącznie jednego typu lub wraz z napadami padaczkowymi innego typu) w ciągu 8 tyg. przed wizytą skringingową;
3. Przynajmniej jeden epizod ogniskowego napadu padaczkowego z zaburzoną przytomnością, w każdym z dwóch 4-tygodniowych okresów, w czasie 8 tyg. poprzedzających wizytę skringingową;
4. Wynik badania EEG wskazujący na padaczkę ogniskową;
5. Przynajmniej jeden wynik badania neuroobrazowego mózgu pozwalający na wykluczenie postępującego przebiegu choroby;
6. Terapia 1–3 LPP w stabilnej dawce przez co najmniej 8 tyg. poprzedzających *baseline* i podczas trwania badania, w tym co najmniej 1 LPP indukującym enzymy wątrobowe (fenytoiną, karbamazepiną, fenobarbitalem lub prymidonem). Leczenie kwasem walproinowym było dopuszczone tylko w skojarzeniu z LPP indukującym enzymy wątrobowe;
7. Wyrażenie pisemnej, świadomej zgody na udział w badaniu.

## Najważniejsze kryteria wykluczenia

1. Kobiety w ciąży lub w okresie karmienia piersią;
2. Leczenie kwasem walproinowym w monoterapii.

## Oceniane punkty końcowe

## I-rzędowy PK:

- Zmiana względem baseline mediana częstości napadów padaczkowych z zaburzoną przytomnością na 28 dni;

## Pozostałe PK:

- Wskaźnik odpowiedzi, definiowany jako odsetek pacjentów, u których nastąpiło  $\geq 50\%$  zmniejszenie częstości napadów (z podziałem na typ napadów);
- Profil bezpieczeństwa.

## Charakterystyka populacji

Cecha populacji	TGB 16 mg/d	TGB 32 mg/d	TGB 56 mg/d	PLC
Liczba pacjentów	61	88	57	91
Wiek [lata], średnia (zakres)	34,0 (12–77)			
Odsetek mężczyzn [%]	58			
BMI [kg/m <sup>2</sup> ], średnia (SD)	bd	bd	bd	bd
Czas od diagnozy [lata], mediana (zakres)	22,9 (1,4–65,8)			
Wyjściowa częstość napadów na 28 dni, mediana (zakres) <sup>a</sup>	8,5 (2,6–170) <sup>a</sup>	9,6 (2,2–401) <sup>a</sup>	9,1 (2,1–209) <sup>a</sup>	7,4 (2,8–109) <sup>a</sup>
Ogniskowe ogółem	61 (100)	88 (100)	57 (100)	91 (100)
• z zachowaną przytomnością	bd	bd	bd	bd
• z zaburzoną przytomnością	61 (100)	88 (100)	57 (100)	91 (100)
Typ napadów padaczkowych, n (%) <sup>b</sup>				
• z ewolucją do dwustronnych toniczno-klonicznych (wtórnie uogólnione)	bd	bd	bd	bd
Uogólnione	bd	bd	bd	bd
Gorączkowe	bd	bd	bd	bd
Napady w klasterach	bd	bd	bd	bd
Niesklasyfikowane	bd	bd	bd	bd
Liczba aktualnie przyjmowanych	1	bd	bd	bd
	2	bd	bd	bd

Uthman 1998 [28]					
LPP, n (%)	3	bd	bd	bd	bd
Liczba przyjmowanych LPP w historii leczenia, n (%)	0	bd	bd	bd	bd
	1	bd	bd	bd	bd
	2	bd	bd	bd	bd
	3	bd	bd	bd	bd
	≥4	bd	bd	bd	bd
Liczba przyjmowanych LPP w historii leczenia, mediana (zakres)	7,0 (2,0–20,0)				
Rodzaj przyjmowanych LPP, n (%)	LEV	bd	bd	bd	bd
	LTG	bd	bd	bd	bd
	CBZ	205 (69,0)			
	LCM	bd	bd	bd	bd
	TPM	bd	bd	bd	bd
	OXC	bd	bd	bd	bd
	CLB	bd	bd	bd	bd
	VPA	79 (26,6)			
	PHT	94 (31,6)			
	ZNS	bd	bd	bd	bd
	BRT <sup>c</sup>	40 (13,5)			
	BZD	bd	bd	bd	bd
	PB	76 (25,6)			
	Inne	bd	bd	bd	bd
Interwencja i komparator					
Układ badania	Równoległy, w stosunku 3:2:3:2				
Schemat leczenia	<p><b>Badanie składało się z 4 okresów:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>baseline</i> – 12 tyg.</li> <li>• dostosowanie dawki – 4 tyg.</li> <li>• utrzymanie dawki – 12 tyg.</li> <li>• stopniowa redukcja dawki – 4 tyg.</li> </ul> <p><b>Po zakończeniu okresu <i>baseline</i>, pacjenci zostali zrandomizowani do jednej z 4 grup:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>TGB 16 mg/d:</b> początkowo 8 mg/d (2 mg TGB QID), po 2 tygodniach zwiększenie dawki o 8 mg/d;</li> <li>• <b>TGB 32 mg/d:</b> 8 mg/d (2 mg TGB QID) przez pierwszy tydzień, następnie cotygodniowo zwiększano dawkę o 8 mg/d przez 3 kolejne tygodnie;</li> <li>• <b>TGB 56 mg/d:</b> 8 mg/d (2 mg TGB QID) przez pierwszy tydzień, następnie cotygodniowo zwiększano dawkę o 16 mg/d przez 3 kolejne tygodnie;</li> <li>• <b>PLC</b> podawano w sposób imitujący stopniowe zwiększanie dawkowania.</li> </ul> <p>W przypadku gdy, podczas fazy dostosowywania dawki, wystąpiło AE dopuszczono możliwość redukcji dawki przez maksymalnie 3 dni. Po tym czasie, ponownie podawano wyższą dawkę. Jeśli pacjent ponownie wykazywał objawy braku tolerancji, podejmowano decyzje o wycofaniu z badania.</p> <p><b>LPP:</b> Pacjenci przyjmowali dopuszczone LPP w stałej dawce (nie dozwolone były zmiany dawkowania równocześnie przyjmowanych LPP).</p> <p>Po zakończeniu 12-tygodniowej fazy utrzymania dawki, przez 4 tyg. stopniowo</p>				

Uthman 1998 [28]					
wycofywano lek.					
<b>Kointerwencje</b>	bd na temat innych niż LPP, leków przyjmowanych przez pacjenta				
<b>Okres interwencji/obserwacji [tyg.]</b>	OI: 20 (faza dostosowania dawki 4 tyg. + faza utrzymania dawki 12 tyg. + stopniowa redukcja dawki 4 tyg.)				
Metodyka					
<b>Typ i podtyp badania wg AOTMiT</b>	IIA				
<b>Randomizacja</b>	TAK, brak opisu metody				
<b>Ukrycie kodu alokacji</b>	TAK				
<b>Zaślepienie</b>	TAK, podwójne				
<b>Utrata z badania, n/N (%)</b>	<table border="0"> <tr> <td>6/61 (9,8) opis prawidłowy: AE – 4 (6,6) brak skuteczności leczenia – 2 (3,3)</td> <td>18/88 (20,5) opis prawidłowy: AE – 13 (14,8) brak skuteczności leczenia – 1 (1,1) przyczyny osobiste – 2 (2,3) inne – 2 (2,3)</td> <td>17/57 (29,8) opis prawidłowy: AE – 9 (15,8) brak skuteczności leczenia – 5 (8,8) niezgodność z protokołem – 1 (1,8) utrata z FU – 1 (1,8) inne – 1 (1,8)</td> <td>13/91 (14,3) opis prawidłowy: AE – 7 (7,7) brak skuteczności leczenia – 6 (6,6)</td> </tr> </table>	6/61 (9,8) opis prawidłowy: AE – 4 (6,6) brak skuteczności leczenia – 2 (3,3)	18/88 (20,5) opis prawidłowy: AE – 13 (14,8) brak skuteczności leczenia – 1 (1,1) przyczyny osobiste – 2 (2,3) inne – 2 (2,3)	17/57 (29,8) opis prawidłowy: AE – 9 (15,8) brak skuteczności leczenia – 5 (8,8) niezgodność z protokołem – 1 (1,8) utrata z FU – 1 (1,8) inne – 1 (1,8)	13/91 (14,3) opis prawidłowy: AE – 7 (7,7) brak skuteczności leczenia – 6 (6,6)
6/61 (9,8) opis prawidłowy: AE – 4 (6,6) brak skuteczności leczenia – 2 (3,3)	18/88 (20,5) opis prawidłowy: AE – 13 (14,8) brak skuteczności leczenia – 1 (1,1) przyczyny osobiste – 2 (2,3) inne – 2 (2,3)	17/57 (29,8) opis prawidłowy: AE – 9 (15,8) brak skuteczności leczenia – 5 (8,8) niezgodność z protokołem – 1 (1,8) utrata z FU – 1 (1,8) inne – 1 (1,8)	13/91 (14,3) opis prawidłowy: AE – 7 (7,7) brak skuteczności leczenia – 6 (6,6)		
<b>Metodyka implementacji danych utraconych</b>	bd				
<b>Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa</b>	AE kategoryzowano z wykorzystaniem zaproponowanego przez FDA słownika COSTART, wydanie 3				
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	<i>Superiority</i>				
<b>Metoda analizy wyników</b>	<b>Skuteczność:</b> mITT (wszyscy pacjenci, którzy przeszli randomizację i dla których były dostępne dane dla co najmniej 1 okresu oceny epizodów padaczkowych, podczas 16-tygodniowego okresu interwencji) <b>Bezpieczeństwo:</b> ITT				
<b>Lokalizacja badania</b>	Wieloośrodkowe (Stany Zjednoczone)				
<b>Sponsor badania</b>	Novo Nordisk				

a) Dotyczy napadów częściowych z zaburzeniami świadomości; b) W badaniu zastosowano wcześniej obowiązującą klasyfikację napadów padaczkowych; c) Prymidon.

## D.2. Charakterystyka badania przedłużonego C021

Sperling 2020 [43–45]
<b>Wieloośrodkowe, eksperymentalne, niezaślepienie badanie III fazy, którego celem była ocena bezpieczeństwa CNB w terapii dodanej u dorosłych pacjentów z niekontrolowaną padaczką z napadami ogniskowymi.</b>
<b>Najważniejsze kryteria włączenia</b>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Pacjenci w wieku 18–70 lat;</li> <li>2. Zdiagnozowana padaczka ogniskowa zgodnie z definicją ILAE (2017 r.);</li> <li>3. Brak kontroli objawów padaczkowych mimo terapii <math>\geq 1</math> LPP w okresie ostatnich 2 lat przed włączeniem do badania;</li> <li>4. Wynik badania EEG potwierdzający diagnozę oraz tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny wykluczający progresywną przyczynę choroby wykonany nie wcześniej niż 10 lat przed włączeniem do badania;</li> <li>5. Przyjmowanie od 1 do 3 LPP w stabilnych dawkach przez <math>\geq 3</math> tyg. przed rozpoczęciem przyjmowania CNB;</li> <li>6. Stymulacja nerwu błędnego była dopuszczona (i nie była traktowana jako LPP) pod warunkiem, że implementacja nastąpiła <math>\geq 5</math> mies. przed wizytą skринingową, a parametry stymulacji pozostały niezmiennione w okresie co najmniej 4 tyg. przed <i>baseline</i>.</li> </ol>

## Sperling 2020 [43–45]

## Najważniejsze kryteria wykluczenia

1. Jakakolwiek wysypka po podaniu leku lub reakcja nadwrażliwości na lek w wywiadzie lub ciężkie skórne reakcje niepożądane po podaniu leku u krewnych pierwszego stopnia;
2. Przyjmowanie wigałaty lub ezogabiny w okresie ostatniego roku, ciągłe przyjmowanie felbamatu przez okres krótszy niż 18 kolejnych mies.;
3. Stan padaczkowy w okresie ostatnich 3 mies. przed skринingiem;
4. Nadużywanie alkoholu, substancji psychoaktywnych w okresie ostatnich 2 lat przed skринingiem;
5. Klinicznie istotna choroba psychiatryczna, myśli samobójcze w okresie ostatnich 6 mies., skłonności samobójcze w okresie ostatnich 2 lat przed skринingiem lub  $\geq 1$  próba samobójcza w przeszłości.

## Oceniane punkty końcowe

## • Bezpieczeństwo:

- AE zgodnie z MedDRA v. 20.0;
- badania laboratoryjne;
- pomiary 12-odprowadzeniowym EKG;
- ocena parametrów życiowych;
- badania fizykalne i neurologiczne;
- ocena skłonności samobójczych z wykorzystaniem skali *Columbia Suicide Severity Rating Scale*;
- ocena ryzyka DRESS (ang. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*);

## • Farmakokinetyka:

- stężenie fenytoiny i fenobarbitalu w osoczu mierzone przed podaniem CNB i w trakcie 12 tyg. fazy dostosowywania dawki.

## Charakterystyka populacji

Cecha populacji		
Liczba pacjentów		1339
Wiek [lata], średnia (SD)		39,7 (12,8)
Odsetek mężczyzn [%]		50,3
BMI [kg/m <sup>2</sup> ], średnia (SD)		26,9 (6,0)
Czas od diagnozy [lata], średnia (SD)		22,9 (14,4)
Wyjściowa częstość napadów na 28 dni		bd
Typ napadów padaczkowych, n (%)	Ogniskowe z zachowaną świadomością bez manifestacji ruchowej	271 (20,2)
	Ogniskowe z zachowaną świadomością ruchowe	324 (24,2)
	Ogniskowe z zaburzeniami świadomości	1036 (77,4)
	Ogniskowe z ewolucją do dwustronnych toniczno-klonicznych (wtórnie uogólnione)	786 (58,7)
Liczba przyjmowanych LPP, n (%)	0	3 (0,2)
	1	238 (17,8)
	2	510 (38,1)
	3	588 (43,9) <sup>a</sup>
Rodzaj przyjmowanych LPP, n (%) (≥10% pacjentów)	LEV	523 (39,1)
	LTG	446 (33,3)
	CBZ	369 (27,6)
	LCM	324 (24,2)
	TPM	175 (13,1)

Sperling 2020 [43–45]	
OXC	174 (13,0)
CLB	179 (13,4)
VPA	412 (30,8)
Interwencja i komparator	
Schemat leczenia	<p><b>Faza początkowa 12 tyg.:</b>  <b>Stopniowe zwiększanie dawki CNB wg schematu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 12,5 mg w 1 i 2 tyg.</li> <li>• 25 mg w 3 i 4 tyg.</li> <li>• 50 mg w 5 i 6 tyg.</li> <li>• 100 mg w 7 i 8 tyg.</li> <li>• 150 mg w 9 i 10 tyg.</li> <li>• 200 mg w 11 i 12 tyg.</li> </ul> <p><b>LPP (z wyjątkiem PHT i PB):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Możliwość zmiany leku, zmiany dawki lub całkowitego zaprzestania przyjmowania leku, również dawka CNB mogła być dostosowywana indywidualnie, w zależności od potrzeb klinicznych</li> </ul> <p><b>LPP – PHT i PB:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nie dozwolono redukcji dawki ani przerwania miareczkowania CNB, jak również niedozwolona była zmiana, zmiana dawki lub całkowite zaprzestanie przyjmowania innych LPP</li> <li>• W przypadku wystąpienia toksyczności związanej z dawką produktu leczniczego dopuszczono możliwość redukcji dawki PHT lub PB o 25–33% w zależności od oceny klinicznej. W przypadku dalszej konieczności redukcji dawki, dozwolono zmniejszenie do około 2/3 całkowitej dawki początkowej.</li> </ul> <p><b>Faza utrzymania dawki:</b>  <b>CNB:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dozwolone było dalsze zwiększanie dawki CNB o 50 mg/d co 2 tyg., aż do osiągnięcia maksymalnej dawki 400 mg/d w 18 tyg.,</li> <li>• W przypadku złej tolerancji CNB dopuszczano możliwość zmniejszenia jego dawki po osiągnięciu docelowej dawki 200 mg/d</li> </ul> <p><b>Inne LPP:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Istniała możliwość dostosowania dawki leków dodatkowych (w tym PHT i PB), również dodania kolejnego LPP (poza PHT i PB) lub zaprzestania przyjmowania LPP.</li> </ul>
	Kointerwencje
Okres interwencji/obserwacji [tyg.]	OI: 12 mies. (faza dostosowania dawki 12 tyg. + faza utrzymania dawki do 12 mies.)
Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTMiT	IID
Zaślepienie	Brak
Kierunek badania	Prospektywne
Utrata z badania, n/N (%)	<p><b>269/1347 (20,0):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• AE – 137 (10,2);</li> <li>• Wycofanie zgody na udział w badaniu, z przyczyn innych niż AE – 74 (5,5);</li> <li>• Utrata z FU – 11 (0,1);</li> <li>• Niezgodność z protokołem – 6 (&lt;0,1);</li> <li>• Ukończone (jak podano w formularzu) – 5 (&lt;0,1);</li> <li>• Cięża – 1 (&lt;0,1);</li> <li>• Inne – 35 (2,6)</li> </ul>
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	MedDRA v. 20.0
Testowana hipoteza wyjściowa	nd
Metoda analizy wyników	mITT – wszyscy pacjenci zrekrutowani do badania, którzy otrzymali co

---

<b>Sperling 2020 [43–45]</b>	
najmniej 1 dawkę CNB	
<b>Ocena NICE</b>	7/8
<b>Lokalizacja badania</b>	Wieloośrodkowe (Argentyna, Australia, Bułgaria, Chile, Czechy, Niemcy, Węgry, Meksyk, Polska, Serbia, Hiszpania, Szwecja, Rosja, Ukraina, Korea Pd., Tajlandia, Stany Zjednoczone)
<b>Sponsor badania</b>	SK Life Science, Inc.

a) 1 pacjent przyjmował 4 LPP

## Aneks E. Szczegółowa ocena wiarygodności włączonych badań

### E.1. Badania RCT

#### E.1.1. Badania dla CNB

##### E.1.1.1 C013

Tabela 14.  
Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Chung 2020 na podstawie Cochrane Handbook

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
<b>Szczegóły badania</b>	
Referencja	Chung 2020 (C013)
<b>Projekt badania</b>	
<input checked="" type="checkbox"/>	Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją
<b>Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:</b>	
Interwencja	CNB
Komparator:	PLC
<b>Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu</b>	Procentowa zmiana częstości napadów padaczkowych w ciągu 28 dni względem wartości wyjściowej, w okresie 12 tyg. interwencji (faza dostosowania dawki i faza utrzymania dawki)
<b>Określ oceniany wynik liczbowy.</b> W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wyn k liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	Mediana procentowej zmiany częstości napadów padaczkowych na 28 dni wyniosła 55,6% w grupie przyjmującej CNB i 21,5% w grupie otrzymującej PLC (p<0,0001). Wynik przedstawiono na Rycinie 2 A w publikacji głównej.
<b>Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?</b>	



## Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

- do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
- do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)

Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):

- stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
  - niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
  - nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania
- Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)
- Artykuł(y) z czasopisma z wynkami badania
  - Protokół badania
  - Plan analizy statystycznej (SAP)
  - Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
  - Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
  - "Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
  - Abstrakty konferencyjne dot. badania
  - Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
  - Wniosek do komisji etyki badań
  - Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
  - Osobista komunikacja z badaczem
  - Osobista komunikacja ze sponsorem

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
<b>DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji</b>		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?		T
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Randomizacja przeprowadzona centralnie, z wykorzystaniem systemu IVRS/IWRS, ze stratyfikacją względem obszaru geograficznego, z którego rekrutowano pacjentów do badania	T
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	N
<b>Ocena ryzyka błędu</b>		<b>niskie</b>
<b>DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)</b>		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		N
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Badanie podwójnie zaślepienie. Zaślepieniu podlegali pacjenci, personel badania i badacze.	N

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
2.3. <b>Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI:</b> Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	nd	nd
2.4. <b>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI:</b> Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	nd	nd
2.5. <b>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI:</b> Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	nd	nd
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	mITT (wszyscy pacjenci którzy przeszli randomizację, przyjęli $\geq 1$ dawkę interwencji i którzy mieli przeprowadzoną $\geq 1$ ocenę skuteczności leczenia)	T
2.7. <b>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI:</b> Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	nd	nd
Ocena ryzyka błędu		niskie
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza mITT, odnotowano stosunkowo wysoką (9,5%) utratę pacjentów z badania. Przyczyny utraty z badania opisane prawidłowo.	PN
3.2. <b>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI:</b> Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	W przypadku danych utraconych posłużono się ostatnią dostępną obserwacją (LOCF <i>Last Observation Carried Forward</i> ). Utrata pacjentów z badania była podobna w obu grupach (9,7% w grupie przyjmującej CNB oraz 9,2% w grupie przyjmującej PLC). Przyczyny utraty pacjentów z obu grup były podobne i nie wskazywały na to, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości.	T
3.3. <b>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN:</b> Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	nd	nd
3.4. <b>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI:</b> Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	nd	nd
Ocena ryzyka błędu		niskie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Punkt końcowy wyznaczono w oparciu o dane raportowane codziennie przez pacjentów w indywidualnych kartach.	N
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Punkt końcowy mierzono w ten sam sposób w obu grupach.	N
4.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI</u> : Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Badanie podwójnie zaślepiene.	N
4.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI</u> : Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	nd	nd
4.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI</u> : Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	nd	nd
Ocena ryzyka błędu		niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepiene dane?	Sporządzono protokół badania. Opis metod analizy danych i dane raportowane nie budzą zastrzeżeń.	PT
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...	-	-
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Sposób pomiaru punktu końcowego został szczegółowo opisany w protokole badania i pokrywa się z tym przedstawionym w publikacji <sup>a</sup> .	PN
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?		PN
Ocena ryzyka błędu		niskie
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: niskie		

a) Na podstawie szczegółowego raportu z badania klinicznego (CSR, ang. *Clinical Study Report*) otrzymanego od klienta.

## E.1.1.2 C017

Tabela 15.  
Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Krauss 2020 na podstawie Cochrane Handbook

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
<b>Szczegóły badania</b>	
Referencja	Krauss 2020 (C017)
<b>Projekt badania</b>	
<input checked="" type="checkbox"/>	Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją
<b>Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:</b>	
Interwencja	CNB Komparator: PLC
<b>Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu</b>	<p>Procentowa zmiana średniej częstości napadów padaczkowych / 28 dni względem wartości wyjściowej w 18-tygodniowym okresie interwencji (na potrzeby wymogów FDA)</p> <p>Odsetek pacjentów, u których nastąpiła odpowiedź na leczenie, definiowana jako <math>\geq 50\%</math> zmniejszenie częstości napadów padaczkowych w okresie 12-tygodniowej fazy po osiągnięciu docelowej dawki interwencji (na potrzeby wymogów EMA)</p>
<b>Określ oceniany wynik liczbowy.</b> W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wyn k liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	<p>Procentowa zmiana średniej częstości napadów padaczkowych / 28 dni wyniosła: -55,0% (IQR: -73,0; -23,0; <math>p &lt; 0,0001</math>) w grupie przyjmującej CNB w dawce 200 mg, -55,0% (IQR: -85,0; -28,0; <math>p &lt; 0,0001</math>) w grupie przyjmującej CNB w dawce 400 mg, oraz -24,0% (IQR: -45,0; -7,0) w grupie otrzymującej PLC.</p> <p>Wynik przedstawiono na rycinie 3A w publ kacji głównej.</p> <p>Odpowiedź na leczenie była obserwowana u:</p> <p>56% (OR: 3,74; 95%CI: 2,06; 6,80; <math>p &lt; 0,0001</math>) w grupie przyjmującej CNB w dawce 200 mg,</p> <p>64% (OR: 5,24; 95%CI: 2,84; 9,67; <math>p &lt; 0,0001</math>) w grupie przyjmującej CNB w dawce 400 mg oraz 25% w grupie otrzymującej PLC.</p> <p>Wynik przedstawiono na rycinie 3B w publ kacji głównej.</p>
<b>Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?</b>	
<input checked="" type="checkbox"/>	do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
<input type="checkbox"/>	do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)
<b>Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):</b>	
<input type="checkbox"/>	stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
<input type="checkbox"/>	niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy

## Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

- nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania
- Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)
- Artykuł(y) z czasopisma z wynkami badania
  - Protokół badania
  - Plan analizy statystycznej (SAP)
  - Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
  - Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
  - "Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
  - Abstrakty konferencyjne dot. badania
  - Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
  - Wniosek do komisji etyki badań
  - Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
  - Osobista komunikacja z badaczem
  - Osobista komunikacja ze sponsorem

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
<b>DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji</b>		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	Randomizacja przeprowadzona centralnie, z wykorzystaniem systemu IVRS/IWRS, randomizacja blokowa celem zapewnienia równego przydziału do grup pacjentów rekrutowanych z poszczególnych krajów.	T
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		T
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Brak znaczących różnic pomiędzy grupami.	N
<b>Ocena ryzyka błędu</b>		<b>niskie</b>
<b>DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)</b>		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		N
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Badanie podwójnie zaślepienie.	N
2.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI:</u> Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	nd	nd
2.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI:</u> Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	nd	nd

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
2.5. <b>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI:</b> Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	nd	nd
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	mITT – wszyscy pacjenci zrandomizowani, którzy przyjęli $\geq 1$ dawkę interwencji i dla których dostępny był co najmniej 1 wynik dotyczący napadów po okresie baseline, W fazie utrzymania dawki – mITT – wszyscy pacjenci, którzy przeszli 6 tyg. fazę dostosowania dawki leku, a następnie przyjęli co najmniej 1 dawkę interwencji w ramach 12-tygodniowej fazy II i, dla których dostępne były dane dotyczące napadów w fazie II	T
2.7. <b>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI:</b> Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	nd	nd
Ocena ryzyka błędu		niskie
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza mITT, odnotowano wysoką (do 27%) utratę pacjentów z badania. Przyczyny utraty z badania opisane prawidłowo.	N
3.2. <b>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI:</b> Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	Nie stosowano metody imputacji brakujących wyników. Celem oceny wpływu innych częstości występowania napadów padaczkowych oraz brakujących danych na pierwszorzędowy punkt końcowy, przeprowadzono analizy wrażliwości. Osobne analizy wykonano dla fazy dostosowania dawki, dla pierwszych 6 tyg. fazy utrzymania dawki oraz dla ostatnich 6 tyg. fazy utrzymania dawki.	PN
3.3. <b>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN:</b> Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	Utrata pacjentów z badania różniła się pomiędzy grupami (13% w grupie przyjmującej PLC, 12% w grupie przyjmującej CNB w dawce 100 mg, 18,2% w grupie przyjmującej CNB w dawce 200 mg oraz 27% w grupie przyjmującej CNB w dawce 400 mg). Wysoka utrata pacjentów nie wpłynęła znacząco na wyn k dla ocenianego punktu końcowego. Pomimo większej utraty pacjentów, w grupie otrzymującej CNB w wyższej dawce wynik dla populacji ITT nie różnił się znacząco od wyn ku dla populacji mITT. Zgodnie z informacją przedstawioną w raporcie EMA oceniającym CNB przeprowadzono inne analizy, na ich podstawie potwierdzono wielkość efektu i jego wiarygodność [34]	PN
3.4. <b>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI:</b> Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego	nd	nd

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
prawdziwej wartości?		
Ocena ryzyka błędu		niskie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Punkt końcowy wyznaczono, w oparciu o dane raportowane codziennie przez pacjentów w indywidualnych kartach.	N
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Punkt końcowy mierzono w ten sam sposób w obu grupach.	N
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Badanie podwójnie zaślepienie.	N
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	nd	nd
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	nd	nd
Ocena ryzyka błędu		niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepienie dane?	Sporządzono protokół badania. Opis metod analizy danych i dane raportowane nie budzą zastrzeżeń.	PT
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...	-	-
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Sposób pomiaru punktu końcowego został szczegółowo opisany w protokole badania i pokrywa się z tym przedstawionym w publikacji	N
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?		N
Ocena ryzyka błędu		niskie
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: niskie		

## E.1.2. Badania dla BRV

### E.1.2.1 BITON 2014

Tabela 16.  
Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Biton 2014 na podstawie Cochrane Handbook

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
<b>Szczegóły badania</b>	
Referencja	Biton 2014
<b>Projekt badania</b>	
<input checked="" type="checkbox"/>	Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją
<b>Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:</b>	
Interwencja	BRV
Komparator:	PLC
<b>Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu</b>	Mediana częstości ogniskowych napadów padaczkowych na tydzień w 12-tygodniowym okresie leczenia (procentowa redukcja w grupach otrzymujących BRV względem PLC).
<b>Określ oceniany wynik liczbowy.</b> W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wyn k liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	BRV 50 mg/d: 12,8 (p = 0,025)
<b>Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?</b>	
<input checked="" type="checkbox"/>	do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
<input type="checkbox"/>	do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)
<b>Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):</b>	
<input type="checkbox"/>	stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
<input type="checkbox"/>	niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
<input type="checkbox"/>	nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania
Które z poniższych źródeł <u>uzyskano</u> , aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	
<input checked="" type="checkbox"/>	Artykuł(y) z czasopisma z wyn kami badania
<input type="checkbox"/>	Protokół badania
<input type="checkbox"/>	Plan analizy statystycznej (SAP)
<input checked="" type="checkbox"/>	Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
<input type="checkbox"/>	Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)



## Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

- "Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
- Abstrakty konferencyjne dot. badania
- Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
- Wniosek do komisji etyki badań
- Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
- Osobista komunikacja z badaczem
- Osobista komunikacja ze sponsorem

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
<b>DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji</b>		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?		T
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Randomizacja przeprowadzona centralnie, randomizacja blokowa ze stratyfikacją ze względu wcześniejsze lub równoczesne przyjmowanie lewetyracetamu.	PT
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Brak znaczących różnic pomiędzy grupami.	N
<b>Ocena ryzyka błędu</b>		<b>niskie</b>
<b>DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)</b>		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		N
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Badanie podwójnie zaślepienie, prawidłowa metoda zaślepienia	N
2.3. <b>Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI:</b> Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	nd	nd
2.4. <b>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI:</b> Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	nd	nd
2.5. <b>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI:</b> Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	nd	nd
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	mITT (wszyscy pacjenci, którzy przeszli proces randomizacji i przyjęli ≥1 dawkę interwencji, z wyłączeniem 2 pacjentów których leczenie przebiegało w sposób niezgodny z obowiązującymi	PN

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
przepisami amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA), zasadami Dobrej Praktyki Klinicznej oraz wytycznymi Międzynarodowej Konferencji w sprawie Harmonizacji)		
2.7. <b>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI:</b> Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	W analizie nie uwzględniono pojedynczych pacjentów (1%) i prawdopodobnie nie miało to wpływu na uzyskane wyniki	PN
Ocena ryzyka błędu		pewne zastrzeżenia
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza mITT, odnotowano utratę pacjentów z badania $\leq 8\%$ . Przyczyny utraty z badania zostały opisane z wyszczególnieniem AE oraz braku skuteczności terapii, pozostałe przyczyny zostały podane łącznie. Jeden z pacjentów nie przyjął interwencji. Wystąpiły trzy błędy w procesie randomizacji. Jeden z pacjentów został wykluczony po przeprowadzeniu randomizacji ze względu na wysokie prawdopodobieństwo odstających wyników spowodowane odmiennością przebiegu choroby. Trzech pacjentów wykluczono po procesie randomizacji ze względu na sposób leczenia niezgodny z obowiązującymi przepisami amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA), zasadami Dobrej Praktyki Klinicznej oraz wytycznymi Międzynarodowej Konferencji w sprawie Harmonizacji).	PN
3.2. <b>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI:</b> Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	Nie opisano metody imputacji danych utraconych.	N
3.3. <b>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN:</b> Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	Podano przyczyny utraty z badania z uwzględnieniem AE i braku skuteczności. W grupie interwencji brak skuteczności nie stanowił przyczyny utraty, w grupie PLC 1 osoba wycofała się z badania z uwagi na niedostateczną skuteczność. Prawdopodobnie nie miało to wpływu na ostateczne wyniki badania.	PN
3.4. <b>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI:</b> Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	nd	nd
Ocena ryzyka błędu		niskie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Punkt końcowy wyznaczono, w oparciu o dane raportowane codziennie przez pacjentów w indywidualnych kartach.	PN

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Punkt końcowy mierzono w ten sam sposób w obu grupach.	N
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Badanie podwójnie zaślepienie.	N
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	nd	nd
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	nd	nd
Ocena ryzyka błędu		niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaselekcjonowane dane?	Sporządzono protokół badania w tym plan analizy danych.	PT
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...	-	-
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Brak dostępu do protokołu uniemożliwia dokładną weryfikację, niemniej w publikacji opisano definicje punktu końcowego. Ponadto jest to duże badanie kliniczne, zatem jest mało prawdopodobne, że występowały odstępstwa tym zakresie	PN
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?		PN
Ocena ryzyka błędu		pewne zastrzeżenia
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: pewne zastrzeżenia		

## E.1.2.2 FRENCH 2010

Tabela 17.  
Ocena ryzyka błędu systematycznego badania French 2010 na podstawie Cochrane Handbook

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
<b>Szczegóły badania</b>	
Referencja	French 2010
<b>Projekt badania</b>	
<input checked="" type="checkbox"/>	Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją
<b>Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:</b>	
Interwencja	BRV
Komparator:	PLC
<b>Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu</b>	zmiana względem baseline, mediany częstości napadów padaczkowych / 7 dni w grupach otrzymujących BRV, w porównaniu z grupą PLC
<b>Określ oceniany wynik liczbowy.</b> W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wyn k liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	BRV 50 mg/d: zmniejszenie o 22,1% [95%CI: 7,6; 34,3] (p = 0,004)
<b>Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?</b>	
<input checked="" type="checkbox"/>	do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
<input type="checkbox"/>	do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)
<b>Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):</b>	
<input type="checkbox"/>	stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
<input type="checkbox"/>	niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
<input type="checkbox"/>	nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania
Które z poniższych źródeł <u>uzyskano</u> , aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	
<input checked="" type="checkbox"/>	Artykuł(y) z czasopisma z wyn kami badania
<input type="checkbox"/>	Protokół badania
<input type="checkbox"/>	Plan analizy statystycznej (SAP)
<input checked="" type="checkbox"/>	Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
<input type="checkbox"/>	Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
<input type="checkbox"/>	"Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
<input type="checkbox"/>	Abstrakty konferencyjne dot. badania
<input type="checkbox"/>	Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
<input type="checkbox"/>	Wniosek do komisji etyki badań
<input type="checkbox"/>	Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
<input type="checkbox"/>	Osobista komunikacja z badaczem

## Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

 Osobista komunikacja ze sponsorem

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
<b>DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji</b>		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?		T
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Randomizacja przeprowadzona centralnie, randomizacja blokowa ze stratyfikacją ze względu wcześniejsze lub równoczesne przyjmowanie lewetyracetamu oraz karbamazepiny.	PT
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Brak znaczących różnic pomiędzy grupami.	N
<b>Ocena ryzyka błędu</b>		<b>niskie</b>
<b>DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)</b>		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		N
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Badanie podwójnie zaślepienie, prawidłowa metoda zaślepienia	N
2.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI:</u> Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	nd	nd
2.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI:</u> Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	nd	nd
2.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI:</u> Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	nd	nd
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	mITT (wszyscy pacjenci, którzy przeszli randomizację i przyjęli $\geq 1$ dawkę interwencji)	T
2.7. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI:</u> Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	nd	nd
<b>Ocena ryzyka błędu</b>		<b>niskie</b>

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza mITT, w grupie PLC odnotowano stosunkowo wysoką utratę pacjentów z badania ≤9%. Przyczyny utraty z badania opisane prawidłowo.	PN
3.2. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI</u> : Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	Nie opisano metody imputacji brakujących wyników.	N
3.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN</u> : Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	Utrata pacjentów z badania była wyższa w grupie przyjmującej PLC (9%) w porównaniu z grupą BRV 50 mg/d (2%). Przyczyny utraty pacjentów w każdej z grup były podobne i nie wskazywały na to, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości.	PN
3.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI</u> : Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	nd	nd
Ocena ryzyka błędu		niskie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Punkt końcowy wyznaczono w oparciu o dane raportowane codziennie przez pacjentów w indywidualnych kartach.	PN
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Punkt końcowy mierzono w ten sam sposób w obu grupach.	N
4.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI</u> : Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Badanie podwójnie zaślepiene.	N
4.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI</u> : Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	nd	nd
4.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI</u> : Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	nd	nd
Ocena ryzyka błędu		niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z	Sporządzono protokół badania w tym plan analizy danych.	PT

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezasłепione dane?		
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...	-	-
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Brak dostępu do protokołu uniemożliwia dokładną weryfikację, niemniej w publikacji opisano definicję punktu końcowego. Ponadto jest to duże badanie kliniczne, zatem jest mało prawdopodobne, że występowały odstępstwa tym zakresie	PN
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?		PN
<b>Ocena ryzyka błędu</b>		<b>niskie</b>
<b>OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: pewne zastrzeżenia</b>		

### E.1.2.3 KLEIN 2015

Tabela 18.  
Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Klein 2015 na podstawie Cochrane Handbook

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
<b>Szczegóły badania</b>	
Referencja	Klein 2015
<b>Projekt badania</b>	
<input checked="" type="checkbox"/>	Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją
<b>Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:</b>	
Interwencja	BRV Komparator: PLC
<b>Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu</b>	Procentowa zmiana częstości napadów padaczkowych na 28 dni, w grupach badanych w porównaniu z grupą kontrolną, w 12-tygodniowym okresie leczenia oraz Wskaźnik odpowiedzi, definiowany jako odsetek pacjentów, u których nastąpiło $\geq 50\%$ zmniejszenie częstości ogniskowych napadów padaczkowych względem <i>baseline</i>

## Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

**Określ oceniany wynik liczbowy.** W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wyn k liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.

- Procentowa zmiana częstości napadów padaczkowych na 28 dni:
- **BRV 100 mg/d:** 22,8% [95% CI: 13,3; 31,2]
- **BRV 200 mg/d:** 23,2% [95% CI: 13,8; 31,6]
- Wskaźnik odpowiedzi  $\geq 50\%$ :
- **BRV 100 mg/d:** 38,9% OR: 2,39 [95% CI: 1,6; 3,6]
- **BRV 200 mg/d:** 37,8% OR: 2,19 [95% CI: 1,5; 3,3]
- **PLC:** 21,6%

## Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?

- do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
- do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)

**Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):**

- stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
  - niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
  - nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania
- Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)
- Artykuł(y) z czasopisma z wynkami badania
  - Protokół badania
  - Plan analizy statystycznej (SAP)
  - Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
  - Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
  - "Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
  - Abstrakty konferencyjne dot. badania
  - Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
  - Wniosek do komisji etyki badań
  - Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
  - Osobista komunikacja z badaczem
  - Osobista komunikacja ze sponsorem

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
<b>DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji</b>		
<b>1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?</b>	Randomizacja przeprowadzona centralnie, z wykorzystaniem systemu IVRS/IWRS, ze stratyfikacją ze względu na obszar geograficzny, przyjmowanie lewetyracetamu oraz liczbę wcześniej przyjmowanych LPP.	<b>T</b>
<b>1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?</b>		<b>PT</b>
<b>1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?</b>	Brak znaczących różnic pomiędzy grupami, zwrócono uwagę na wyższy odsetek kobiet w grupie przyjmującej BRV w dawce	<b>N</b>



Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
100 mg/d, niż w pozostałych grupach.		
Ocena ryzyka błędu		niskie
<b>DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)</b>		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		N
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Badanie podwójnie zaślepienie, prawidłowa metoda zaślepienia.	N
2.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI:</u> Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	nd	nd
2.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI:</u> Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	nd	nd
2.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI:</u> Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	nd	nd
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	mITT (wszyscy pacjenci, którzy przeszli randomizację, przyjęli $\geq 1$ dawkę interwencji oraz mieli $\geq 1$ wypełniony zapis w karcie napadów padaczkowych)	PT
2.7. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI:</u> Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	nd	nd
Ocena ryzyka błędu		niskie
<b>DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach</b>		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza mITT, odnotowano wysoką utratę pacjentów z badania $\leq 12,2\%$ . Przyczyny utraty z badania zostały opisane prawidłowo.	PN
3.2. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI:</u> Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	Nie opisano metody imputacji danych utraconych.	BI
3.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN:</u> Czy brak	Opis utraty danych szczegółowy. Utrata danych nie jest związana z	PN

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	wynikiem (wycofanie z powodu braku skuteczności raportowano u pojedynczych pacjentów, prawdopodobnie bez wpływu na ostateczny wynik).	
3.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI:</u> Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	nd	nd
Ocena ryzyka błędu		niskie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Punkt końcowy wyznaczono, w oparciu o dane raportowane codziennie przez pacjentów w indywidualnych kartach.	PN
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Punkt końcowy mierzono w ten sam sposób w badanych grupach.	N
4.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI:</u> Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Badanie podwójnie zaślepiene.	N
4.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI:</u> Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	nd	nd
4.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI:</u> Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	nd	nd
Ocena ryzyka błędu		niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepiene dane?	Sporządzono protokół badania w tym plan analizy danych.	PT
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...	-	-
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Brak dostępu do protokołu uniemożliwia dokładną weryfikację, niemniej w publikacji opisano definicje punktu końcowego. Ponadto jest to duże badanie kliniczne, zatem jest mało prawdopodobne, że występowały odstępstwa tym zakresie.	PN
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?		PN

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Ocena ryzyka błędu	niskie
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: pewne zastrzeżenia	

#### E.1.2.4 RYVLIN 2014

Tabela 19.  
Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Ryvlin 2014 na podstawie Cochrane Handbook

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
<b>Szczegóły badania</b>	
Referencja	Ryvlin 2014
<b>Projekt badania</b>	
<input checked="" type="checkbox"/>	Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją
<b>Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:</b>	
Interwencja	BRV
Komparator:	PLC
<b>Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu</b>	Zmiana częstości ogniskowych napadów padaczkowych na tydzień, w grupach przyjmujących BRV względem PLC w 12-tygodniowym okresie leczenia.
<b>Określ oceniany wynik liczbowy.</b> W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wyn k liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• BRV 50 mg/d: 6,5 [95% CI: -5,2; 16,9] (p = 0,261)</li> <li>• BRV 100 mg/d: 11,7 [95% CI: 0,7; 21,4] (p = 0,037)</li> </ul>
<b>Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?</b>	
<input checked="" type="checkbox"/>	do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
<input type="checkbox"/>	do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)
<b>Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):</b>	
<input type="checkbox"/>	stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
<input type="checkbox"/>	niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
<input type="checkbox"/>	nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania
Które z poniższych źródeł <u>uzyskano</u> , aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	
<input checked="" type="checkbox"/>	Artykuł(y) z czasopisma z wyn kami badania

## Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

- Protokół badania
- Plan analizy statystycznej (SAP)
- Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
- Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
- "Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
- Abstrakty konferencyjne dot. badania
- Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
- Wniosek do komisji etyki badań
- Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
- Osobista komunikacja z badaczem
- Osobista komunikacja ze sponsorem

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
<b>DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji</b>		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?		T
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Randomizacja przeprowadzona centralnie, z wykorzystaniem systemu IVRS/IWRS, ze stratyfikacją ze względu na obszar geograficzny oraz terapię LEV.	PT
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Brak znaczących różnic pomiędzy grupami.	N
<b>Ocena ryzyka błędu</b>		<b>niskie</b>
<b>DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)</b>		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		BI
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Badanie podwójnie zaślepienie, jednak nie podano informacji na temat metody zaślepienia	BI
2.3. <b>Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI:</b> Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	Nie	N
2.4. <b>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI:</b> Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	nd	nd
2.5. <b>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI:</b> Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	nd	nd

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	mITT (wszyscy pacjenci, którzy przeszli proces randomizacji i przyjęli $\geq 1$ dawkę interwencji)	PT
2.7. <b>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI:</b> Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	nd	nd
Ocena ryzyka błędu		niskie
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza ITT, odnotowano wysoką utratę pacjentów z badania $\leq 10\%$ . Przyczyny utraty z badania zostały opisane prawidłowo, z wyszczególnieniem AE oraz braku skuteczności terapii, pozostałe przyczyny zostały podane łącznie. Jeden z pacjentów nie przyjął interwencji ze względu na niewydolność oddechową w następstwie krwika podtwardówkowego i zgon.	PN
3.2. <b>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN:</b> Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	Nie opisano metody imputacji danych utraconych.	N
3.3. <b>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN:</b> Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	Opis utraty danych prawidłowy. Utrata danych nie jest związana z wynikiem (żaden pacjent nie wycofał się z powodu braku skuteczności), pozostałe przyczyny rozkładały się w sposób równomierny pomiędzy grupami.	PN
3.4. <b>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI:</b> Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	nd	nd
Ocena ryzyka błędu		niskie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Punkt końcowy wyznaczono, w oparciu o dane raportowane codziennie przez pacjentów w indywidualnych kartach, które były sprawdzane przez badacza prowadzącego podczas wizyt kontrolnych.	PN
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Punkt końcowy mierzono w ten sam sposób w obu grupach.	N
4.3. <b>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI:</b> Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma,	Badanie podwójnie zaślepienie, aczkolwiek z uwagi na brak informacji na temat metody zaślepienia nie można wykluczyć.	BI

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?		
4.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI:</u> Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Nie można wykluczyć, ocena dokonywana na podstawie dziennika uzupełnianego przez pacjenta	BI
4.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/ BI:</u> Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	Brak dowodów, mało prawdopodobne	N
Ocena ryzyka błędu		pewne zastrzeżenia
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezasłепione dane?	Sporządzono protokół badania w tym plan analizy danych.	PT
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...	-	-
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Brak dostępu do protokołu uniemożliwia dokładną weryfikację, niemniej w publikacji opisano definicje punktu końcowego. Ponadto jest to duże badanie kliniczne, zatem jest mało prawdopodobne, że występowałyby odstępstwa w tym zakresie.	PN
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?		PN
Ocena ryzyka błędu		niskie
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: pewne zastrzeżenia		

#### E.1.2.5 VAN PAESSCHEN 2013

Tabela 20.

Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Van Paesschen 2013 na podstawie Cochrane Handbook

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	Van Paesschen 2013
Projekt badania	

## Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

- Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
- Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych
- Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją

Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:

Interwencja:  Komparator:

Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu

Procentowa zmiana częstości ogniskowych napadów padaczkowych / 7 dni dostosowana do baseline względem PLC w okresie 7-tygodniowej fazy podtrzymującej

Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wyn k liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.

Procentowa zmiana częstości napadów padaczkowych / 7 dni wyniosła:  
 • **BRV 50 mg/d:** zmniejszenie o 14,7% [95%CI: -2,7; 29,2] (p = 0,093)  
 • **BRV 150 mg/d:** zmniejszenie o 13,6% [95%CI: -4,1; 28,3] (p = 0,124)

Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?

- do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
- do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)

Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):

- stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
- niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
- nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania

Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)

- Artykuł(y) z czasopisma z wynkami badania
- Protokół badania
- Plan analizy statystycznej (SAP)
- Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
- Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
- "Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
- Abstrakty konferencyjne dot. badania
- Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
- Wniosek do komisji etyki badań
- Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
- Osobista komunikacja z badaczem
- Osobista komunikacja ze sponsorem

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
<b>DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji</b>		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	Randomizacja przeprowadzona centralnie, randomizacja blokowa ze	<b>T</b>

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	stratyfikacją ze względu wcześniejsze lub równoczesne przyjmowanie lewetyracetamu oraz karbamazepiny.	PT
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Brak znaczących różnic pomiędzy grupami.	N
Ocena ryzyka błędu		niskie
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		N
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Badanie podwójnie zaślepienie, prawidłowa metoda zaślepienia	N
2.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI:</u> Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	nd	nd
2.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI:</u> Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	nd	nd
2.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI:</u> Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	nd	nd
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	mITT (wszyscy pacjenci którzy przeszli randomizację i przyjęli $\geq 1$ dawkę interwencji)	T
2.7. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI:</u> Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	nd	nd
Ocena ryzyka błędu		niskie



Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza mITT, odnotowano stosunkowo niewielką (<5,8%) utratę pacjentów z badania. Przyczyny utraty z badania opisane prawidłowo. U 17 pacjentów (10,8%) odnotowano odchylenia od protokołu badania, w tym m.in. przyjmowanie leku, którego stosowanie stanowiło kryterium wykluczenia. Jednak stosowanie niedozwolonych leków miało miejsce we wszystkich analizowanych grupach, w tym PLC z porównywalną częstością.	PT
3.2. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI:</u> Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	nd	nd
3.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN:</u> Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	nd	nd
3.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI:</u> Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	nd	nd
Ocena ryzyka błędu		niskie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Punkt końcowy wyznaczono, w oparciu o dane raportowane codziennie przez pacjentów w indywidualnych kartach.	N
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Punkt końcowy mierzono w ten sam sposób w obu grupach.	N
4.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI:</u> Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Badanie podwójnie zaślepiene.	N
4.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI:</u> Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	nd	nd
4.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI:</u> Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	nd	nd
Ocena ryzyka błędu		niskie

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepiene dane?	Sporządzono protokół badania w tym plan analizy danych.	PT
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...	-	-
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Brak dostępu do protokołu uniemożliwia dokładną weryfikację, niemniej w publikacji opisano definicje punktu końcowego. Ponadto jest to duże badanie kliniczne, zatem jest mało prawdopodobne, że występowały odstępstwa tym zakresie.	PN
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?		PN
Ocena ryzyka błędu		niskie
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: niskie		

## E.1.3. Badania dla LCM

### E.1.3.1 BEN-MENACHEM 2007

Tabela 21.

Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Ben-Menachem 2007 na podstawie Cochrane Handbook

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
<b>Szczegóły badania</b>	
Referencja	Ben-Menachem 2007
<b>Projekt badania</b>	
<input checked="" type="checkbox"/>	Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją
<b>Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:</b>	
Interwencja	LCM
Komparator:	PLC

## Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

## Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu

- Zmiana względem *baseline* częstości napadów padaczkowych na 28 dni oraz
- Wskaźnik odpowiedzi, definiowany jako odsetek pacjentów, u których nastąpiło  $\geq 50\%$  zmniejszenie częstości ogniskowych napadów padaczkowych od *baseline* do końca OI

**Określ oceniany wynik liczbowy.** W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wyn k liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.

- Zmiana względem *baseline* częstości napadów padaczkowych na 28 dni:
- **LCM 200 mg/d:** 26%
- **LCM 400 mg/d:** 39%
- **PLC:** 10%
- Wskaźn k odpowiedzi  $\geq 50\%$ :
- **LCM 200 mg/d:** 32,7% (p = 0,0899)
- **LCM 400 mg/d:** 41,1% (p = 0,0038)
- **PLC:** 22%

## Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?

- do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
- do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)

**Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):**

- stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
  - niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
  - nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania
- Które z poniższych Źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)
- Artykuł(y) z czasopisma z wyn kami badania
  - Protokół badania
  - Plan analizy statystycznej (SAP)
  - Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
  - Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
  - "Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
  - Abstrakty konferencyjne dot. badania
  - Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
  - Wniosek do komisji etyki badań
  - Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
  - Osobista komunikacja z badaczem
  - Osobista komunikacja ze sponsorem

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
<b>DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji</b>		
<b>1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?</b>	Badanie randomizowane, ukrycie kodu alokacji prawidłowe (metody	<b>PT</b>

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	nie opisano w publikacji głównej, niemniej na podstawie analizy przedstawionej w przeglądzie Cochrane uznano metodę za prawidłową)	PT
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Brak znaczących różnic pomiędzy grupami.	N
Ocena ryzyka błędu		niskie
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		N
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Badanie podwójnie zaślepienie, prawidłowa metoda zaślepienia	N
2.3. <b>Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI:</b> Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	nd	nd
2.4. <b>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI:</b> Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	nd	nd
2.5. <b>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI:</b> Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	nd	nd
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	mITT (wszyscy pacjenci, którzy przeszli randomizację, przyjęli $\geq 1$ dawkę interwencji oraz mieli $\geq 1$ wypełniony zapis służący do pomiaru I-rzędowego PK)	PT
2.7. <b>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI:</b> Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	nd	nd
Ocena ryzyka błędu		niskie

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza mITT, odnotowano bardzo wysoką utratę pacjentów z badania (aż 25,9% pacjentów przedwcześnie zakończyło badanie, w grupie przyjmującej LCM w dawce 400 mg/d). Przyczyny utraty z badania zostały opisane prawidłowo.	N
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była <b>N/PN/BI</b> : Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	W przypadku danych utraconych posłużono się ostatnią dostępną obserwacją (LOCF <i>Last Observation Carried Forward</i> ), jednakże z uwagi na bardzo dużą utratę nie można wykluczyć zaburzeń w tym zakresie	N
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była <b>N/PN</b> : Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	Nie można wykluczyć	PT
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była <b>T/PT/BI</b> : Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	Większość pacjentów zostało utraconych z powodu zdarzeń niepożądanych, brak skuteczności stanowiło przyczynę u pojedynczych chorych niezależnie od rodzaju interwencji.	PN
Ocena ryzyka błędu	Pewne zastrzeżenia	
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Punkt końcowy wyznaczono, w oparciu o dane raportowane codziennie przez pacjentów w indywidualnych kartach.	PN
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Punkt końcowy mierzono w ten sam sposób w badanych grupach.	N
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była <b>N/PN/BI</b> : Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Badanie podwójnie zaślepiene.	N
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była <b>T/PT/BI</b> : Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	nd	nd
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była <b>T/PT/BI</b> : Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	nd	nd
Ocena ryzyka błędu	niskie	
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z	Sporządzono protokół badania w tym plan analizy danych.	PT

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezasłепione dane?		
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...	-	-
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Brak dostępu do protokołu uniemożliwia dokładną weryfikację, niemniej w publikacji opisano definicje punktu końcowego. Ponadto jest to duże badanie kliniczne, zatem jest mało prawdopodobne, że występowały odstępstwa tym zakresie.	PN
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?		PN
Ocena ryzyka błędu		niskie
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: pewne zastrzeżenia		

### E.1.3.2 CHUNG 2010

Tabela 22.  
Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Chung 2010 na podstawie Cochrane Handbook

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
<b>Szczegóły badania</b>	
Referencja	Chung 2010
<b>Projekt badania</b>	
<input checked="" type="checkbox"/>	Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją
<b>Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:</b>	
Interwencja	LCM
Komparator:	PLC
<b>Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu</b>	Zmiana względem <i>baseline</i> częstości napadów padaczkowych na 28 dni w okresie utrzymania dawki oraz Wskaźnik odpowiedzi, definiowany jako odsetek pacjentów, u których nastąpiło $\geq 50\%$ zmniejszenie częstości ogniskowych napadów padaczkowych względem <i>baseline</i> w okresie utrzymania dawki

## Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

**Określ oceniany wynik liczbowy.** W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wyn k liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.

- Zmiana względem *baseline* częstości napadów padaczkowych na 28 dni:
- **LCM 400 mg/d:** 37,3% (p = 0,008)
- **PLC:** 20,8%
- Wskaźn k odpowiedzi  $\geq 50\%$ :
- **LCM 400 mg/d:** 38,3% (p < 0,001) OR: 2,8
- **PLC:** 18,3%

## Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?

- do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
- do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)

**Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):**

- stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
- niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
- nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania

Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)

- Artykuł(y) z czasopisma z wyn kami badania
- Protokół badania
- Plan analizy statystycznej (SAP)
- Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
- Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
- "Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
- Abstrakty konferencyjne dot. badania
- Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
- Wniosek do komisji etyki badań
- Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
- Osobista komunikacja z badaczem
- Osobista komunikacja ze sponsorem

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
<b>DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji</b>		
<b>1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?</b>		<b>PT</b>
<b>1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?</b>	Randomizacja centralna, przy użyciu systemu IVRS/IWRS	<b>T</b>
<b>1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?</b>	Brak znaczących różnic pomiędzy grupami.	<b>N</b>

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
Ocena ryzyka błędu		niskie
<b>DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)</b>		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		N
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Badanie podwójnie zaślepienie, prawidłowa metoda zaślepienia	N
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była <b>T/PT/BI</b> : Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	nd	nd
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była <b>T/PT/BI</b> : Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	nd	nd
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była <b>T/PT/BI</b> : Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	nd	nd
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Zastosowano analizę mITT (wszyscy pacjenci, którzy przeszli randomizację, przyjęli $\geq 1$ dawkę interwencji oraz mieli przeprowadzoną $\geq 1$ ocenę skuteczności leczenia)	PT
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była <b>N/PN/BI</b> : Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	nd	nd
<b>Ocena ryzyka błędu</b>		
		niskie
<b>DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach</b>		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza mITT, odnotowano wysoką utratę pacjentów z badania; w grupie przyjmującej LCM wyniósł 21,1%, a w grupie otrzymującej PLC 13,5%. Przyczyny utraty z badania zostały opisane prawidłowo.	N
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była <b>N/PN/BI</b> : Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	W przypadku danych utraconych posłużono się ostatnią dostępną obserwacją (LOCF <i>Last Observation Carried Forward</i> ), jednakże z uwagi na bardzo dużą utratę nie można wykluczyć zaburzeń w tym zakresie	PN
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była <b>N/PN</b> : Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	Nie można wykluczyć	PT



Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
3.4. <b>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI:</b> Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	Większość pacjentów zostało utraconych z powodu zdarzeń niepożądanych, brak skuteczności stanowiło przyczynę u pojedynczych chorych niezależnie od rodzaju interwencji.	PN
Ocena ryzyka błędu		Pewne zastrzeżenia
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Punkt końcowy wyznaczono, w oparciu o dane raportowane codziennie przez pacjentów w indywidualnych kartach.	PN
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Punkt końcowy mierzono w ten sam sposób w badanych grupach.	N
4.3. <b>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI:</b> Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Badanie podwójnie zaślepiene.	N
4.4. <b>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI:</b> Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	nd	nd
4.5. <b>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/ BI:</b> Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	nd	nd
Ocena ryzyka błędu		niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaslepiene dane?	Sporządzono protokół badania w tym plan analizy danych.	PT
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...	-	-
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Brak dostępu do protokołu uniemożliwia dokładną weryfikację, niemniej w publikacji opisano definicje punktu końcowego. Ponadto jest to duże badanie kliniczne, zatem jest mało prawdopodobne, że występowały odstępstwa tym zakresie.	PN
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?		PN
Ocena ryzyka błędu		niskie
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: pewne zastrzeżenia		

## E.1.3.3 HALÁSZ 2009

Tabela 23.

Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Halász 2009 na podstawie Cochrane Handbook

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
<b>Szczegóły badania</b>	
Referencja	Halász 2009
<b>Projekt badania</b>	
<input checked="" type="checkbox"/>	Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją
<b>Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:</b>	
Interwencja	LCM Komparator: PLC
<b>Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu</b>	Zmiana względem <i>baseline</i> częstości napadów padaczkowych na 28 dni w okresie utrzymania dawki Wskaźnik odpowiedzi, definiowany jako odsetek pacjentów, u których nastąpiło $\geq 50\%$ zmniejszenie częstości ogniskowych napadów padaczkowych względem <i>baseline</i> w okresie utrzymania dawki
<b>Określ oceniany wynik liczbowy.</b> W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wyn k liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zmiana względem <i>baseline</i> częstości napadów padaczkowych na 28 dni:</li> <li>• LCM 200 mg/d: 35,3%</li> <li>• LCM 400 mg/d: 36,4%</li> <li>• PLC: 20,5%</li> <li>• Wskaźn k odpowiedzi <math>\geq 50\%</math>:</li> <li>• LCM 200 mg/d: 35,0% (p = 0,07)</li> <li>• LCM 400 mg/d: 40,5% (p = 0,01)</li> <li>• PLC: 25,8%</li> </ul>
<b>Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?</b>	
<input checked="" type="checkbox"/>	do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
<input type="checkbox"/>	do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)
<b>Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):</b>	
<input type="checkbox"/>	stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
<input type="checkbox"/>	niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy

## Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

- nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania
- Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)
- Artykuł(y) z czasopisma z wynkami badania
  - Protokół badania
  - Plan analizy statystycznej (SAP)
  - Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
  - Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
  - "Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
  - Abstrakty konferencyjne dot. badania
  - Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
  - Wniosek do komisji etyki badań
  - Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
  - Osobista komunikacja z badaczem
  - Osobista komunikacja ze sponsorem

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
<b>DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji</b>		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?		PT
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Randomizacja centralna, przy użyciu systemu IVRS/IWRS	T
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Brak znaczących różnic pomiędzy grupami.	N
<b>Ocena ryzyka błędu</b>		<b>niskie</b>
<b>DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)</b>		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		N
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Badanie podwójnie zaślepienie, prawidłowa metoda zaślepienia.	N
2.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI:</u> Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	nd	nd
2.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI:</u> Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	nd	nd

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
2.5. <b>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI:</b> Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	nd	nd
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza mITT (wszyscy pacjenci, którzy przeszli randomizację, przyjęli $\geq 1$ dawkę interwencji oraz mieli przeprowadzoną $\geq 1$ ocenę skuteczności leczenia)	PT
2.7. <b>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI:</b> Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	nd	nd
Ocena ryzyka błędu		niskie
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza mITT, odnotowano wysoką utratę pacjentów z badania. Najwyższy odsetek pacjentów 23,3% przedwcześnie zakończył badanie w grupie przyjmującej LCM w dawce 400 mg/d. Przyczyny utraty z badania zostały opisane prawidłowo.	N
3.2. <b>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI:</b> Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	W przypadku danych utraconych posłużono się ostatnią dostępną obserwacją (LOCF <i>Last Observation Carried Forward</i> ), jednakże z uwagi na bardzo dużą utratę nie można wykluczyć zaburzeń w tym zakresie	N
3.3. <b>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN:</b> Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	Nie można wykluczyć	PT
3.4. <b>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI:</b> Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	Brak skuteczności stanowiło przyczynę u pojedynczych chorych niezależnie od rodzaju interwencji.	PN
Ocena ryzyka błędu		Pewne zastrzeżenia
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Punkt końcowy wyznaczono, w oparciu o dane raportowane codziennie przez pacjentów w indywidualnych kartach.	PN
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Punkt końcowy mierzono w ten sam sposób w badanych grupach.	N
4.3. <b>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI:</b> Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma,	Badanie podwójnie zaślepienie.	N

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?		
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była <b>T/PT/BI</b> : Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	nd	nd
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była <b>T/PT/BI</b> : Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	nd	nd
Ocena ryzyka błędu		niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezasłепione dane?	Sporządzono protokół badania w tym plan analizy danych.	PT
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...	-	-
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Brak dostępu do protokołu uniemożliwia dokładną weryfikację, niemniej w publikacji opisano definicje punktu końcowego. Ponadto jest to duże badanie kliniczne, zatem jest mało prawdopodobne, że występowały odstępstwa tym zakresie.	PN
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?		PN
Ocena ryzyka błędu		niskie
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: pewne zastrzeżenia		

#### E.1.3.4 HONG 2016

Tabela 24.  
Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Hong 2016 na podstawie Cochrane Handbook

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	Hong 2016
Projekt badania	

## Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

- Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
- Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych
- Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją

Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:

Interwencja:  Komparator:

Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu

Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wyn k liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.

**Mediana (zakres)**  
 • LCM 200 mg/d: -3,33 (od -754,3 do 165,2)  
 • LCM 400 mg/d: -4,50 (od -97,5 do 28,2)  
 • PLC: -1,22 (od -93,0 do 39,8)

Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?

- do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
- do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)

Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):

- stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
  - niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
  - nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania
- Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)
- Artykuł(y) z czasopisma z wyn kami badania
  - Protokół badania
  - Plan analizy statystycznej (SAP)
  - Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
  - Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
  - "Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
  - Abstrakty konferencyjne dot. badania
  - Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
  - Wniosek do komisji etyki badań
  - Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
  - Osobista komunikacja z badaczem
  - Osobista komunikacja ze sponsorem

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
<b>DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji</b>		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	Randomizacja centralna, przy użyciu systemu IVRS/IWRS	PT

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		T
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Brak znaczących różnic pomiędzy grupami.	N
Ocena ryzyka błędu		niskie
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		BI
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Badanie podwójnie zaślepienie, nie opisano jednak metody zaślepienia	BI
2.3. <b>Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI:</b> Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	NIE	N
2.4. <b>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI:</b> Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	nd	nd
2.5. <b>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI:</b> Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	nd	nd
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	mITT (wszyscy pacjenci, którzy przeszli randomizację, przyjęli $\geq 1$ dawkę interwencji oraz mieli $\geq 1$ ocenę skuteczności po zakończonym okresie <i>baseline</i> )	PT
2.7. <b>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI:</b> Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	nd	nd
Ocena ryzyka błędu		niskie

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza mITT, odnotowano wysoką utratę pacjentów z badania. Najwyższy odsetek pacjentów 17,8% przedwcześnie zakończył badanie w grupie przyjmującej LCM w dawce 400 mg/d. Przyczyny utraty z badania zostały opisane prawidłowo.	N
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była <b>N/PN/BI</b> : Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	W przypadku danych utraconych posłużono się ostatnią dostępną obserwacją (LOCF <i>Last Observation Carried Forward</i> ).	T
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była <b>N/PN</b> : Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	nd	nd
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była <b>T/PT/BI</b> : Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	nd	nd
Ocena ryzyka błędu		niskie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Punkt końcowy wyznaczono, w oparciu o dane raportowane codziennie przez pacjentów w indywidualnych kartach.	PN
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Punkt końcowy mierzono w ten sam sposób w badanych grupach.	N
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była <b>N/PN/BI</b> : Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Badanie podwójnie zaślepienie, aczkolwiek z uwagi na brak informacji na temat metody zaślepienia nie można wykluczyć.	BI
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była <b>T/PT/BI</b> : Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Nie można wykluczyć, ocena dokonywana na podstawie dziennika uzupełnianego przez pacjenta	BI
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była <b>T/PT/BI</b> : Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	Brak dowodów, mało prawdopodobne	N
Ocena ryzyka błędu		pewne zastrzeżenia
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były	Sporządzono protokół badania w tym plan analizy danych.	PT



Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
niezaślepienie dane?		
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...	-	-
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Brak dostępu do protokołu uniemożliwia dokładną weryfikację, niemniej w publikacji opisano definicje punktu końcowego. Ponadto jest to duże badanie kliniczne, zatem jest mało prawdopodobne, że występowały odstępstwa tym zakresie.	PN
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?		PN
Ocena ryzyka błędu		niskie
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: pewne zastrzeżenia		

## E.1.4. Badania dla VGB

### E.1.4.1 DEAN 1999

Tabela 25.  
Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Dean 1999 na podstawie Cochrane Handbook

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
<b>Szczegóły badania</b>		
Referencja	Dean 1999	
<b>Projekt badania</b>		
<input checked="" type="checkbox"/>	Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych	
<input type="checkbox"/>	Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych	
<input type="checkbox"/>	Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją	
<b>Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:</b>		
Interwencja	VGB	Komparator: PLC
<b>Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu</b>	Zmiana względem <i>baseline</i> mediany częstości napadów padaczkowych z zaburzoną przytomnością oraz wtórnie uogólnionych napadów padaczkowych na 28 dni	

## Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

**Określ oceniany wynik liczbowy.** W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wyn k liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.

**Mediana (zakres)**

- **VGB 3 g/d:** -4,3 (bd)
- **PLC:** -0,2 (bd)
- p = 0,0001**

**Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?**

- do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
- do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)

**Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):**

- stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
- niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
- nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania

Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)

- Artykuł(y) z czasopisma z wyn kami badania
- Protokół badania
- Plan analizy statystycznej (SAP)
- Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
- Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
- "Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
- Abstrakty konferencyjne dot. badania
- Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
- Wniosek do komisji etyki badań
- Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
- Osobista komunikacja z badaczem
- Osobista komunikacja ze sponsorem

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
<b>DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji</b>		
<b>1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?</b>		BI
<b>1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?</b>	Badanie opisane jako randomizowane, nie podano informacji na temat sposobu przeprowadzenia procesu randomizacji ani metodzie ukrycia kodu alokacji.	BI
<b>1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?</b>	Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.	N
<b>Ocena ryzyka błędu</b>		<b>pewne zastrzeżenia</b>
<b>DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)</b>		

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		N
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Badanie podwójnie zaślepienie, prawidłowa metoda zaślepienia.	N
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	nd	nd
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	nd	nd
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	nd	nd
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	mITT (wszyscy pacjenci, którzy przeszli randomizację i przyjęli ≥1 dawkę interwencji)	PT
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	nd	nd
Ocena ryzyka błędu		niskie
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza mITT, 14,4% pacjentów przerwało leczenie. Podano wyłącznie najczęstszą przyczynę utraty pacjentów z badania – AE. Nie zamieszczono informacji z rozróżnieniem na utratę w grupach badanych i w grupie otrzymującej PLC.	N
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	Nie podano informacji na temat imputacji danych utraconych	N
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	Nie podano danych, które umożliwiłyby porównanie utraty z badania w grupach otrzymujących VGB względem utraty w grupie kontrolnej.	T
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	Brak wystarczających informacji.	BI

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
Ocena ryzyka błędu		wysokie
<b>DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego</b>		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Punkt końcowy wyznaczono, w oparciu o dane raportowane codziennie przez pacjentów w indywidualnych kartach.	PN
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Punkt końcowy mierzono w ten sam sposób w badanych grupach.	N
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Badanie podwójnie zaślepiene.	N
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	nd	nd
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	nd	nd
<b>Ocena ryzyka błędu</b>		
<b>niskie</b>		
<b>DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku</b>		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaselekcjonowane dane?	Brak informacji na temat protokołu badania.	BI
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...	-	-
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Weryfikacja nie była możliwa, z powodu braku dostępu do protokołu badania.	BI
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?		BI
<b>Ocena ryzyka błędu</b>		
<b>pewne zastrzeżenia</b>		
<b>OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: wysokie</b>		

## E.1.4.2 FRENCH 1996

Tabela 26.  
Ocena ryzyka błędu systematycznego badania French 1996 na podstawie Cochrane Handbook

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
<b>Szczegóły badania</b>	
Referencja	French 1996
<b>Projekt badania</b>	
<input checked="" type="checkbox"/>	Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją
<b>Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:</b>	
Interwencja	VGB
Komparator:	PLC
<b>Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu</b>	zmiana względem <i>baseline</i> mediany częstości napadów padaczkowych z zaburzoną przytomnością oraz wtórnie uogólnionych napadów padaczkowych na 28 dni
<b>Określ oceniany wynik liczbowy.</b> W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wyn k liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	<b>Mediana (zakres)</b> • VGB 3 g/d: -3,0 (bd) • PLC: -0,8 (bd) p = 0,0002
<b>Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?</b>	
<input checked="" type="checkbox"/>	do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
<input type="checkbox"/>	do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)
<b>Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):</b>	
<input type="checkbox"/>	stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
<input type="checkbox"/>	niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
<input type="checkbox"/>	nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania
Które z poniższych źródeł <u>uzyskano</u> , aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	
<input checked="" type="checkbox"/>	Artykuł(y) z czasopisma z wyn kami badania
<input type="checkbox"/>	Protokół badania
<input type="checkbox"/>	Plan analizy statystycznej (SAP)
<input type="checkbox"/>	Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
<input type="checkbox"/>	Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
<input type="checkbox"/>	"Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
<input type="checkbox"/>	Abstrakty konferencyjne dot. badania
<input type="checkbox"/>	Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
<input type="checkbox"/>	Wniosek do komisji etyki badań

## Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

- Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
- Osobista komunikacja z badaczem
- Osobista komunikacja ze sponsorem

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
<b>DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji</b>		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?		<b>BI</b>
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Badanie randomizowane, nie podano informacji na temat sposobu przeprowadzenia procesu randomizacji ani o metodzie przydziału pacjentów do grup badanych i grupy kontrolnej.	BI
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Autorzy zadeklarowali brak znaczących różnic pomiędzy grupami.	<b>PN</b>
<b>Ocena ryzyka błędu</b>		<b>pewne zastrzeżenia</b>
<b>DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)</b>		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		<b>N</b>
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Badanie podwójnie zaślepienie, metoda zaślepienia prawidłowa (PLC identyczne z VGB).	<b>N</b>
2.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI:</u> Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	nd	nd
2.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI:</u> Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	nd	nd
2.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI:</u> Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	nd	nd
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	W badaniu nie podano informacji na temat rodzaju przeprowadzonej analizy wyników	BI
2.7. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI:</u> Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	Brak danych, zaraportowano wyższą utratę z badania w grupie VGB w stosunku do grupy PLC.	BI

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
Ocena ryzyka błędu		wysokie
<b>DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach</b>		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Nie podano informacji, na temat metody przeprowadzonej analizy. Przyczyny przerwania leczenia przez pacjentów, którzy przyjęli badany lek, opisano prawidłowo. Odsetek pacjentów, którzy przedwcześnie zakończyli udział w badaniu był wysoki. Więcej pacjentów przerwało leczenie w grupie otrzymującej VGB (10,9%), niż w grupie otrzymującej PLC (2,2%).	PN
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była <b>N/PN/BI</b> : Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	Nie raportowano utraty z badania z powodu braku skuteczności. Najczęstszą przyczyną przerwania udziału w badaniu były AE. Przeprowadzono analizę wrażliwości, porównano wyn ki dla podgrupy pacjentów, którzy ukończyli badanie oraz pacjentów, którzy ukończyli badanie w ścisłej zgodności z kryteriami przewidzianymi w protokole badania.	T
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była <b>N/PN</b> : Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	nd	nd
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była <b>T/PT/BI</b> : Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	nd	nd
<b>Ocena ryzyka błędu</b>		
<b>DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego</b>		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Punkt końcowy wyznaczono, w oparciu o dane raportowane codziennie przez pacjentów w indywidualnych kartach.	PN
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Punkt końcowy mierzono w ten sam sposób w badanych grupach.	N
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była <b>N/PN/BI</b> : Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Badanie podwójnie zaślepiene.	N
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była <b>T/PT/BI</b> : Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	nd	nd
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była <b>T/PT/BI</b> : Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	nd	nd

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
Ocena ryzyka błędu		niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepiene dane?	Sporządzono protokół badania, wszystkie wyniki wymienione w metodyce opisano również w sekcji wyników.	PT
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...	-	-
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Weryfikacja nie była możliwa, z powodu braku dostępu do protokołu badania.	BI
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?		BI
Ocena ryzyka błędu		pewne zastrzeżenia
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: wysokie		

### E.1.4.3 GRÜNEWALD 1994

Tabela 27.

Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Grünewald 1994 na podstawie Cochrane Handbook

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
<b>Szczegóły badania</b>	
Referencja	Grünewald 1994
<b>Projekt badania</b>	
<input checked="" type="checkbox"/>	Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją
<b>Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:</b>	
Interwencja	VGB Komparator: PLC
<b>Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu</b>	Mediana częstości ogniskowych napadów padaczkowych na 28 dni, zmiana częstości w zależności od typu napadu



## Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

**Określ oceniany wynik liczbowy.** W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wyn k liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.

Procentowa zmiana względem *baseline*; mediana (zakres)  
 Napady ogniskowe z zaburzoną przytomnością, między 4, a 12 tygodniem okresu utrzymania dawki:  
 • **VGB 3 g/d:** -66%; 5 (26)  
 • **PLC:** +50%; 12 (108)  
**p = 0,009**

## Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?

- do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
- do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)

**Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):**

- stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
  - niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
  - nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania
- Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)
- Artykuł(y) z czasopisma z wyn kami badania
  - Protokół badania
  - Plan analizy statystycznej (SAP)
  - Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
  - Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
  - "Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
  - Abstrakty konferencyjne dot. badania
  - Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
  - Wniosek do komisji etyki badań
  - Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
  - Osobista komunikacja z badaczem
  - Osobista komunikacja ze sponsorem

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
<b>DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji</b>		
<b>1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?</b>	Badanie randomizowane, randomizację przeprowadzono z wykorzystaniem generatora liczb losowych.	<b>PT</b>
<b>1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?</b>	Nie podano informacji na temat ukrycia kodu alokacji	<b>BI</b>
<b>1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?</b>	Autorzy zadeklarowali brak znaczących różnic pomiędzy charakterystyką wyjściową pacjentów z grupy badanej, a charakterystyką wyjściową grupy kontrolnej.	<b>PN</b>

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
Ocena ryzyka błędu		pewne zastrzeżenia
<b>DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)</b>		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		N
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Badanie podwójnie zaślepienie, metoda zaślepienia prawidłowa (PLC identyczne z VGB).	N
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była <b>T/PT/BI</b> : Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	nd	nd
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była <b>T/PT/BI</b> : Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	nd	nd
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była <b>T/PT/BI</b> : Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	nd	nd
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Brak wystarczających informacji do stwierdzenia czy zastosowano analizę ITT, raportowano przypadki utraty z badania.	BI
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była <b>N/PN/BI</b> : Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	W grupie otrzymującej VGB 9% pacjentów przerwało udział w badaniu ze względu na AE oraz żaden pacjent w grupie PLC, z uwagi na brak informacji dotyczącej zastosowanej analizy, nie można określić ewentualnego wpływu braku wyników pacjentów utraconych na wynik ogólny.	BI
Ocena ryzyka błędu		wysokie
<b>DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach</b>		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Opis metod analizy wyników niewystarczający do oceny, w grupie otrzymującej VGB 9% pacjentów przerwało udział w badaniu ze względu na AE (ciężkie objawy depresyjne) oraz żaden pacjent z grupy PLC.	BI
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była <b>N/PN/BI</b> : Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	Nie raportowano utraty z badania z powodu braku skuteczności. Jako przyczynę przerwania udziału w badaniu podano AE. Nie przeprowadzono analizy wrażliwości.	N
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była <b>N/PN</b> : Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	Nie można wykluczyć	BI

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
3.4. <b>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI:</b> Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	Większość pacjentów zostało utraconych z powodu zdarzeń niepożądanych, brak skuteczności nie stanowiło przyczyny utraty.	PN
Ocena ryzyka błędu		pewne zastrzeżenia
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Punkt końcowy wyznaczono, w oparciu o dane raportowane przez pacjentów w indywidualnych kartach.	PN
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Punkt końcowy mierzono w ten sam sposób w badanych grupach.	N
4.3. <b>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI:</b> Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Badanie podwójnie zaślepiene.	N
4.4. <b>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI:</b> Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	nd	nd
4.5. <b>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI:</b> Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	nd	nd
Ocena ryzyka błędu		niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepiene dane?	Sporządzono protokół badania, wszystkie wyniki wymienione w metodyce opisano również w sekcji wyników.	PT
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...	-	-
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Weryfikacja nie była możliwa, z powodu braku dostępu do protokołu badania.	BI
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?		BI
Ocena ryzyka błędu		pewne zastrzeżenia
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: wysokie		

## E.1.4.4 BERAN 1996

Tabela 28.  
Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Beran 1996 na podstawie Cochrane Handbook

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
<b>Szczegóły badania</b>	
Referencja	Beran 1996
<b>Projekt badania</b>	
<input type="checkbox"/>	Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych
<input checked="" type="checkbox"/>	Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją
<b>Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:</b>	
Interwencja	VGB
Komparator:	PLC
<b>Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu</b>	Zmiana częstości napadów padaczkowych na 28 dni
<b>Określ oceniany wynik liczbowy.</b> W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wyn k liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	Procentowa zmiana częstości napadów padaczkowych w okresie leczenia VGB względem okresu leczenia PLC: -34%
<b>Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?</b>	
<input checked="" type="checkbox"/>	do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
<input type="checkbox"/>	do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)
<b>Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):</b>	
<input type="checkbox"/>	stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
<input type="checkbox"/>	niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
<input type="checkbox"/>	nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania
Które z poniższych źródeł <u>uzyskano</u> , aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	
<input checked="" type="checkbox"/>	Artykuł(y) z czasopisma z wyn kami badania
<input type="checkbox"/>	Protokół badania
<input type="checkbox"/>	Plan analizy statystycznej (SAP)
<input type="checkbox"/>	Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
<input type="checkbox"/>	Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
<input type="checkbox"/>	“Szara literatura” (np. niepublikowane prace)
<input type="checkbox"/>	Abstrakty konferencyjne dot. badania
<input type="checkbox"/>	Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
<input type="checkbox"/>	Wniosek do komisji etyki badań
<input type="checkbox"/>	Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
<input type="checkbox"/>	Osobista komunikacja z badaczem

## Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

Osobista komunikacja ze sponsorem

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
<b>DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji</b>		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	Badanie randomizowane, schemat generowany komputerowo.	PT
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Nie podano informacji na temat ukrycia kodu alokacji	BI
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Autorzy zadeklarowali brak znaczących różnic pomiędzy charakterystyką wyjściową pacjentów z grupy badanej, a charakterystyką wyjściową grupy kontrolnej.	PN
<b>Ocena ryzyka błędu</b>		<b>pewne zastrzeżenia</b>
<b>Domena S: Ryzyko błędu wynikające z efektów okresu i przeniesienia</b>		
S.1 Czy liczba uczestników przydzielonych do każdej z dwóch sekwencji była równa lub prawie równa?	Liczba była równa (40 pacjentów otrzymało VGB w dawce 2 lub 3 g/d, a następnie PLC oraz 40 pacjentów przyjmowało PLC, a następnie VGB w dawce 2 lub 3 g/d).	T
S.2 Jeśli odpowiedź na pytanie S.1 była <b>N/PN/BI</b> : Czy przeprowadzono analizę dla poszczególnych okresów efektów?	nd	nd
S.3 Czy uwzględniono wystarczająco długi czas, aby zniknęły jakiegokolwiek efekty przeniesienia przed oceną wyników w drugim okresie?	Sposób przedstawienia wyników nie pozawala na porównanie efektu uzyskanego w pierwszym okresie leczenia względem końcowego. Okres półtrwania VGB wynosi 5–8 h. Czas działania VGB jest zależny od tempa resyntezy aminotransferazy GABA. Przewidziano 4-tygodniowy okres wymywania (ang. <i>wash-out</i> ).	PT
<b>Ocena ryzyka błędu</b>		<b>niskie</b>
<b>DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)</b>		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	Badanie podwójnie zaślepiene. VGB oraz PLC dostarczono pacjentom w tabletkach o dopasowanym wyglądzie.	N
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?		N
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była <b>T/PT/BI</b> : Czy	nd	nd

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?		
2.4. <b>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI:</b> Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	nd	nd
2.5. <b>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI:</b> Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	nd	nd
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Zaraportowano przyczyny utraty pacjentów z badania, jednak analizę skuteczności przeprowadzono dla 80 (82,5%) pacjentów, którzy ukończyli badanie.	PN
2.7. <b>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI:</b> Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	Badanie <i>cross-over</i> , w analizie skuteczności nie brano pod uwagę wyników 17,5% pacjentów którzy przedwcześnie zakończyli udział w badaniu.	PT
Ocena ryzyka błędu		wysokie
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Odnotowano stosunkowo wysoką utratę z badania (17,5%).	N
3.2. <b>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI:</b> Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	Analizę skuteczności przeprowadzono dla 82,5% zrandomizowanych pacjentów, którzy ukończyli badanie. Nie uwzględniono imputacji danych utraconych. Dodatkowo 8 pacjentów uznano za naruszających protokół badania i przeprowadzono oddzielną analizę (72 pacjentów), celem sprawdzenia pod kątem wpływu na wynik. Nie stwierdzono różnic i ostatecznie uwzględniono 80 pacjentów.	PN
3.3. <b>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN:</b> Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	Nie można wykluczyć – nie podano informacji na temat utraty z badania z podziałem na grupy. Opisane przyczyny utraty nie dotyczyły braku skuteczności leczenia.	PT
3.4. <b>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI:</b> Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	Brak informacji	BI
Ocena ryzyka błędu		wysokie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Punkt końcowy wyznaczono, w oparciu o dane raportowane przez pacjentów w indywidualnych kartach.	PN
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Punkt końcowy mierzono w ten sam sposób w badanych grupach.	N
4.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI:</u> Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Badanie podwójnie zaślepione.	N
4.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI:</u> Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	nd	nd
4.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI:</u> Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	nd	nd
Ocena ryzyka błędu		niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepiene dane?	Sporządzono protokół badania, wszystkie wyniki wymienione w metodyce opisano również w sekcji wyników.	PT
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...	-	-
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Weryfikacja nie była możliwa, z powodu braku dostępu do protokołu badania.	BI
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?		BI
Ocena ryzyka błędu		pewne zastrzeżenia
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: wysokie		

## E.1.4.5 GRAM 1985

Tabela 29.  
Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Gram 1985 na podstawie Cochrane Handbook

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
<b>Szczegóły badania</b>	
Referencja	Gram 1985
<b>Projekt badania</b>	
<input type="checkbox"/>	Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych
<input checked="" type="checkbox"/>	Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją
<b>Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:</b>	
Interwencja	VGB
Komparator:	PLC
<b>Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu</b>	Zmiana częstości napadów padaczkowych
<b>Określ oceniany wynik liczbowy.</b> W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wyn k liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	≥50% redukcję częstości napadów padaczkowych względem PLC obserwowano u 8/21 (38,1%) pacjentów.
<b>Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?</b>	
<input checked="" type="checkbox"/>	do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
<input type="checkbox"/>	do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)
<b>Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):</b>	
<input type="checkbox"/>	stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
<input type="checkbox"/>	niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
<input type="checkbox"/>	nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania
Które z poniższych źródeł <u>uzyskano</u> , aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	
<input checked="" type="checkbox"/>	Artykuł(y) z czasopisma z wyn kami badania
<input type="checkbox"/>	Protokół badania
<input type="checkbox"/>	Plan analizy statystycznej (SAP)
<input type="checkbox"/>	Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
<input type="checkbox"/>	Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
<input type="checkbox"/>	“Szara literatura” (np. niepublikowane prace)
<input type="checkbox"/>	Abstrakty konferencyjne dot. badania
<input type="checkbox"/>	Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
<input type="checkbox"/>	Wniosek do komisji etyki badań
<input type="checkbox"/>	Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
<input type="checkbox"/>	Osobista komunikacja z badaczem



Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
<input type="checkbox"/> Osobista komunikacja ze sponsorem		
Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
<b>DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji</b>		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?		BI
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Nie określono jednoznacznie czy przeprowadzono proces randomizacji. Nie przedstawiono szczegółów randomizacji, ani utajenia sekwencji alokacji.	PN
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Badanie <i>cross-over</i> , nie przedstawiono charakterystyki wyjściowej pacjentów.	BI
<b>Ocena ryzyka błędu</b>		<b>wysokie</b>
<b>Domena S: Ryzyko błędu wynikające z efektów okresu i przeniesienia</b>		
S.1 Czy liczba uczestników przydzielonych do każdej z dwóch sekwencji była równa lub prawie równa?	Nie zamieszczono opisu przydziału pacjentów, podano jedynie łączną liczbę pacjentów, których włączono do badania – 21, oraz pacjentów, którzy ukończyli badanie – 18.	BI
S.2 <u>Jeśli odpowiedź na pytanie S.1 była N/PN/BI:</u> Czy przeprowadzono analizę dla poszczególnych okresów efektów?	Podano wyniki po zakończeniu OI, bez wyszczególnienia okresów.	N
S.3 Czy uwzględniono wystarczająco długi czas, aby zniknęły jakiegokolwiek efekty przeniesienia przed oceną wyników w drugim okresie?	Nie przewidziano okresu <i>baseline</i> , ani okresu wymywania (ang. <i>wash-out</i> ). Jednak w analizie wyników uwzględniono dane zebrane podczas ostatnich 8 tyg. z każdego 12-tygodniowego okresu leczenia, celem uniknięcia efektu przeniesienia.	PT
<b>Ocena ryzyka błędu</b>		<b>Pewne zastrzeżenia</b>
<b>DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)</b>		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	Badanie podwójnie zaślepienie. VGB oraz PLC dostarczono pacjentom w identycznych saszetkach z proszkiem do rozpuszczenia. Saszetka z PLC zawierała chininę celem korekty smaku.	N
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?		PN
2.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI:</u> Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	nd	nd

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
2.4. <b>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI:</b> Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	nd	nd
2.5. <b>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI:</b> Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	nd	nd
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Zaraportowano przyczyny utraty pacjentów z badania. Wyniki analizowano dla 85,7% pacjentów, którzy ukończyli badanie.	PN
2.7. <b>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI:</b> Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	Badanie <i>cross-over</i> , w analizie wyników, nie uwzględniono 14,3% pacjentów, którzy przedwcześnie zakończyli udział w badaniu.	PT
Ocena ryzyka błędu		wysokie
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Odnotowano stosunkowo wysoką utratę z badania (14,3%).	N
3.2. <b>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI:</b> Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?		N
3.3. <b>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN:</b> Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	Nie można wykluczyć.	BI
3.4. <b>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI:</b> Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	Trudno ocenić ze względu na sposób przeprowadzenia badania.	BI
Ocena ryzyka błędu		wysokie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Punkt końcowy wyznaczono, w oparciu o dane raportowane przez pacjentów w indywidualnych kartach.	PN
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Punkt końcowy mierzono prawdopodobnie w ten sam sposób w badanych grupach. Jednak nie przewidziano okresu <i>baseline</i> . Porównano częstość napadów padaczkowych z okresu kiedy pacjenci przyjmowali VGB względem PLC, a nie względem <i>baseline</i> .	PN

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
4.3. <b>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI:</b> Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Badanie podwójnie zaślepienie, epizody napadów padaczkowych były odnotowywane przez pacjentów w indywidualnych kartach, którzy pozostawali zaślepieni.	PN
4.4. <b>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI:</b> Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	nd	nd
4.5. <b>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI:</b> Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	nd	nd
<b>Ocena ryzyka błędu</b>		<b>niskie</b>
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepienie dane?	Brak informacji na temat sporządzenia protokołu badania.	BI
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...	-	-
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Punkty końcowe opisane w sekcji wyników nie zostały wymienione w sekcji metodyka. Nie przedstawiono definicji.	BI
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?		BI
<b>Ocena ryzyka błędu</b>		<b>pewne zastrzeżenia</b>
<b>OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: wysokie</b>		

## E.1.4.6 MCKEE 1993

Tabela 30.  
Ocena ryzyka błędu systematycznego badania McKee 1993 na podstawie Cochrane Handbook

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
<b>Szczegóły badania</b>	
Referencja	McKee 1993
<b>Projekt badania</b>	
<input type="checkbox"/>	Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych
<input checked="" type="checkbox"/>	Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją
<b>Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:</b>	
Interwencja	VGB
Komparator:	PLC
<b>Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu</b>	>50% redukcja częstości napadów względem okresu PLC
<b>Określ oceniany wynik liczbowy.</b> W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wyn k liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	>50% redukcję częstości napadów padaczkowych obserwowano u 8/19 (42%) pacjentów ogółem, 8/17 (47%) pacjentów, u których występowały ogniskowe napady padaczkowe oraz 3/12 (25%) pacjentów z uogólnionymi, toniczno-klonicznymi napadami padaczkowymi. Wyniki przedstawiono w tabeli 4, w publikacji głównej.
<b>Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?</b>	
<input checked="" type="checkbox"/>	do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
<input type="checkbox"/>	do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)
<b>Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):</b>	
<input type="checkbox"/>	stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
<input type="checkbox"/>	niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
<input type="checkbox"/>	nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania
Które z poniższych źródeł <u>uzyskano</u> , aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	
<input checked="" type="checkbox"/>	Artykuł(y) z czasopisma z wyn kami badania
<input type="checkbox"/>	Protokół badania
<input type="checkbox"/>	Plan analizy statystycznej (SAP)
<input type="checkbox"/>	Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
<input type="checkbox"/>	Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
<input type="checkbox"/>	"Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
<input type="checkbox"/>	Abstrakty konferencyjne dot. badania
<input type="checkbox"/>	Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
<input type="checkbox"/>	Wniosek do komisji etyki badań

## Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

- Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
- Osobista komunikacja z badaczem
- Osobista komunikacja ze sponsorem

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
<b>DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji</b>		
<b>1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?</b>		<b>BI</b>
<b>1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?</b>	Badanie randomizowane, nie podano informacji na temat sposobu przeprowadzenia procesu randomizacji ani o metodzie ukrycia kodu alokacji.	<b>BI</b>
<b>1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?</b>	Badanie <i>cross-over</i> , brak porównania grup, w pierwszym okresie leczenia 10 pacjentów otrzymało PLC, a 11 pacjentów – VGB.	<b>BI</b>
<b>Ocena ryzyka błędu</b>		<b>pewne zastrzeżenia</b>
<b>Domena S: Ryzyko błędu wynikające z efektów okresu i przeniesienia</b>		
<b>S.1 Czy liczba uczestników przydzielonych do każdej z dwóch sekwencji była równa lub prawie równa?</b>	W pierwszym okresie leczenia 10 pacjentów otrzymało PLC, a 11 pacjentów – VGB.	<b>T</b>
<b>S.2 Jeśli odpowiedź na pytanie S.1 była N/PN/BI: Czy przeprowadzono analizę dla poszczególnych okresów efektów?</b>	nd	nd
<b>S.3 Czy uwzględniono wystarczająco długi czas, aby zniknęły jakiegokolwiek efekty przeniesienia przed oceną wyników w drugim okresie?</b>	Sposób przedstawienia wyników nie pozwalała na porównanie efektu uzyskanego w pierwszym okresie leczenia względem końcowego. Okres półtrwania VGB wynosi 5–8 h. Czas działania VGB jest zależny od tempa resyntezy aminotransferazy GABA. Przewidziano 4-tygodniowy okres wymywania (ang. <i>wash-out</i> ).	<b>PT</b>
<b>Ocena ryzyka błędu</b>		<b>niskie</b>
<b>DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)</b>		
<b>2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?</b>		<b>N</b>
<b>2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?</b>	Badanie podwójnie zaślepienie. Pacjentom dostarczono PLC odpowiadające interwencji.	<b>PN</b>
<b>2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy</b>	nd	nd

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?		
2.4. <b>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI:</b> Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	nd	nd
2.5. <b>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI:</b> Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	nd	nd
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Zaraportowano przyczyny utraty pacjentów z badania. Wyniki analizowano dla 79,2% pacjentów, którzy ukończyli badanie i dla których dostępne były odpowiednio wypełnione karty oceny napadów padaczkowych.	PN
2.7. <b>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI:</b> Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	Badanie <i>cross-over</i> , w analizie wyników nie uwzględniono 20,8% pacjentów, którzy przedwcześnie zakończyli udział w badaniu.	PT
Ocena ryzyka błędu		wysokie
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analizę skuteczności przeprowadzono dla 79,2% zrandomizowanych pacjentów, którzy ukończyli badanie i dla których dostępne były odpowiednio wypełnione karty oceny napadów padaczkowych.	N
3.2. <b>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI:</b> Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	Nie przeprowadzono dodatkowych analiz celem imputacji utraconych wyników.	N
3.3. <b>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN:</b> Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	Udokumentowano przyczyny utraty pacjentów z badania, ty ko jeden pacjent wycofał zgodę na uczestnictwo w badaniu po 2 tyg., gdyż twierdził, że terapia jest u niego nieskuteczna (nie podano informacji, do której grupy pacjent został zrandomizowany).	PN
3.4. <b>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI:</b> Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	nd	nd
Ocena ryzyka błędu		niskie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Punkt końcowy wyznaczono, w oparciu o dane raportowane przez pacjentów w indywidualnych kartach.	PN
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Punkt końcowy mierzono w ten sam sposób w badanych grupach.	N
4.3. <b>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI:</b> Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Badanie podwójnie zaślepiene.	PN
4.4. <b>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI:</b> Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	nd	nd
4.5. <b>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI:</b> Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	nd	nd
<b>Ocena ryzyka błędu</b>		<b>niskie</b>
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepiene dane?	Dokładna weryfikacja nie była możliwa, z powodu braku dostępu do protokołu badania.	BI
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...	-	-
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Weryfikacja nie była możliwa, z powodu braku dostępu do protokołu badania.	BI
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?		BI
<b>Ocena ryzyka błędu</b>		<b>pewne zastrzeżenia</b>
<b>OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: wysokie</b>		

## E.1.4.7 RIMMER 1984

Tabela 31.  
Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Rimmer 1984 na podstawie Cochrane Handbook

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
<b>Szczegóły badania</b>	
Referencja	Rimmer 1984
<b>Projekt badania</b>	
<input type="checkbox"/>	Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych
<input checked="" type="checkbox"/>	Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją
<b>Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:</b>	
Interwencja	VGB
Komparator:	PLC
<b>Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu</b>	Średnia częstość napadów padaczkowych na 7 dni
<b>Określ oceniany wynik liczbowy.</b> W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wyn k liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	Średnia częstość napadów padaczkowych na 7 dni: <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>baseline</i>: 6,14</li> <li>• <b>VGB 3 g/d</b>: 3,54 (p&lt;0,001 vs PLC)</li> <li>• <b>PLC</b>: 6,23</li> </ul>
<b>Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?</b>	
<input checked="" type="checkbox"/>	do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
<input type="checkbox"/>	do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)
<b>Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):</b>	
<input type="checkbox"/>	stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
<input type="checkbox"/>	niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
<input type="checkbox"/>	nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania
Które z poniższych źródeł <u>uzyskano</u> , aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	
<input checked="" type="checkbox"/>	Artykuł(y) z czasopisma z wyn kami badania
<input type="checkbox"/>	Protokół badania
<input type="checkbox"/>	Plan analizy statystycznej (SAP)
<input type="checkbox"/>	Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
<input type="checkbox"/>	Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
<input type="checkbox"/>	“Szara literatura” (np. niepublikowane prace)
<input type="checkbox"/>	Abstrakty konferencyjne dot. badania
<input type="checkbox"/>	Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
<input type="checkbox"/>	Wniosek do komisji etyki badań
<input type="checkbox"/>	Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)



Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
<input type="checkbox"/>	Osobista komunikacja z badaczem	
<input type="checkbox"/>	Osobista komunikacja ze sponsorem	
Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
<b>DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji</b>		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?		<b>BI</b>
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Badanie randomizowane, nie podano informacji na temat sposobu przeprowadzenia procesu randomizacji ani o metodzie przydziału pacjentów do grup badanych i grupy kontrolnej.	<b>BI</b>
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Badanie <i>cross-over</i> , brak porównania grup / informacji o liczebności grup.	<b>BI</b>
<b>Ocena ryzyka błędu</b>		<b>pewne zastrzeżenia</b>
<b>Domena S: Ryzyko błędu wynikające z efektów okresu i przeniesienia</b>		
S.1 Czy liczba uczestników przydzielonych do każdej z dwóch sekwencji była równa lub prawie równa?	Nie zamieszczono opisu przydziału pacjentów, podano jedynie łączną liczbę pacjentów, których włączono do badania – 24, oraz pacjentów, którzy ukończyli badanie – 21.	<b>BI</b>
S.2 Jeśli odpowiedź na pytanie S.1 była <b>N/PN/BI</b> : Czy przeprowadzono analizę dla poszczególnych okresów efektów?	Podano wyn ki po zakończeniu OI, bez wyszczególnienia okresów.	<b>N</b>
S.3 Czy uwzględniono wystarczająco długi czas, aby zniknęły jakiegokolwiek efekty przeniesienia przed oceną wyników w drugim okresie?	Okres <i>baseline</i> trwał 4 tyg. Nie przewidziano okresu wymywania (ang. <i>wash-out</i> ).	<b>N</b>
<b>Ocena ryzyka błędu</b>		<b>wysokie</b>
<b>DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)</b>		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		<b>N</b>
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Badanie podwójnie zaślepienie. Pacjentom dostarczono PLC odpowiadające interwencji.	<b>PN</b>
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była <b>T/PT/BI</b> : Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	nd	nd

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
2.4. <b>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI:</b> Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	nd	nd
2.5. <b>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI:</b> Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	nd	nd
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Zaraportowano przyczyny utraty pacjentów z badania. Przeprowadzono analizę PP, przedstawiono wyniki dla 87,5% pacjentów, którzy ukończyli badanie zgodnie z przewidzianym protokołem. Nie przeprowadzono dodatkowych analiz.	PN
2.7. <b>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI:</b> Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	Opis metod i wyników nie zawiera informacji, które pozwalałyby na wykluczenie wpływu sposobu przeprowadzenia analizy na wyn ki.	BI
Ocena ryzyka błędu		wysokie
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza PP, 12,5% pacjentów przerwało leczenie.	PN
3.2. <b>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI:</b> Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	Nie przeprowadzono dodatkowych analiz celem imputacji utraconych wyników.	N
3.3. <b>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN:</b> Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	Udokumentowano przyczyny utraty pacjentów z badania. Żaden z pacjentów nie przerwał udziału w badaniu ze względu na brak skuteczności terapii.	PN
3.4. <b>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI:</b> Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	nd	nd
Ocena ryzyka błędu		niskie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Punkt końcowy wyznaczono, w oparciu o dane raportowane przez pacjentów w indywidualnych kartach.	PN
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Punkt końcowy mierzono w ten sam sposób w badanych grupach.	N

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
4.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI</u> : Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Badanie podwójnie zaślepione.	PN
4.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI</u> : Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	nd	nd
4.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI</u> : Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	nd	nd
<b>Ocena ryzyka błędu</b>		<b>niskie</b>
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepiene dane?	Brak informacji na temat sporządzenia protokołu badania. Wyniki wymienione w metodyce opisano również w sekcji wyników.	BI
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...	-	-
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Weryfikacja nie była możliwa, z powodu braku dostępu do protokołu badania.	BI
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?		BI
<b>Ocena ryzyka błędu</b>		<b>pewne zastrzeżenia</b>
<b>OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: wysokie</b>		

## E.1.4.8 TARTARA 1986

Tabela 32.

Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Tartara 1986 na podstawie Cochrane Handbook

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
<b>Szczegóły badania</b>	
Referencja	Tartara 1986
<b>Projekt badania</b>	
<input type="checkbox"/>	Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych
<input checked="" type="checkbox"/>	Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją
<b>Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:</b>	
Interwencja	VGB
Komparator:	PLC
<b>Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu</b>	Zmiana średniej częstości napadów padaczkowych na 7 dni
<b>Określ oceniany wynik liczbowy.</b> W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wyn k liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	Średnia (SD): <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>VGB 2–3 g/d:</b> 2,22 (2,6) (p&lt;0,01 vs <i>baseline</i> i vs PLC)</li> <li>• <b>PLC:</b> 3,80 (3,7)</li> </ul> Wynik przedstawiono na rycinie 1 i w tabeli 2, w publikacji głównej.
<b>Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?</b>	
<input checked="" type="checkbox"/>	do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
<input type="checkbox"/>	do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)
<b>Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):</b>	
<input type="checkbox"/>	stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
<input type="checkbox"/>	niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
<input type="checkbox"/>	nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania
Które z poniższych źródeł <u>uzyskano</u> , aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	
<input checked="" type="checkbox"/>	Artykuł(y) z czasopisma z wynkami badania
<input type="checkbox"/>	Protokół badania
<input type="checkbox"/>	Plan analizy statystycznej (SAP)
<input type="checkbox"/>	Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
<input type="checkbox"/>	Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
<input type="checkbox"/>	“Szara literatura” (np. niepublikowane prace)
<input type="checkbox"/>	Abstrakty konferencyjne dot. badania
<input type="checkbox"/>	Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
<input type="checkbox"/>	Wniosek do komisji etyki badań
<input type="checkbox"/>	Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
<input type="checkbox"/>	Osobista komunikacja z badaczem	
<input type="checkbox"/>	Osobista komunikacja ze sponsorem	
Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
<b>DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji</b>		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	Autorzy opisali badanie jako randomizowane, jednak istnieje wysokie ryzyko nieprawidłowości, ze względu na to, że schemat był uzależniony od kolejności włączenia pacjentów do badania. Nie przedstawiono szczegółów utajenia sekwencji alokacji.	PN
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		PN
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Badanie <i>cross-over</i> , brak porównania grup / informacji o liczebności grup.	BI
<b>Ocena ryzyka błędu</b>		<b>wysokie</b>
<b>DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)</b>		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	Badanie podwójnie zaślepienie. VGB oraz PLC dostarczone pacjentom w identycznych saszetkach z proszkiem do rozpuszczenia i przyjmowano BID.	N
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?		PN
2.3. <b>Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI:</b> Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	nd	nd
2.4. <b>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI:</b> Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	nd	nd
2.5. <b>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI:</b> Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	nd	nd
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Zaraportowano przyczyny utraty pacjentów z badania. Wyniki analizowano dla 87,0% pacjentów, którzy ukończyli badanie.	PN
2.7. <b>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI:</b> Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	Badanie <i>cross-over</i> , w analizie wyników, nie uwzględniono 3 pacjentów, którzy przedwcześnie zakończyli udział w badaniu.	BI

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
Ocena ryzyka błędu		wysokie
<b>DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach</b>		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	W analizie wyników, nie uwzględniono 3 pacjentów, którzy przedwcześnie zakończyli udział w badaniu	N
3.2. <b>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI:</b> Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	Nie przeprowadzono dodatkowych analiz celem imputacji utraconych wyników.	N
3.3. <b>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN:</b> Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	Udokumentowano przyczyny utraty pacjentów z badania.	PN
3.4. <b>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI:</b> Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	nd	nd
<b>Ocena ryzyka błędu</b>		
		niskie
<b>DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego</b>		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Punkt końcowy wyznaczono, w oparciu o dane raportowane przez pacjentów w indywidualnych kartach.	PN
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Punkt końcowy mierzono w ten sam sposób w badanych grupach.	N
4.3. <b>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI:</b> Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Badanie podwójnie zaślepienie.	PN
4.4. <b>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI:</b> Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	nd	nd
4.5. <b>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI:</b> Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	nd	nd
<b>Ocena ryzyka błędu</b>		
		niskie
<b>DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku</b>		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z	Brak informacji na temat sporządzenia protokołu badania. Wyniki	BI

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepione dane?	wymienione w metodyce opisano również w sekcji wyników.	
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...	-	-
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Weryfikacja nie była możliwa, z powodu braku dostępu do protokołu badania.	BI
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?		BI
<b>Ocena ryzyka błędu</b>		<b>pewne zastrzeżenia</b>
<b>OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: wysokie</b>		

## E.1.5. Badania dla TGB

### E.1.5.1 KÄLVIÄINEN 1998

Tabela 33.  
Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Kälviäinen 1998 na podstawie Cochrane Handbook

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
<b>Szczegóły badania</b>		
Referencja	Kälviäinen 1998	
<b>Projekt badania</b>		
<input checked="" type="checkbox"/>	Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych	
<input type="checkbox"/>	Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych	
<input type="checkbox"/>	Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją	
<b>Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:</b>		
Interwencja	TGB	Komparator: PLC
<b>Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu</b>	Odsetek pacjentów, u których nastąpiło $\geq 50\%$ zmniejszenie częstości napadów padaczkowych	

## Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

**Określ oceniany wynik liczbowy.** W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wyn k liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.

Odsetek pacjentów, u których nastąpiło  $\geq 50\%$  zmniejszenie częstości napadów padaczkowych:

- 14,3% w grupie przyjmującej TGB
- 6,5% w grupie otrzymującej PLC

Wynik przedstawiono w tabeli 3, w publikacji głównej.

## Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?

- do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
- do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)

**Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):**

- stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
  - niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
  - nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania
- Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)

- Artykuł(y) z czasopisma z wynkami badania
- Protokół badania
- Plan analizy statystycznej (SAP)
- Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
- Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
- "Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
- Abstrakty konferencyjne dot. badania
- Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
- Wniosek do komisji etyki badań
- Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
- Osobista komunikacja z badaczem
- Osobista komunikacja ze sponsorem

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
<b>DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji</b>		
<b>1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?</b>	Randomizacja, schemat generowany komputerowo. Badany lek oraz	<b>T</b>
<b>1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?</b>	PLC dostarczono pacjentom w odpowiednio przydzielonych, identycznych, zapieczętowanych opakowaniach.	<b>T</b>
<b>1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?</b>	Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.	<b>N</b>
<b>Ocena ryzyka błędu</b>		<b>niskie</b>



Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)			
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)			
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?			N
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Badanie podwójnie zaślepienie. Zastosowano identyczne opakowania oraz tabletki.		N
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była <b>T/PT/BI</b> : Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?		nd	nd
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była <b>T/PT/BI</b> : Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?		nd	nd
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była <b>T/PT/BI</b> : Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?		nd	nd
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	mITT (wszyscy pacjenci, którzy przeszli randomizację i dla których były dostępne dane z co najmniej 1 oceny pod kątem wystąpienia napadu padaczkowego, podczas podwójnie zaślepionego okresu badania)		T
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była <b>N/PN/BI</b> : Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?		nd	nd
Ocena ryzyka błędu			niskie
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach			
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza mITT. W grupie przyjmującej 27,3% pacjentów przedwcześnie zakończyło udział w badaniu, a w grupie PLC 10,4%. Przyczyny utraty z badania opisane prawidłowo.		PN
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była <b>N/PN/BI</b> : Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	Nie opisano metody imputacji danych utraconych. Przed rozpoczęciem badania wyliczono wymaganą liczebność próby badanej, jednakże z uwagi na bardzo dużą utratę nie można wykluczyć zaburzeń w tym zakresie		N
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była <b>N/PN</b> : Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	Nie można wykluczyć		BI

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
3.4. <b>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI:</b> Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	Podano przyczyny utraty z badania z uwzględnieniem AE i braku skuteczności. W obu grupach zbliżony odsetek pacjentów przerwał terapię z powodu braku skuteczności – 2,6% w grupie przyjmującej TGB (2 pacjentów) i 1,3% w grupie otrzymującej PLC (1 pacjent)	PN
<b>Ocena ryzyka błędu</b>		<b>pewne zastrzeżenia</b>
<b>DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego</b>		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Punkt końcowy wyznaczono, w oparciu o dane raportowane przez pacjentów w indywidualnych kartach.	PN
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Punkt końcowy mierzono w ten sam sposób w obu grupach.	N
4.3. <b>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI:</b> Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Badanie podwójnie zaślepione.	N
4.4. <b>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI:</b> Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	nd	nd
4.5. <b>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI:</b> Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	nd	nd
<b>Ocena ryzyka błędu</b>		<b>niskie</b>
<b>DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku</b>		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepiene dane?	Sporządzono protokół badania, wszystkie wyniki wymienione w metodyce opisano również w sekcji wyników. Dokładna weryfikacja nie była możliwa, z powodu braku dostępu do protokołu badania.	BI
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...	-	-
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Brak dostępu do protokołu uniemożliwia dokładną weryfikację, niemniej w publikacji opisano definicję punktu końcowego.	PN
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?		PN
<b>Ocena ryzyka błędu</b>		<b>pewne zastrzeżenia</b>

## Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: pewne zastrzeżenia

## E.1.5.2 SACHDEO 1997

Tabela 34.  
Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Sachdeo 1997 na podstawie Cochrane Handbook

## Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

## Szczegóły badania

Referencja Sachdeo 1997

## Projekt badania

- Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
- Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych
- Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją

## Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:

Interwencja TGB Komparator: PLC

## Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu

Zmiana względem *baseline*, mediana częstości napadów padaczkowych z zaburzoną przytomnością na 28 dni

Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wyn k liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.

Mediana zmiany częstości napadów padaczkowych na 28 dni wyniosła:

- -1,6 w grupie przyjmującej TGB 16 mg BID (p=0,06)
- -1,2 w grupie przyjmującej TGB 8 mg QID (p=0,02)

Wynik przedstawiono na Rycinie 2 w publikacji głównej.

## Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?

- do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
- do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)

## Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):

- stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
- niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
- nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania

Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)

- Artykuł(y) z czasopisma z wyn kami badania
- Protokół badania

## Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

- Plan analizy statystycznej (SAP)
- Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
- Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
- "Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
- Abstrakty konferencyjne dot. badania
- Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
- Wnioski do komisji etyki badań
- Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
- Osobista komunikacja z badaczem
- Osobista komunikacja ze sponsorem

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
<b>DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji</b>		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	Randomizacja blokowa, ze względu na ośrodek badawczy, w którym rekrutowano pacjentów. Badany lek oraz PLC dostarczono pacjentom w odpowiednio przydzielonych, identycznych, zapieczętowanych opakowaniach.	T
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		T
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.	N
<b>Ocena ryzyka błędu</b>		<b>niskie</b>
<b>DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)</b>		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		N
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Badanie podwójnie zaślepienie. Zastosowano identyczne opakowania oraz tabletki.	N
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była <b>T/PT/BI</b> : Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	nd	nd
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była <b>T/PT/BI</b> : Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	nd	nd
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była <b>T/PT/BI</b> : Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	nd	nd

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	mITT (wszyscy pacjenci, którzy przeszli randomizację i dla których dostępny był co najmniej 1 wynik do oceny napadów padaczkowych w trakcie trwania badania)	T
2.7. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI:</u> Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	nd	nd
Ocena ryzyka błędu		niskie
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza ITT, wysoki odsetek pacjentów (20% i 15% w grupach TGB 32 mg/d i 9,3% w grupie PLC) przedwcześnie zakończyło udział w badaniu. Przyczyny utraty z badania opisane prawidłowo.	PN
3.2. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI:</u> Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	Nie opisano metody imputacji danych utraconych.	N
3.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN:</u> Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	Nie można wykluczyć	BI
3.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI:</u> Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	Utrata pacjentów z badania była wyższa w grupie przyjmującej TGB w dawce 8 mg QID (20,0%), niż w grupie przyjmującej TGB w dawce 16 mg BID (15,1%) oraz w grupie PLC (9,3%). Najwięcej AE miało miejsce w grupie otrzymującej TGB w dawce 16 mg BID. W grupie, gdzie utrata pacjentów była najwyższa miały miejsce przypadki niespełnienia kryteriów dotyczących napadów, niezastosowania się do protokołu badania, bieżące zdarzenia medyczne oraz powody osobiste. Obserwowano jedynie pojedyncze przypadki przedwczesnego zakończenia udziału w badaniu z powodu braku skuteczności leczenia w każdej z grup.	PN
Ocena ryzyka błędu		pewne zastrzeżenia
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Punkt końcowy wyznaczono w oparciu o dane raportowane przez pacjentów podczas zaplanowanych wizyt kontrolnych.	PN
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Punkt końcowy mierzono w ten sam sposób w obu grupach.	N
4.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI:</u> Czy	Badanie podwójnie zaślepiene.	N

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?		
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była <b>T/PT/BI</b> : Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	nd	nd
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była <b>T/PT/BI</b> : Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	nd	nd
Ocena ryzyka błędu		niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepienie dane?	Sporządzono protokół badania, wszystkie wyniki wymienione w metodyce opisano również w sekcji wyników. Dokładna weryfikacja nie była możliwa, z powodu braku dostępu do protokołu badania.	BI
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...	-	-
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Brak dostępu do protokołu uniemożliwia dokładną weryfikację, niemniej w publikacji opisano definicje punktu końcowego.	PN
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?		PN
Ocena ryzyka błędu		pewne zastrzeżenia
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: pewne zastrzeżenia		

## E.1.5.3 UTHMAN 1998

Tabela 35.  
Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Uthman 1998 na podstawie Cochrane Handbook

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
<b>Szczegóły badania</b>	
Referencja	Uthman 1998
<b>Projekt badania</b>	
<input checked="" type="checkbox"/>	Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją
<b>Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:</b>	
Interwencja	TGB Komparator: PLC
<b>Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu</b>	Zmiana względem <i>baseline</i> , mediana częstości napadów padaczkowych z zaburzoną przytomnością na 28 dni
<b>Określ oceniany wynik liczbowy.</b> W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wyn k liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	Mediana zmiany częstości napadów padaczkowych na 28 dni względem <i>baseline</i> wyniosła: <ul style="list-style-type: none"> <li>• -0,8 w grupie przyjmującej TGB 16 mg/d (p=0,44)</li> <li>• -2,2 w grupie przyjmującej TGB 32 mg/d (p=0,03)</li> <li>• -2,8 w grupie przyjmującej TGB 56 mg/d (p=0,03)</li> </ul> Wynik przedstawiono w tabeli 4, w publ kacji głównej.
<b>Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?</b>	
<input checked="" type="checkbox"/>	do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
<input type="checkbox"/>	do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)
<b>Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):</b>	
<input type="checkbox"/>	stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
<input type="checkbox"/>	niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
<input type="checkbox"/>	nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania
Które z poniższych źródeł <u>uzyskano</u> , aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	
<input checked="" type="checkbox"/>	Artykuł(y) z czasopisma z wyn kami badania
<input type="checkbox"/>	Protokół badania
<input type="checkbox"/>	Plan analizy statystycznej (SAP)
<input type="checkbox"/>	Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
<input type="checkbox"/>	Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
<input type="checkbox"/>	"Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
<input type="checkbox"/>	Abstrakty konferencyjne dot. badania

## Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

- Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
- Wniosek do komisji etyki badań
- Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
- Osobista komunikacja z badaczem
- Osobista komunikacja ze sponsorem

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
<b>DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji</b>		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	Randomizacja z uwzględnieniem ośrodka badawczego, z którego rekrutowano pacjentów. Nie podano szczegółów dotyczących sposobu generowania losowych sekwencji. Nie podano argumentacji celem uzasadnienia nierównego przydziału do grup (3:2:3:2). Badany lek oraz PLC dostarczono pacjentom w odpowiednio przydzielonych, identycznych, zapieczętowanych opakowaniach.	BI
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		PT
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Autorzy zadeklarowali brak istotnych różnic pomiędzy grupami.	PN
<b>Ocena ryzyka błędu</b>		<b>niskie</b>
<b>DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)</b>		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		N
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Badanie podwójnie zaślepienie.	N
2.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI:</u> Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	nd	nd
2.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI:</u> Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	nd	nd
2.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI:</u> Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	nd	nd
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	mITT (wszyscy pacjenci, którzy przeszli randomizację i dla których były dostępne dane dla co najmniej 1 okresu oceny epizodów padaczkowych, podczas 16-tygodniowego okresu interwencji)	T



Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
2.7. <b>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI:</b> Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	nd	nd
Ocena ryzyka błędu		niskie
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza mITT. Najwyższy odsetek pacjentów (29,8%) przedwcześnie zakończyło udział w badaniu, w grupie przyjmującej TGB w dawce 56 mg/d. Przyczyny utraty z badania opisane prawidłowo.	PN
3.2. <b>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI:</b> Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	Nie opisano metody imputacji danych utraconych.	N
3.3. <b>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN:</b> Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	Podano przyczyny utraty z badania z uwzględnieniem AE i braku skuteczności. W grupie przyjmującej TGB w dawce 56 mg/d 8,8% pacjentów przerwało udział w badaniu z powodu braku skuteczności. W grupach przyjmujących TGB w dawce 16 i 32 mg/d brak skuteczności terapii raportowano u mniejszego odsetka pacjentów (odpowiednio 3,3 oraz 1,1%). W grupie PLC 6,6% osób wycofało się z badania z uwagi na niedostateczną skuteczność.	PT
3.4. <b>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI:</b> Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	Odsetek pacjentów, którzy zostali utraceni z uwagi na brak skuteczności był porównywalny lub niższy niż dla PLC. Brak wyniku pacjentów utraconych prawdopodobnie nie wpłynął na wyn k ostateczny.	PN
Ocena ryzyka błędu		pewne zastrzeżenia
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Punkt końcowy wyznaczono, w oparciu o dane raportowane przez pacjentów w indywidualnych kartach.	PN
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Punkt końcowy mierzono w ten sam sposób w obu grupach.	N
4.3. <b>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI:</b> Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Badanie podwójnie zaślepiene.	N
4.4. <b>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI:</b> Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym,	nd	nd

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?		
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była <b>T/PT/ BI</b> : Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	nd	nd
Ocena ryzyka błędu		niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepienie dane?	Sporządzono protokół badania, wszystkie wyniki wymienione w metodyce opisano również w sekcji wyników. Dokładna weryfikacja nie była możliwa, z powodu braku dostępu do protokołu badania.	BI
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...	-	-
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Brak dostępu do protokołu uniemożliwia dokładną weryfikację, niemniej w publikacji opisano definicje punktu końcowego.	PN
5.3 ...wielu możliwych analiz danych?		PN
Ocena ryzyka błędu		pewne zastrzeżenia
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: pewne zastrzeżenia		

## E.2. Badanie przedłużone C021

Tabela 36.  
Ocena wiarygodności badań jednoramiennych w skali NICE

Pytanie	Sperling 2020 [43]
Czy badanie było wieloośrodkowe?	1
Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	1
Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	1
Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	1
Czy badanie było prospektywne?	1
Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	0
Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	1
Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach?	1
<b>SUMA</b>	<b>7</b>

## E.3. Badania RWD

Tabela 37.  
Ocena wiarygodności badań jednoramiennych w skali NICE

Pytanie	Bodnya 2021 [46]	Elliott 2022 [47]	Connor 2022 [48]
Czy badanie było wieloośrodkowe?	0	0	0 <sup>b</sup>
Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	1	1	1
Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	0	1	1
Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	0	1	1
Czy badanie było prospektywne?	0	0	0
Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	0	1 <sup>a</sup>	0 <sup>c</sup>
Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	1	1	1
Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach?	0	1	1
<b>SUMA</b>	<b>2/8</b>	<b>6/8</b>	<b>5/8</b>

a) Nie podano informacji, że rekrutacja odbywała się konsekwentnie, natomiast analiza obejmowała wszystkich pacjentów uwzględnionych w rejestrze; b) nie podano informacji na temat ośrodka i okresu zbierania danych, jednak wszyscy pacjenci byli leczeni przez 1 lekarza; c) uwzględniono dostępne dane z dokumentacji medycznej wszystkich pacjentów, którzy spełnili kryteria włączenia.

## E.4. Opracowania wtórne

Tabela 38.  
Ocena AMSTAR II odnalezionych przeglądów systematycznych

Badanie	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10	P11	P12	P13	P14	P15	P16	Ocena pewności ogólnej przeglądu systematycznego wg AMSTAR-II		
Buckley 2021 [49]	N	N	N	C	N	N	N	T	N	N	N	BM	BM	BM	N	N	BM	T	krytycznie niska
Cuttillo 2021 [50]	T	N	N	C	T	N	T	C	N	BBN	N	BM	BBN	BM	N	N	BM	T	krytycznie niska
Lattanzi 2020 [51]	T	N	N	T	T	T	N	T	T	BBN	T	T	BBN	T	T	T	N?	T	krytycznie niska
Lattanzi 2022 [52]	T	C	T	T	T	T	N	T	T	BBN	T	T	BBN	T	T	T	T	T	niska
Mula 2021 [53]	N	N	N	C	N	N	N	N	N	N	N	BM	BM	BM	N	N	BM	T	krytycznie niska
Privitera 2021 [54]	T	T	N	C	T	T	N	C	T	BBN	N	T	BBN	T	T	T	T	T	niska
Specchio 2021 [55]	N	N	T	C	N	N	N	T	N	N	N	BM	BM	BM	N	N	N	T	krytycznie niska
Zhang 2021 [56]	T	T	N	N	T	T	N	T	T	BBN	N	T	BBN	T	T	T	N	T	krytycznie niska

a) T – tak; N – nie; C – częściowo; BM – brak metaanalizy; BBN – brak badań nierandomizowanych;

b) Jasno niebieski – domeny krytyczne (ang. *critical domain*)

## Aneks F. Badania kliniczne w toku

Tabela 39.  
Badania kliniczne w toku

Identyfikator / tytuł	Typ badania (etap)	Populacja	Docelowa wielkość próby	Interwencja/komparator	Data rozpoczęcia /zakończenia badania (Sponsor)
<b>ClinicalTrials.gov</b>					
<b>NCT04557085 / Randomized, Double-blind Study to Evaluate Efficacy and Safety of Cenobamate Adjunctive Therapy in POS</b>	RCT (w toku)	Dorośli pacjenci z ogniskowymi napadami padaczkowymi, leczeni $\geq 1$ LPP w czasie 2 lat poprzedzających badanie.	540	CNB / PLC	08.03.2021 / 10.2024 (SK Life Science, Inc.)
<b>NCT04879433 / Prospective Open-label Evaluation of Cenobamate Adjunctive Treatment of Adults With Refractory Focal Epilepsy</b>	RWD (w toku)	Dorośli pacjenci z ogniskowymi napadami padaczkowymi, leczeni $\geq 4$ LPP.	100	CNB	25.06.2020 / 30.11.2022 (Mid-Atlantic Epilepsy and Sleep Center, LLC)
<b>NCT04513860 / Cenobamate Expanded Access Program (EAP)</b>	RWD (w toku)	Pacjenci, którzy uczestniczyli w badaniach C013, C017 i C021 i kontynuowali terapię w ramach EAP	bd	CNB	04.08.2020 / bd (SK Life Science, Inc.)
<b>EudraCT (www.clinicaltrialsregister.eu)</b>					
<b>2015-001859-67 / An Open Label, Multicenter, Safety and Pharmacokinetic Study of YKP3089 as Adjunctive Therapy in Subjects with Partial Onset Seizures</b>	nRCT (w toku)	Dorośli pacjenci z ogniskowymi napadami padaczkowymi,	1000	CNB	16.11.2015 / bd (SK Life Science Inc.)
<b>Data pierwotnego przeszkolenia: 16.11.2021 r.</b> <b>Data przeszkolenia aktualizacyjnego: 11.03.2022 r.</b>					

## Aneks G. Formularze wykorzystywane przy opracowaniu analizy klinicznej

### G.1. Kwalifikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii

Tabela 40.  
Klasyfikacja doniesień naukowych wg AOTMiT

Typ badania	Podtyp badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją ( <i>ang. randomized controlled trial, RCT</i> ), w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją ( <i>ang. pragmatic randomized controlled trial, pRCT</i> )
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji ( <i>ang. clinical controlled trial, CCT</i> )
	IID	Badanie jednoramienne
	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne)
Badania opisowe	IVA	Seria przypadków – badanie pre/post-test <sup>a</sup>
	IVB	Seria przypadków – badanie post-test <sup>b</sup>
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów
	IVD	Opis przypadku
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów

a) Badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim; b) badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania.

## G.2. Formularze do oceny wiarygodności badań klinicznych RCT (narzędzie Cochrane)

Tabela 41.

Formularz do oceny ryzyka błędu systematycznego – narzędzie RoB 2 opracowane przez Cochrane Collaboration

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
<b>Szczegóły badania</b>	
Referencja	<input type="text"/>
<b>Projekt badania</b>	
<input type="checkbox"/>	Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją
<b>Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:</b>	
Interwencja	<input type="text"/> Komparator: <input type="text"/>
<b>Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu</b>	<input type="text"/>
<b>Określ oceniany wynik liczbowy.</b> W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wyn k.	<input type="text"/>
<b>Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?</b>	
<input type="checkbox"/>	do oceny efektu wyn kającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
<input type="checkbox"/>	do oceny efektu wyn kającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)
<b>Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):</b>	
<input type="checkbox"/>	stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
<input type="checkbox"/>	niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
<input type="checkbox"/>	nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania
<b>Które z poniższych źródeł <u>uzyskano</u>, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)</b>	
<input type="checkbox"/>	Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania
<input type="checkbox"/>	Protokół badania
<input type="checkbox"/>	Plan analizy statystycznej (SAP)
<input type="checkbox"/>	Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
<input type="checkbox"/>	Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
<input type="checkbox"/>	"Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
<input type="checkbox"/>	Abstrakty konferencyjne dot. badania

## Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

- Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
- Wniosek do komisji etyki badań
- Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
- Osobista komunikacja z badaczem
- Osobista komunikacja ze sponsorem

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
<b>DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji</b>		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?		T / PT / PN / N / BI
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		T / PT / PN / N / BI
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?		T / PT / PN / N / BI
Ocena ryzyka błędu		Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
<b>Domena S: Ryzyko błędu wynikające z efektów okresu i przeniesienia<sup>a</sup></b>		
S.1 Czy liczba uczestników przydzielonych do każdej z dwóch sekwencji była równa lub prawie równa?		
S.2 <u>Jeśli odpowiedź na pytanie S.1 była N/PN/BI:</u> Czy przeprowadzono analizę dla poszczególnych okresów efektów?		
S.3 Czy uwzględniono wystarczająco długi czas, aby zniknęły jakiegokolwiek efekty przeniesienia przed oceną wyników w drugim okresie?		
<b>DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)</b>		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		T / PT / PN / N / BI
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?		T / PT / PN / N / BI
2.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT:</u> Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?		ND / T / PT / PN / N / BI



Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
2.4. <b>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI:</b> Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	ND / T / PT / <u>PN / N</u> / BI
2.5. <b>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI:</b> Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	ND / <u>T / PT</u> / PN / N / BI
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	<u>T / PT</u> / PN / N / BI
2.7. <b>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI:</b> Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	ND / T / PT / <u>PN / N</u> / BI
Ocena ryzyka błędu	Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach	
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	<u>T / PT</u> / PN / N / BI
3.2. <b>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI:</b> Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	ND / <u>T / PT</u> / PN / N
3.3. <b>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN:</b> Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	ND / T / PT / <u>PN / N</u> / BI
3.4. <b>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI:</b> Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	ND / T / PT / <u>PN / N</u> / BI
Ocena ryzyka błędu	Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	T / PT / <u>PN / N</u> / BI
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	T / PT / <u>PN / N</u> / BI

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
4.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI</u> : Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	ND / T / PT / <u>PN / N</u> / BI
4.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI</u> : Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	ND / T / PT / <u>PN / N</u> / BI
4.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/ BI</u> : Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	ND / T / PT / <u>PN / N</u> / BI
<b>Ocena ryzyka błędu</b>	Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepienie dane?	<u>T</u> / PT / PN / N / BI
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...	
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	T / PT / <u>PN / N</u> / BI
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?	T / PT / <u>PN / N</u> / BI
<b>Ocena ryzyka błędu</b>	Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia	

T – tak; PT – prawdopodobnie tak; PN – prawdopodobnie nie; N – nie; BI – brak informacji  
a) Dotyczy wyłącznie badań prowadzonych w grupach naprzemiennych

## G.3. Formularz do oceny wiarygodności badań jednoramiennych

Tabela 42.  
Formularz oceny wiarygodności badań jednoramiennych zaproponowany przez NICE

Pytanie	Ocena TAK = 1/NIE = 0
1. Czy badanie było wielośrodkowe?	
2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	
5. Czy badanie było prospektywne?	
6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	
8. Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach?	
<b>SUMA</b>	

## G.4. Narzędzie oceny wiarygodności przeglądów systematycznych AMSTAR

### G.4.1. Formularz AMSTAR II

Tabela 43.  
Skala oceny wiarygodności przeglądów systematycznych (AMSTAR II) – tłumaczenie własne

Pytanie	Odpowiedź
<p><b>1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?</b></p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Populacja</li> <li><input type="checkbox"/> Interwencja</li> <li><input type="checkbox"/> Komparator</li> <li><input type="checkbox"/> Punkty końcowe</li> </ul> <p><b>Opcjonalnie (rekomendowane)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Ramy czasowe dla okresu obserwacji (<i>follow-up</i>)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> </ul>

Pytanie	Odpowiedź
<p><b>2. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody użyte w przeglądzie zostały określone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono jakiegokolwiek znaczące odchylenia od protokołu?</b></p> <p><b>„Częściowo tak” jeśli:</b> W przeglądzie zawarto oświadczenie autorów o spisanych protokole lub wytycznych, zawierających WSZYSTKIE następujące elementy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> pytanie / pytania badawcze</li> <li><input type="checkbox"/> strategię wyszukiwania</li> <li><input type="checkbox"/> kryteria włączenia/wykluczenia</li> <li><input type="checkbox"/> ocenę ryzyka błędu systematycznego</li> </ul> <p><b>„Tak” jeśli:</b> Spełniono wszystkie kryteria dla „częściowego tak”, a dodatkowo zarejestrowano protokół przeglądu i zawarto:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> plan metaanalizy/syntezy danych (jeśli zasadne) oraz</li> <li><input type="checkbox"/> plan sprawdzający przyczyny występowania heterogeniczności</li> <li><input type="checkbox"/> uzasadnienie jakichkolwiek odstępstw od protokołu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Częściowo tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> </ul>
<p><b>3. Czy wybór rodzaju włączonych do przeglądu badań został uzasadniony przez autorów?</b></p> <p><b>„Tak” jeśli (≥1 z poniższych):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> <i>Uzasadnienie włączenia</i> jedynie badań RCT</li> <li><input type="checkbox"/> LUB <i>Uzasadnienie włączenia</i> jedynie badań NRSI</li> <li><input type="checkbox"/> LUB <i>Uzasadnienie włączenia</i> zarówno badań RCT oraz NRSI</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> </ul>
<p><b>4. Czy autorzy przeglądu korzystali z wyczerpującej strategii przeszukiwania literatury?</b></p> <p><b>„Częściowo tak” jeśli (wszystkie z poniższych):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Przeszukano co najmniej 2 bazy informacji medycznej (istotne dla pytania badawczego)</li> <li><input type="checkbox"/> Przedstawiono użyte słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania</li> <li><input type="checkbox"/> Przedstawiono uzasadnione ograniczenia odnośnie publikacji (np. język publikacji)</li> </ul> <p><b>„Tak”, jeśli dodatkowo (wszystkie z poniższych):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Przeszukano referencje/bibliografie odnalezionych badań</li> <li><input type="checkbox"/> Przeszukano rejestry badań klinicznych</li> <li><input type="checkbox"/> W przeglądzie uwzględniono opinie ekspertów z danej dziedziny</li> <li><input type="checkbox"/> Przeszukano „szarą literaturę” (jeśli zasadne)</li> <li><input type="checkbox"/> Przeprowadzono przeszukiwanie w ciągu 24 mies. przed publikacją przeglądu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Częściowo tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> </ul>
<p><b>5. Czy wybór badań do przeglądu był przeprowadzony przez dwóch analityków?</b></p> <p><b>„Tak” jeśli (JEDNO z poniższych):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> przynajmniej dwóch analityków niezależnie kwalifikowało badania do przeglądu, a ostateczny wynik odnośnie zakwalifikowanych badań osiągnięto na drodze konsensusu</li> <li><input type="checkbox"/> LUB dwóch analityków kwalifikowało próbkę badań i osiągnęli oni wysoką zgodność (co najmniej 80%), pozostałą część badań kwalifikował jeden z analityków</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> </ul>
<p><b>6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?</b></p> <p><b>„Tak” jeśli (≥1 z poniższych):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> przynajmniej dwóch analityków osiągnęło konsensus, które dane należy ekstrahować z włączonych badań</li> <li><input type="checkbox"/> LUB dwóch analityków ekstrahowało dane z próbki włączonych badań i osiągnęli oni wysoką zgodność (co najmniej 80%), pozostała część badań została wyekstrahowana przez jednego z analityków</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> </ul>
<p><b>7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań wraz z uzasadnieniem wykluczeń?</b></p> <p><b>„Częściowo tak” jeśli:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> przedstawiono listę wszystkich potencjalnie kwalifikujących się do przeglądu badań, które przeczytano w formie pełnotekstowej i które zostały wykluczone z przeglądu</li> </ul> <p><b>„Tak” jeśli dodatkowo:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> podano uzasadnienie wykluczenia każdego badania potencjalnie kwalifikującego się do przeglądu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Częściowo tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> </ul>

Pytanie	Odpowiedź
<p><b>8. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczająco dokładną charakterystykę włączonych badań?</b></p> <p><b>„Częściowo tak” jeśli (WSZYSTKIE poniższe):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> opisano populację</li> <li><input type="checkbox"/> opisano interwencję</li> <li><input type="checkbox"/> opisano komparatory</li> <li><input type="checkbox"/> opisano punkty końcowe</li> <li><input type="checkbox"/> opisano sposób w jaki zaprojektowano badanie</li> </ul> <p><b>„Tak”, jeśli dodatkowo (WSZYSTKIE poniższe):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> szczegółowo opisano populację</li> <li><input type="checkbox"/> szczegółowo opisano interwencje (uwzględniając dawki, jeżeli jest to istotne)</li> <li><input type="checkbox"/> szczegółowo opisano komparator (uwzględniając dawki, jeżeli jest to istotne)</li> <li><input type="checkbox"/> opisano warunki/lokalizację danego badania</li> <li><input type="checkbox"/> określono ramy czasowe okresu obserwacji (<i>follow-up</i>)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Częściowo tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> </ul>
<p><b>9. Czy autorzy przeglądu użyli odpowiednich narzędzi do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?</b></p> <p><b>RCT</b></p> <p><b>Dla „częściowo tak”, RoB powinno być ocenione na podstawie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> braku ukrycia kodu alokacji, <i>oraz</i></li> <li><input type="checkbox"/> braku zaślepienia pacjentów i osób oceniających wyniki (zbędne dla obiektywnych punktów końcowych, takich jak śmiertelność z dowolnej przyczyny)</li> </ul> <p><b>Dla „tak”, RoB powinno być również ocenione na podstawie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> sekwencji alokacji, która nie była w pełni losowa</li> <li><input type="checkbox"/> selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Częściowo tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> <li><input type="checkbox"/> Zawiera jedynie NRSI</li> </ul>
<p><b>NRSI</b></p> <p><b>Dla „częściowo tak”, RoB powinno być ocenione na podstawie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> czynników zakłócających, <i>oraz</i></li> <li><input type="checkbox"/> selektywnego doboru badań</li> </ul> <p><b>Dla „tak”, RoB powinno być również ocenione na podstawie</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> metod użytych w celu ustalenia pewności ekspozycji na uzyskane wyniki, <i>oraz</i></li> <li><input type="checkbox"/> selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Częściowo tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> <li><input type="checkbox"/> Zawiera jedynie RCT</li> </ul>
<p><b>10. Czy autorzy przeglądu zamieścili informacje o źródłach finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?</b></p> <p><b>„Tak” jeśli:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> W przeglądzie zamieszczono informację o źródłach finansowania poszczególnych badań włączonych do przeglądu. <i>Komentarz: Jeśli w przeglądzie zaznaczono, że jego autorzy poszukiwali informacji odnośnie źródeł finansowania w poszczególnych badaniach, ale nie zostały one zraportowane, można zaznaczyć „tak”.</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> </ul>
<p><b>11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie użyto odpowiednich metod statystycznych w celu uzyskania łącznych wyników?</b></p> <p><b>RCT</b></p> <p><b>„Tak” jeśli:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> uzasadniono kumulację danych w meta-analizie</li> <li><input type="checkbox"/> ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu uzyskania wyników łącznych, dostosowaną do heterogeniczności badań, o ile występuje</li> <li><input type="checkbox"/> ORAZ zbadano przyczyny jakiegokolwiek heterogeniczności</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> <li><input type="checkbox"/> Nie przeprowadzono meta-analizy</li> </ul>
<p><b>9. NRSI</b></p> <p><b>„Tak” jeśli:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> uzasadniono kumulację danych w meta-analizie</li> <li><input type="checkbox"/> ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu uzyskania wyników łącznych, dostosowaną do heterogeniczności badań (o ile występuje)</li> <li><input type="checkbox"/> ORAZ wyniki łączne uzyskano na podstawie danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających zamiast na podstawie danych surowych; w przypadku braku danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających w przeglądzie zamieszczono uzasadnienie kumulacji wyników na podstawie danych surowych</li> <li><input type="checkbox"/> ORAZ przedstawiono odrębne podsumowania wyników dla badań RCT i NSRI, o ile oba typy badań zostały uwzględnione w przeglądzie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> <li><input type="checkbox"/> Nie przeprowadzono meta-analizy</li> </ul>

Pytanie	Odpowiedź
<p><b>12. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie oceniono potencjalny wpływ ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej kumulacji wyników?</b></p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim RoB</li> <li><input type="checkbox"/> LUB w przypadku uwzględnienia badań RCT i/lub NSRI o zróżnicowanym RoB, przeprowadzono odpowiednie analizy badające potencjalny wpływ RoB na kumulację wyników</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> <li><input type="checkbox"/> Nie przeprowadzono meta-analizy</li> </ul>
<p><b>13. Czy autorzy przeglądu wzięli pod uwagę ocenę ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach przy interpretacji / omówieniu wyników przeglądu?</b></p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim RoB</li> <li><input type="checkbox"/> LUB w przypadku uwzględnienia badań RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB i/lub NSRI o zróżnicowanym RoB w przeglądzie omówiono prawdopodobny wpływ RoB na wyniki przeglądu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> </ul>
<p><b>14. Czy autorzy przeglądu odnieśli się w satysfakcjonujący sposób do obserwowanej w przeglądzie heterogeniczności wyników?</b></p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> w przeglądzie nie obserwowano heterogeniczności wyników</li> <li><input type="checkbox"/> LUB w przypadku heterogeniczności wyników przeprowadzono analizę potencjalnych źródeł heterogeniczności i omówiono ich wpływ na wyniki przeglądu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> </ul>
<p><b>15. Jeśli przeprowadzono syntezę ilościową wyników, to czy w przeglądzie zamieszczono ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji i omówiono jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?</b></p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> przeprowadzono graficzne lub statystyczne testy dla oceny błędu publikacji i omówiono jej prawdopodobieństwo oraz wiekość na wyniki przeglądu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> <li><input type="checkbox"/> Nie przeprowadzono meta-analizy</li> </ul>
<p><b>16. Czy autorzy odnieśli się do potencjalnych źródeł konfliktu interesów, takich jak źródła finansowania przeglądu?</b></p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> w przeglądzie oświadczono brak konfliktu interesów autorów</li> <li><input type="checkbox"/> LUB opisano źródła finansowania wraz z podjętymi przedsięwzięciami dla uniknięcia potencjalnego konfliktu interesów</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> </ul>

NRSI – badania nierandomizowane (*Non Randomized Studies of Intervention*), RCT – badania randomizowane (*Randomized Controlled Trials*)

## G.4.2. Przykładowa ocena AMSTAR II

Tabela 44.  
Podsumowanie oceny wiarygodności dla opracowań wtórnych w skali AMSTAR II

Domena	Przykład 1
1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?	TAK
2. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody użyte w przeglądzie zostały określone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono jakiegokolwiek znaczące odchylenia od protokołu?	Częściowo TAK
3. Czy wybór rodzaju włączonych do przeglądu badań został uzasadniony przez autorów?	NIE
4. Czy autorzy przeglądu korzystali z obszernej strategii przeszukiwania literatury?	TAK
5. Czy wybór badań do przeglądu był przeprowadzony przez dwóch analityków?	TAK
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	TAK
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań wraz z uzasadnieniem wykluczenia?	TAK
8. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczająco dokładną charakterystykę włączonych	TAK

Domena	Przykład 1
<b> badań?</b>	
<b>9. Czy autorzy przeglądu użyli odpowiednich narzędzi do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?</b>	TAK
<b>10. Czy autorzy przeglądu zamieścili informacje o źródłach finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?</b>	NIE
<b>11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie użyto odpowiednich metod statystycznych w celu uzyskania łącznych wyników?</b>	Nie przeprowadzono meta-analizy
<b>12. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie oceniono potencjalny wpływ ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej kumulacji wyników?</b>	Nie przeprowadzono meta-analizy
<b>13. Czy autorzy przeglądu wzięli pod uwagę ocenę ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach przy interpretacji / omówieniu wyników przeglądu?</b>	NIE
<b>14. Czy autorzy przeglądu odnieśli się w satysfakcjonujący sposób do obserwowanej w przeglądzie heterogeniczności wyników?</b>	TAK
<b>15. Jeśli przeprowadzono syntezę ilościową wyników, to czy w przeglądzie zamieszczono ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji i omówiono jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?</b>	Nie przeprowadzono meta-analizy
<b>16. Czy autorzy odnieśli się do potencjalnych źródeł konfliktu interesów, takich jak źródła finansowania przeglądu?</b>	NIE
DOMENY KRYTYCZNE:	1 x NIE
DOMENY NIEKRYTYCZNE:	3 x NIE
JAKOŚĆ PRZEGLĄDU:	<b>NISKA</b>

Kolorem wyróżniono domeny krytyczne.

Do oceny przeglądów systematycznych w skali AMSTAR II wykorzystuje się skalę opisową. **Przegląd wysokiej jakości:** brak lub jedna słabość/wada w domenie niekrytycznej; **przegląd umiarkowanej jakości:** >1 słabość/ wada w domenach niekrytycznych; **przegląd niskiej jakości:** jedna wada/słabość w domenie krytycznej +/- wady/słabości w domenach niekrytycznych; **przegląd krytycznie niskiej jakości:** >1 wada/słabość w domenach krytycznych +/- wady/słabości w domenach niekrytycznych

# Aneks H. Formularze do ekstrakcji danych z badania

## H.1. Formularz do charakterystyki badań

<b>Najważniejsze kryteria włączenia</b>	
1.	
<b>Najważniejsze kryteria wykluczenia</b>	
1.	
<b>Oceniane punkty końcowe</b>	
<b>Charakterystyka populacji</b>	
<b>Cecha populacji</b>	
<b>Liczba pacjentów</b>	
<b>Wiek [lata], mediana (zakres) / średnia (SD)</b>	
<b>Odsetek mężczyzn [%]</b>	
<b>BMI [kg/m<sup>2</sup>], średnia (SD)</b>	
<b>Czas od diagnozy [lata], mediana (zakres) / średnia (SD)</b>	
<b>Wyściowa częstość napadów na 28 dni / 7 dni, mediana (zakres) / mediana (IQR)</b>	
<b>Typ napadów padaczkowych, n (%)</b>	<b>Ogniskowe ogółem</b>
	• Z zachowaną przytomnością bez manifestacji ruchowej
	• Z zachowaną przytomnością ruchowe
	• Z zaburzeniami świadomości
	• Z ewolucją do dwustronnych toniczno-klonicznych (wtórnie uogólnione)
	<b>Uogólnione<sup>c</sup></b>
	• Niemotoryczne
	• Toniczne
	• Toniczno-kloniczne



	<b>Gorączkowe</b>
	<b>Napady w klasterach</b>
	<b>Niesklasyfikowane</b>
<b>Średnia liczba przyjmowanych LPP przez pacjenta (SD)</b>	
	1
<b>Liczba aktualnie przyjmowanych LPP, n (%)</b>	2
	3 / $\geq 3$
<b>Liczba przyjmowanych LPP w historii leczenia, n (%)</b>	0
<b>/ Liczba przyjmowanych LPP w ciągu ostatnich 5 lat, n (%)</b>	1 / 1–3
<b>/ Najczęściej przyjmowane LPP</b>	2
	3
	$\geq 4$ / 4–6
	$\geq 7$
<b>Liczba przyjmowanych LPP w historii leczenia, średnia (zakres) / mediana (zakres)</b>	
	LEV
	LTG
	CBZ
	LCM
	TPM
	OXC
<b>Rodzaj przyjmowanych LPP, n (%) (<math>\geq 10\%</math> / <math>\geq 15\%</math> pacjentów)</b>	CLB
	VPA
	PHT
	ZNS
	BRT
	BZD
	PB
	VGB
	Inne
<b>Interwencja i komparator</b>	
<b>Układ badania</b>	
<b>Schemat leczenia w grupie badanej</b>	
<b>Schemat leczenia w grupie kontrolnej</b>	
<b>Kointerwencje</b>	
<b>Okres interwencji/obserwacji [tyg.]</b>	

Metodyka		
Typ i podtyp badania wg AOTMiT		
Randomizacja		
Ukrycie kodu alokacji		
Zaślepienie		
Utrata z badania, n/N (%)	•	•
Metodyka implementacji danych utraconych		
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa		
Testowana hipoteza wyjściowa		
Metoda analizy wyników	•	
Lokalizacja badania		
Sponsor badania		

## H.2. Formularz do ekstrakcji danych z badań

Tabela 45.  
Formularz do ekstrakcji danych dychotomicznych

Badanie	Dawka	OI [tyg.]	X	PLC	X vs PLC		
			n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	NNT/NNH/RD [95% CI]	p <sup>a</sup> / pTH <sup>b</sup>
≥50% redukcja napadów padaczkowych względem <i>baseline</i> : faza leczenia (FI + FII)							

a) Wartości raportowane przez autorów badania; b) w przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności.

## Bibliografia

1. 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.
2. UCB Pharma. (2021) An International, Double-blind, Parallel-group, Placebo-controlled, Randomized Study: Evaluation of the Efficacy and Safety of Brivaracetam in Subjects ( $\geq 16$  to 70 Years Old) With Partial Onset Seizures. Clinical trial registration, clinicaltrials.gov Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00464269> (4.1.2022).
3. 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.
4. 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).
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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 ( $\geq 16$  to 70 Years Old) With Partial Onset Seizures.
9. 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.
10. 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.
11. 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/HQ0616V100017%2520vFinal%25201.0.pdf](https://www.ucb.com/_up/ucb_com_rd/documents/HQ0616V100017%2520vFinal%25201.0.pdf) (5.3.2022).
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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).
17. 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.
  18. 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.
  19. 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.
  20. Gram L, Klosterskov P, Dam M. (1985)  $\gamma$ -Vinyl GABA: A double-blind placebo-controlled trial in partial epilepsy. *Ann Neurol*. 17(3):262–266.
  21. 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.
  22. 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.
  23. Rimmer E, Richens A. (1984) Double-blind study of  $\gamma$ -vinyl gaba in patients with refractory epilepsy. *The Lancet* 323(8370):189–190.
  24. 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.
  25. 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):.
  26. 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.
  27. Sachdeo RC. (1997) Tiagabine Therapy for Complex Partial Seizures: A Dose-Frequency Study. *Arch Neurol* 54(5):595.
  28. 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.
  29. Bresnahan R, Martin-McGill KJ, Hutton JL, Marson AG. (2019) Tiagabine add-on therapy for drug-resistant focal epilepsy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019(10):.
  30. 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.
  31. 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.
  32. 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).
  33. 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).
  34. 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](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ontozry-epar-public-assessment-report_.pdf) (21.12.2021).
  35. 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.
  36. 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.
  37. 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).
  38. 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.

39. 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*.
40. 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](https://clinicaltrials.gov) Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01866111> (4.1.2022).
41. 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.
42. Brandt C, Sánchez-Álvarez JC, Steinhoff BJ, Milanov I, Serratosa 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.
43. 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.
44. 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.
45. 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.
46. 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):
47. 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.
48. 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.
49. Buckley CT, Waters OR, DeMaagd G. (2021) Cenobamate: A New Adjunctive Agent for Drug-Resistant Focal Onset Epilepsy. *Ann Pharmacother* 55(3):318–329.
50. 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.
51. 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.
52. Lattanzi S, Trinka 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.
53. Mula M. (2021) Pharmacological treatment of focal epilepsy in adults: an evidence based approach. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 22(3):317–323.
54. 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.
55. Specchio N, Pietrafusa N, Vigeveno F. (2021) Is Cenobamate the Breakthrough We Have Been Wishing for? *IJMS* 22(17):9339.
56. 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.

## Spis tabel

Tabela 1.	Odpowiedź na leczenie wyrażona procentową redukcją napadów padaczkowych w badaniach RCT dla porównania BRV vs PLC (populacja mITT) .....	9
Tabela 2.	Częstość zdarzeń niepożądanych obserwowanych w badaniach RCT dla porównania BRV vs PLC .....	11
Tabela 3.	Odpowiedź na leczenie wyrażona procentową redukcją napadów padaczkowych w badaniach RCT dla porównania LCM vs PLC (populacja mITT) .....	14
Tabela 4.	Częstość zdarzeń niepożądanych obserwowanych w badaniach RCT dla porównania LCM vs PLC .....	16
Tabela 5.	Odpowiedź na leczenie wyrażona procentową redukcją napadów padaczkowych w badaniach RCT dla porównania VGB vs PLC (populacja mITT) .....	19
Tabela 6.	Częstość zdarzeń niepożądanych obserwowanych w badaniach RCT dla porównania VGB vs PLC .....	21
Tabela 7.	Odpowiedź na leczenie wyrażona procentową redukcją napadów padaczkowych w badaniach RCT dla porównania TGB vs PLC (populacja mITT) .....	26
Tabela 8.	Częstość zdarzeń niepożądanych obserwowanych w badaniach RCT dla porównania TGB vs PLC .....	27
Tabela 9.	Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline (przez PubMed) .....	62
Tabela 10.	Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Embase (Elsevier) .....	62
Tabela 11.	Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Cochrane .....	63
Tabela 12.	Wyniki przeszukania stron towarzystw naukowych .....	63
Tabela 13.	Publikacje wykluczone z analizy na podstawie selekcji pełnych tekstów .....	64
Tabela 14.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Chung 2020 na podstawie Cochrane Handbook .....	136
Tabela 15.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Krauss 2020 na podstawie Cochrane Handbook .....	140
Tabela 16.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Biton 2014 na podstawie Cochrane Handbook .....	144
Tabela 17.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania French 2010 na podstawie Cochrane Handbook .....	148
Tabela 18.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Klein 2015 na podstawie Cochrane Handbook .....	151
Tabela 19.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Ryvlin 2014 na podstawie Cochrane Handbook .....	155
Tabela 20.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Van Paesschen 2013 na podstawie Cochrane Handbook .....	158
Tabela 21.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Ben-Menachem 2007 na podstawie Cochrane Handbook .....	162
Tabela 22.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Chung 2010 na podstawie Cochrane Handbook .....	166
Tabela 23.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Halász 2009 na podstawie Cochrane Handbook .....	170
Tabela 24.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Hong 2016 na podstawie Cochrane Handbook .....	173
Tabela 25.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Dean 1999 na podstawie Cochrane Handbook .....	177
Tabela 26.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania French 1996 na podstawie Cochrane Handbook .....	181
Tabela 27.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Grünwald 1994 na podstawie Cochrane Handbook .....	184

Tabela 28. Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Beran 1996 na podstawie Cochrane Handbook.....	188
Tabela 29. Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Gram 1985 na podstawie Cochrane Handbook.....	192
Tabela 30. Ocena ryzyka błędu systematycznego badania McKee 1993 na podstawie Cochrane Handbook.....	196
Tabela 31. Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Rimmer 1984 na podstawie Cochrane Handbook.....	200
Tabela 32. Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Tartara 1986 na podstawie Cochrane Handbook.....	204
Tabela 33. Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Kälviäinen 1998 na podstawie Cochrane Handbook.....	207
Tabela 34. Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Sachdeo 1997 na podstawie Cochrane Handbook.....	211
Tabela 35. Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Uthman 1998 na podstawie Cochrane Handbook.....	215
Tabela 36. Ocena wiarygodności badań jednoramiennych w skali NICE.....	219
Tabela 37. Ocena wiarygodności badań jednoramiennych w skali NICE.....	219
Tabela 38. Ocena AMSTAR II odnalezionych przeglądów systematycznych.....	220
Tabela 39. Badania kliniczne w toku .....	221
Tabela 40. Klasyfikacja doniesień naukowych wg AOTMiT .....	222
Tabela 41. Formularz do oceny ryzyka błędu systematycznego – narzędzie RoB 2 opracowane przez Cochrane Collaboration .....	223
Tabela 42. Formularz oceny wiarygodności badań jednoramiennych zaproponowany przez NICE .....	227
Tabela 43. Skala oceny wiarygodności przeglądów systematycznych (AMSTAR II) – tłumaczenie własne.....	227
Tabela 44. Podsumowanie oceny wiarygodności dla opracowań wtórnych w skali AMSTAR II.....	230
Tabela 45. Formularz do ekstrakcji danych dychotomicznych .....	234



## Spis rysunków

Rysunek 1. Wykres metaanalizy: $\geq 50\%$ redukcja napadów padaczkowych podczas fazy leczenia dla porównania CNB 200 mg/d vs PLC.....	31
Rysunek 2. Wykres metaanalizy: $\geq 50\%$ redukcja napadów padaczkowych podczas fazy leczenia dla porównania CNB 200–400 mg/d vs PLC.....	31
Rysunek 3. Wykres metaanalizy: $\geq 50\%$ redukcja napadów padaczkowych podczas fazy utrzymania dawki dla porównania CNB 200–400 mg/d vs PLC.....	32
Rysunek 4. Wykres metaanalizy: całkowite ustąpienie napadów padaczkowych podczas fazy leczenia dla porównania CNB 200 mg/d vs PLC.....	32
Rysunek 5. Wykres metaanalizy: całkowite ustąpienie napadów padaczkowych podczas fazy leczenia dla porównania CNB 200–400 mg/d vs PLC.....	32
Rysunek 6. Wykres metaanalizy: całkowite ustąpienie napadów padaczkowych podczas fazy utrzymania dawki dla porównania CNB 200 mg/d vs PLC.....	33
Rysunek 7. Wykres metaanalizy: całkowite ustąpienie napadów padaczkowych podczas fazy utrzymania dawki dla porównania CNB 200–400 mg/d vs PLC: OI 6–12 tyg.....	33
Rysunek 8. Wykres metaanalizy: całkowite ustąpienie napadów padaczkowych podczas fazy utrzymania dawki dla porównania CNB 200–400 mg/d vs PLC: OI 12 tyg.....	33
Rysunek 9. Wykres metaanalizy: $\geq 75\%$ redukcja napadów padaczkowych podczas fazy utrzymania dawki dla porównania CNB 200 mg/d vs PLC.....	34
Rysunek 10. Wykres metaanalizy: $\geq 75\%$ redukcja napadów padaczkowych podczas fazy utrzymania dawki dla porównania CNB 200–400 mg/d vs PLC.....	34
Rysunek 11. Wykres metaanalizy: $\geq 90\%$ redukcja napadów padaczkowych podczas fazy utrzymania dawki dla porównania CNB 200 mg/d vs PLC.....	34
Rysunek 12. Wykres metaanalizy: $\geq 90\%$ redukcja napadów padaczkowych podczas fazy utrzymania dawki dla porównania CNB 200–400 mg/d vs PLC.....	35
Rysunek 13. Wykres metaanalizy: TEAE ogółem obserwowane dla porównania CNB 200 mg/d vs PLC.....	35
Rysunek 14. Wykres metaanalizy: TEAE ogółem obserwowane dla porównania CNB 200–400 mg/d vs PLC.....	35
Rysunek 15. Wykres metaanalizy: SAE ogółem obserwowane dla porównania CNB 200 mg/d vs PLC.....	36
Rysunek 16. Wykres metaanalizy: SAE ogółem obserwowane dla porównania CNB 200–400 mg/d vs PLC.....	36
Rysunek 17. Wykres metaanalizy: TEAE związane z leczeniem obserwowane dla porównania CNB 200 mg/d vs PLC.....	36
Rysunek 18. Wykres metaanalizy: TEAE związane z leczeniem obserwowane dla porównania CNB 200–400 mg/d vs PLC.....	36
Rysunek 19. Wykres metaanalizy: TEAE prowadzące do przerwania terapii obserwowane dla porównania CNB 200 mg/d vs PLC.....	37
Rysunek 20. Wykres metaanalizy: TEAE prowadzące do przerwania terapii obserwowane dla porównania CNB 200–400 mg/d vs PLC.....	37
Rysunek 21. Wykres metaanalizy: senność obserwowana dla porównania CNB 200 mg/d vs PLC.....	37
Rysunek 22. Wykres metaanalizy: senność obserwowana dla porównania CNB 200–400 mg/d vs PLC.....	37
Rysunek 23. Wykres metaanalizy: zmęczenie obserwowane dla porównania CNB 200 mg/d vs PLC.....	38
Rysunek 24. Wykres metaanalizy: zmęczenie obserwowane dla porównania CNB 200–400 mg/d vs PLC.....	38
Rysunek 25. Wykres metaanalizy: zawroty głowy (ang. <i>dizziness</i> ) obserwowane dla porównania CNB 200 mg/d vs PLC.....	38
Rysunek 26. Wykres metaanalizy: zawroty głowy (ang. <i>dizziness</i> ) obserwowane dla porównania CNB 200–400 mg/d vs PLC.....	38
Rysunek 27. Wykres metaanalizy: zawroty głowy (ang. <i>vertigo</i> ) obserwowane dla porównania CNB 200–400 mg/d vs PLC.....	39



Rysunek 28. Wykres metaanalizy: ból głowy obserwowany dla porównania CNB w dawce 200 mg/d vs PLC .....	39
Rysunek 29. Wykres metaanalizy: ból głowy obserwowany dla porównania CNB 200–400 mg/d vs PLC .....	39
Rysunek 30. Wykres metaanalizy: zaburzenia równowagi obserwowane dla porównania CNB 200 mg/d vs PLC.....	39
Rysunek 31. Wykres metaanalizy: zaburzenia równowagi obserwowane dla porównania CNB 200–400 mg/d vs PLC.....	40
Rysunek 32. Wykres metaanalizy: ataksja obserwowana dla porównania CNB 200 mg/d vs PLC.....	40
Rysunek 33. Wykres metaanalizy: ataksja obserwowana dla porównania CNB 200–400 mg/d vs PLC.....	40
Rysunek 34. Wykres metaanalizy: zaburzenia chodu obserwowane dla porównania CNB 200–400 mg/d vs PLC.....	40
Rysunek 35. Wykres metaanalizy: podwójne widzenie obserwowane dla porównania CNB 200 mg/d vs PLC .....	41
Rysunek 36. Wykres metaanalizy: podwójne widzenie obserwowane dla porównania CNB 200–400 mg/d vs PLC.....	41
Rysunek 37. Wykres metaanalizy: ubytki pola widzenia obserwowane dla porównania CNB 200 mg/d vs PLC .....	41
Rysunek 38. Wykres metaanalizy: ubytki pola widzenia obserwowane dla porównania CNB 200–400 mg/d vs PLC.....	41
Rysunek 39. Wykres metaanalizy: nudności obserwowane dla porównania CNB 200 mg/d vs PLC.....	42
Rysunek 40. Wykres metaanalizy: nudności obserwowane dla porównania CNB 200–400 mg/d vs PLC .....	42
Rysunek 41. Wykres metaanalizy: DRESS dla porównania CNB 200 mg/d vs PLC.....	42
Rysunek 42. Wykres metaanalizy: DRESS dla porównania CNB 200–400 mg/d vs PLC.....	42
Rysunek 43. Wykres metaanalizy: zachowania samobójcze obserwowane dla porównania CNB 200 mg/d vs PLC.....	43
Rysunek 44. Wykres metaanalizy: zachowania samobójcze obserwowane dla porównania CNB 200–400 mg/d vs PLC.....	43
Rysunek 45. Wykres metaanalizy: drżenie obserwowane dla porównania CNB 200 mg/d vs PLC .....	43
Rysunek 46. Wykres metaanalizy: drżenie obserwowane dla porównania CNB 200–400 mg/d vs PLC .....	43
Rysunek 47. Wykres metaanalizy: obniżenie nastroju obserwowane dla porównania CNB 200 mg/d vs PLC .....	44
Rysunek 48. Wykres metaanalizy: obniżenie nastroju obserwowane dla porównania CNB 200–400 mg/d vs PLC.....	44
Rysunek 49. Wykres metaanalizy: niepokój obserwowany dla porównania CNB 200 mg/d vs PLC.....	44
Rysunek 50. Wykres metaanalizy: niepokój obserwowany dla porównania CNB 200–400 mg/d vs PLC.....	44
Rysunek 51. Wykres metaanalizy: zaburzenia koncentracji obserwowane dla porównania CNB 200 mg/d vs PLC.....	45
Rysunek 52. Wykres metaanalizy: zaburzenia koncentracji obserwowane dla porównania CNB 200–400 mg/d vs PLC.....	45
Rysunek 53. Wykres metaanalizy: $\geq 50\%$ redukcja napadów padaczkowych podczas fazy leczenia dla porównania BRV vs PLC.....	45
Rysunek 54. Wykres metaanalizy: $\geq 50\%$ redukcja napadów padaczkowych podczas fazy utrzymania dawki dla porównania BRV vs PLC: OI 7–12 tyg. ....	46
Rysunek 55. Wykres metaanalizy: $\geq 50\%$ redukcja napadów padaczkowych podczas fazy utrzymania dawki dla porównania BRV vs PLC: OI 12 tyg. ....	46
Rysunek 56. Wykres metaanalizy: całkowite ustąpienie napadów padaczkowych podczas fazy leczenia dla porównania BRV vs PLC.....	46
Rysunek 57. Wykres metaanalizy: całkowite ustąpienie napadów padaczkowych podczas fazy utrzymania dawki dla porównania BRV vs PLC: OI 7–12 tyg. ....	47
Rysunek 58. Wykres metaanalizy: całkowite ustąpienie napadów padaczkowych podczas fazy utrzymania dawki dla porównania BRV vs PLC: OI 12 tyg. ....	47
Rysunek 59. Wykres metaanalizy: TEAE ogółem obserwowane dla porównania BRV vs PLC .....	47
Rysunek 60. Wykres metaanalizy: SAE ogółem obserwowane dla porównania BRV vs PLC .....	48
Rysunek 61. Wykres metaanalizy: TEAE związane z leczeniem obserwowane dla porównania BRV vs PLC .....	48

Rysunek 62. Wykres metaanalizy: TEAE prowadzące do przerwania terapii obserwowane dla porównania BRV vs PLC.....	48
Rysunek 63. Wykres metaanalizy: senność obserwowana dla porównania BRV vs PLC.....	49
Rysunek 64. Wykres metaanalizy: zmęczenie obserwowane dla porównania BRV vs PLC.....	49
Rysunek 65. Wykres metaanalizy: zawroty głowy (ang. <i>dizziness</i> ) obserwowane dla porównania BRV vs PLC.....	49
Rysunek 65. Wykres metaanalizy: ból głowy obserwowany dla porównania BRV vs PLC.....	50
Rysunek 67. Wykres metaanalizy: $\geq 50\%$ redukcja napadów padaczkowych podczas fazy utrzymania dawki dla porównania LCM vs PLC.....	50
Rysunek 68. Wykres metaanalizy: całkowite ustąpienie napadów padaczkowych podczas fazy utrzymania dawki dla porównania LCM vs PLC.....	51
Rysunek 69. Wykres metaanalizy: TEAE ogółem obserwowane dla porównania LCM vs PLC.....	51
Rysunek 70. Wykres metaanalizy: SAE ogółem obserwowane dla porównania LCM vs PLC.....	51
Rysunek 71. Wykres metaanalizy: TEAE związane z leczeniem obserwowane dla porównania LCM vs PLC.....	52
Rysunek 72. Wykres metaanalizy: TEAE prowadzące do przerwania terapii obserwowane dla porównania LCM vs PLC.....	52
Rysunek 73. Wykres metaanalizy: senność obserwowana dla porównania LCM vs PLC.....	52
Rysunek 74. Wykres metaanalizy: zmęczenie obserwowane dla porównania LCM vs PLC.....	53
Rysunek 75. Wykres metaanalizy: zawroty głowy (ang. <i>dizziness</i> ) obserwowane dla porównania LCM vs PLC.....	53
Rysunek 76. Wykres metaanalizy: ból głowy obserwowany dla porównania LCM vs PLC.....	53
Rysunek 77. Wykres metaanalizy: podwójne widzenie obserwowane dla porównania LCM vs PLC.....	54
Rysunek 78. Wykres metaanalizy: nudności obserwowane dla porównania LCM vs PLC.....	54
Rysunek 79. Wykres metaanalizy: $\geq 50\%$ redukcja napadów padaczkowych podczas fazy leczenia dla porównania VGB vs PLC.....	54
Rysunek 80. Wykres metaanalizy: całkowite ustąpienie napadów padaczkowych podczas fazy leczenia dla porównania VGB vs PLC.....	55
Rysunek 81. Wykres metaanalizy: całkowite ustąpienie napadów padaczkowych podczas fazy utrzymania dawki dla porównania VGB vs PLC.....	55
Rysunek 82. Wykres metaanalizy: TEAE ogółem obserwowane dla porównania VGB vs PLC.....	55
Rysunek 83. Wykres metaanalizy: TEAE związane z leczeniem obserwowane dla porównania VGB vs PLC.....	56
Rysunek 84. Wykres metaanalizy: TEAE prowadzące do przerwania terapii obserwowane dla porównania VGB vs PLC.....	56
Rysunek 85. Wykres metaanalizy: senność obserwowana dla porównania VGB vs PLC.....	56
Rysunek 86. Wykres metaanalizy: zmęczenie obserwowane dla porównania VGB vs PLC.....	57
Rysunek 87. Wykres metaanalizy: zawroty głowy (ang. <i>dizziness</i> ) obserwowane dla porównania VGB vs PLC.....	57
Rysunek 88. Wykres metaanalizy: ból głowy obserwowany dla porównania VGB vs PLC.....	58
Rysunek 89. Wykres metaanalizy: ubytki pola widzenia obserwowane dla porównania VGB vs PLC.....	58
Rysunek 90. Wykres metaanalizy: $\geq 50\%$ redukcja napadów padaczkowych podczas fazy leczenia dla porównania TGB vs PLC.....	59
Rysunek 91. Wykres metaanalizy: SAE ogółem obserwowane dla porównania TGB vs PLC.....	59
Rysunek 92. Wykres metaanalizy: TEAE prowadzące do przerwania terapii obserwowane dla porównania TGB vs PLC.....	59
Rysunek 93. Wykres metaanalizy: senność obserwowana dla porównania TGB vs PLC.....	60
Rysunek 94. Wykres metaanalizy: zmęczenie obserwowane dla porównania TGB vs PLC.....	60
Rysunek 95. Wykres metaanalizy: zawroty głowy (ang. <i>dizziness</i> ) obserwowane dla porównania TGB vs PLC.....	60
Rysunek 96. Wykres metaanalizy: drżenie obserwowane dla porównania TGB vs PLC.....	61
Rysunek 97. Wykres metaanalizy: obniżenie nastroju obserwowane dla porównania TGB vs PLC.....	61
Rysunek 98. Wykres metaanalizy: zaburzenia koncentracji obserwowane dla porównania TGB vs PLC.....	61