

ANALIZA DANYCH



CENOBAMAT (ONTOZRY) W LECZENIU LEKkoopORNEJ OGNISKOWEJ PADACZKI U DOROSŁYCH

Wersja 2.0



Spis treści

1. CEL OPRACOWANIA	6
2. EFEKTY KLINICZNE	7
2.1. Metodyka.....	7
2.2. Wyniki wyszukiwania.....	9
2.3. Ocena możliwości porównania pośredniego z dostosowaniem.....	9
2.4. Wyniki skuteczności.....	10
2.4.1. Porównanie CNB vs GBP.....	10
2.4.2. Porównanie CNB vs TPM.....	11
2.5. Bezpieczeństwo.....	11
2.5.1. Porównanie CNB vs GBP.....	11
2.5.2. Porównanie CNB vs TPM.....	12
3. EFEKTYWNOŚĆ KOSZTOWA	14
3.1. Metodyka.....	14
3.2. Dane źródłowe.....	15
3.2.1. Efekty kliniczne.....	15
3.2.2. Koszty.....	16
3.3. Wyniki analizy dla porównania CNB vs TPM.....	20
3.3.1. Wyniki w zakresie efektów zdrowotnych.....	20
3.3.2. Wyniki ekonomiczne [REDACTED].....	20
3.3.3. Wyniki ekonomiczne [REDACTED].....	22
3.4. Wyniki analizy dla porównania CNB vs GBP.....	23
3.4.1. Wyniki w zakresie efektów zdrowotnych.....	23
3.4.2. Wyniki ekonomiczne [REDACTED].....	24
3.4.3. Wyniki ekonomiczne [REDACTED].....	25
3.5. Analiza wrażliwości.....	26
3.5.1. Scenariusze analizy wrażliwości.....	26
3.5.2. Wyniki [REDACTED].....	28
3.5.3. Wyniki [REDACTED].....	35
4. WNIOSKI	42
5. PIŚMIENNICTWO	43
6. SPIS TABEL	45
ANEKS A. MATERIAŁY DODATKOWE	47

A.1. Strategia wyszukiwania badań	47
A.2. Diagramy selekcji badań	48
A.3. Wyniki porównań bezpośrednich dla komparatorów.....	50
A.3.1. Wyniki porównania bezpośredniego GBP vs PLC	50
A.3.2. Wyniki porównania bezpośredniego TPM vs PLC	54
A.4. Charakterystyka badań włączonych	60
A.5. Badania wykluczone	63
A.6. Ocena wiarygodności przeglądów systematycznych.....	64

Indeks skrótów

AE	Zdarzenia niepożądane (<i>Adverse Events</i>)
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznej i Taryfikacji
bd	Brak danych
BRT	Barbiturany
BZD	Benzodiazepiny
CBZ	Karbamazepina (<i>Carbamazepine</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (<i>Confidence Interval</i>)
CLB	Klobazam (<i>Clobazam</i>)
CNB	Cenobamat (<i>Cenobamate</i>)
CUA	Analiza kosztów-użyteczności (<i>Cost-Utility Analysis</i>)
CUR	Współczynnik kosztów-użyteczności (<i>Cost-Utility Ratio</i>)
FI	Faza dostosowywania dawkowania
FII	Faza utrzymania dawki docelowej
GBP	Gabapentyna (<i>Gabapentin</i>)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (<i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>)
LPP	Leki przeciwpadaczkowe
LTG	Lamotrygina (<i>Lamotrigine</i>)

MD	Średnia różnica (<i>Mean Difference</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NNH	Liczba pacjentów, u których dana interwencja doprowadza do wystąpienia jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie (<i>Number Needed to Harm</i>)
NNT	Liczba osób, które w określonym czasie należy poddać interwencji, aby uzyskać pożądany efekt zdrowotny lub uniknąć jednego negatywnego punktu końcowego u jednej z nich (<i>Number Needed To Treat</i>)
OR	Iloraz szans (<i>Odds ratio</i>)
PB	Fenobarbital (<i>Phenobarbital</i>)
PHT	Fenytoina (<i>Phenytoin</i>)
PLC	Placebo
QALY	Lata życia skorygowane jakością (<i>Quality-Adjusted Life Years</i>)
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (<i>Randomized Controlled Trial</i>)
RD	Różnica ryzyka (<i>Risk Difference</i>)
■	■
SAE	Ciężkie zdarzenia niepożądane (<i>Serious adverse events</i>)
SD	Odchylenie standardowe (<i>Standard Deviation</i>)
TPM	Topiramate (<i>Topiramate</i>)
VPA	Kwas walproinowy (<i>Valproic acid</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (<i>World Health Organization</i>)

2. Efekty kliniczne

2.1. Metodyka

WYSZUKIWANIE BADAŃ KLINICZNYCH

Badania kliniczne włączone do analizy zidentyfikowano w oparciu o przeglądy systematyczne opracowane przez grupę roboczą The Cochrane Collaboration, w ramach których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo GBP (Panebianco 2021 [1]) oraz TPM (Bresnahan 2019 [2]) w terapii skojarzonej ogniskowej padaczki lekoopornej. Na potrzeby wymienionych opracowań przeprowadzono przeszukiwanie systematyczne najważniejszych baz informacji medycznej (PubMed, Embase, CENTRAL, clinicaltrials.gov oraz rejestr badań WHO). Ostatnie przeszukiwanie baz danych było przeprowadzone w sierpniu 2020 r. (Panebianco 2021, przeszukiwanie dla GBP) oraz w lipcu 2018 r. (Bresnahan 2019, przeszukiwanie dla TPM). W dniu 27.06.2022 r., w bazie Pubmed, przeprowadzono przeszukiwanie aktualizacyjne z zastosowaniem strategii przedstawionych w cytowanych przeglądach systematycznych. Wyniki wyszukiwania aktualizacyjnego przedstawiono w Aneksie A.1 (Tabela 36; Tabela 37). Nie odnaleziono żadnych nowych badań, wobec tego przeszukiwania przeprowadzone w ramach wspomnianych przeglądów zostały uznane za aktualne.

KRYTERIA WŁĄCZENIA I WYKLUCZENIA BADAŃ

Do niniejszego opracowania włączano badania spełniające poniższe kryteria włączenia (Tabela 1).

Tabela 1.
Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Obszar	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	Leczenie wspomagające napadów ogniskowych ulegających albo nieulegających wtórnemu uogólnieniu u pacjentów dorosłych z padaczką	
Populacja	Z uwagi na brak dowodów naukowych w tak ściśle określonej populacji docelowej do analizy włączano również badania, w których uczestniczyli pacjenci z padaczką ogniskową nieskutecznie leczeni co najmniej 1 LPP. Podobnie z uwagi, iż większość badań dla GBP uwzględniała pacjentów <18 r.ż., w niniejszej analizie, w przypadku badań dla GBP, kwalifikowano także prace, w których uczestniczyli pacjenci od 12 r.ż.	Padaczka z napadami innymi niż określone w kryteriach włączenia
Interwencja	CNB – stosowany w dawce podtrzymującej 200–400 mg/d w terapii skojarzonej z innymi LPP, zgodnie z zapisami ChPL.	CNB stosowany w innych dawkach docelowych niż określone w ChPL.

Obszar	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> • Topiramát (TPM) - stosowany w dawce podtrzymującej 200-400 mg/d, zgodnie z zapisami ChPL • Gabapentyna (GBP) - stosowana w dawce podtrzymującej 900-4800 mg/d, zgodnie z zapisami ChPL • placebo (PLC) <i>Stosowane w terapii skojarzonej z innymi LPP</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Badania, w których wymienione komparatory stosowane były: <ul style="list-style-type: none"> ○ w innych dawkach niż określone w odpowiednich ChPL ○ w monoterapii ○ w innej formie podania niż doustna
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • Skuteczność: <ul style="list-style-type: none"> ○ Całkowite ustąpienie napadów padaczkowych ○ $\geq 50\%$ redukcja częstości napadów padaczkowych względem wartości wyjściowych • Bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"> ○ AE ogółem, w tym: <ul style="list-style-type: none"> ▪ ciężkie, ▪ związane z leczeniem, ▪ prowadzące do przerwania terapii ○ Senność ○ Zawroty głowy ○ Zmęczenie ○ Ból głowy 	Badania oceniające inne niż wymienione punkty końcowe
Metodyka	<ul style="list-style-type: none"> • Badania RCT porównujące w sposób bezpośredni CNB z komparatorami, a w przypadku ich braku badania umożliwiające porównanie pośrednie przez wspólną grupę referencyjną (PLC dodane do terapii standardowej) 	–
Inne	<ul style="list-style-type: none"> • Badania opublikowane w języku polskim lub angielskim • Badania opublikowane w postaci publikacji pełnotekstowych • Abstrakty konferencyjne oraz raporty z badań – wyłącznie jako uzupełnienie do badań dostępnych w postaci pełnotekstowej. 	<ul style="list-style-type: none"> • Doniesienia konferencyjne i raporty z badań, w przypadku gdy niedostępny jest pełen tekst publikacji z czasopisma recenzowanego.

OCENA WIARYGODNOŚCI DOWODÓW NAUKOWYCH

Wiarygodność przeglądów systematycznych Panebianco 2021 [1] i Bresnahan 2019 [2] oceniono za pomocą narzędzia AMSTAR II [3], zaś wyniki oceny zaprezentowano w Aneksie A.6 (Tabela 45).

Ocena wiarygodności badań pierwotnych uwzględnionych w niniejszym dokumencie została przeprowadzona przez analityków z grupy roboczej Cochrane Collaboration opracowujących przeglądy systematyczne Panebianco 2021 [1] i Bresnahan 2019 [2]. Szczegółowy opis wiarygodności badań pierwotnych został przedstawiony w poszczególnych publikacjach wspomnianych opracowań.

PORÓWNANIE POŚREDNIE

Interwencję ocenianą i komparator porównano najpierw ze wspólną grupą referencyjną (PLC), wyznaczając OR wraz z przedziałem ufności, a następnie obliczono wartości OR wraz z 95-procentowymi przedziałami ufności dla porównania odpowiedniej pary leków. W ten sam sposób przeprowadzono porównanie z zastosowaniem parametrów bezwzględnych, tj. RD, NNH/NNT. W przypadku uzyskania istotnych statystycznie wyników zarówno w badaniach dla ocenianej interwencji, jak i dla komparatora w porównaniu wykorzystano parametr NNH lub NNT, z kolei w przypadku braku istotnych statystycznie różnic w wynikach do porównania pośredniego wykorzystywano RD. Do porównania pośredniego z dostosowaniem wykorzystano wyniki będące efektem obliczeń własnych, z dokładnością do 2 miejsc po przecinku.

2.2. Wyniki wyszukiwania

Do analizy włączono 5 RCT dla GBP (5 publikacji) oraz 6 RCT dla TPM (6 publikacji) stosowanych w terapii skojarzonej lekoopornej padaczki ogniskowej (Tabela 2). Uproszczone diagramy selekcji badań do niniejszego opracowania przedstawiono w Aneksie A.2 (Rysunek 1 i Rysunek 2). Zestawienie badań nie spełniających kryteriów włączenia do niniejszej analizy przedstawiono w Aneksie A.5.

Tabela 2.
Zestawienie badań włączonych dla GBP

Badanie	Porównanie	Ref.
GBP		
Anhut 1994		[4]
Sivenius 1991		[5]
UK Gabapentin 1990	GBP vs PLC	[6]
US Gabapentin 1993		[7]
Yamauchi 2006		[8]
TPM		
Chung 2014 (PREVAIL)		[9]
Faught 1996		[10]
Guberman 2002	TPM vs PLC	[11]
Sharief 1996		[12]
Yen 2000		[13]
Zhang 2011		[14]

2.3. Ocena możliwości porównania pośredniego z dostosowaniem

Nie obserwowano istotnej heterogeniczności w odniesieniu do sposobu przeprowadzenia badań dla CNB, TPM i GBP. Wszystkie prace stanowiły randomizowane, podwójnie zaślepienie próby kliniczne przeprowadzone w schemacie grup równoległych. Badania różniły się natomiast istotnie w zakresie schematów terapeutycznych stosowanych przed włączeniem do badania oraz w ramach terapii standardowej podczas trwania badania. W szczególności, w badaniach dla CNB w ramach terapii standardowej stosowano głównie leki nowszych generacji, podczas gdy w badaniach dla TPM i GBP terapia tła opierała się o leki starszych generacji. Wspomniane różnice w dużej mierze wynikają ze zmiany dostępności terapii na przestrzeni ostatnich kilkudziesięciu lat. Biorąc po uwagę powyższe argumenty wnioskowanie o względnej skuteczności CNB i TPM/GBP obarczone jest znaczną niepewnością. Niemniej z uwagi na brak bardziej rzetelnych i spójnych badań umożliwiających wiarygodne porównanie pośrednie CNB i TPM/GBP zdecydowano się na przeprowadzenie

porównania w oparciu o odnalezione dowody naukowe stanowiące najlepsze dostępne źródło informacji, przy czym przy interpretacji należy wziąć pod uwagę liczne ograniczenia z tym związane.

Szczegółowa charakterystyka włączonych badań została przedstawiona w publikacjach Panebianco 2021 [1] (dla badań oceniających GBP) i Bresnahan 2019 [2] (dla badań oceniających TPM), zaś skrócone charakterystyki zostały przedstawione w Aneksie A.4. Szczegółowa charakterystyka badań dla CNB znajduje się w dokumencie głównym analizy klinicznej i w aneksie do analizy klinicznej.

2.4. Wyniki skuteczności

W niniejszym rozdziale przedstawiono podsumowanie wyników porównania pośredniego CNB względem komparatorów przeprowadzonego metodą Büchera [15], natomiast wyniki porównań bezpośrednich dla poszczególnych komparatorów względem PLC przedstawiono w Aneksie A.1.

2.4.1. Porównanie CNB vs GBP

Na podstawie wyników porównania w zakresie parametrów bezwzględnych stwierdzono przewagę CNB nad GBP w odniesieniu do $\geq 50\%$ redukcji częstości napadów padaczkowych względem wartości wyjściowych. Wyniki porównania w zakresie parametrów względnych nie przekroczyły progu istotności statystycznej (Tabela 3).

Porównanie pośrednie CNB vs GBP w odniesieniu do całkowitego ustąpienia napadów padaczkowych nie było możliwe ze względu na brak danych dla tego punktu końcowego w badaniach dotyczących GBP.

Tabela 3.
Wyniki porównania pośredniego CNB vs GBP w odniesieniu do skuteczności leczenia

Faza badania	OI [tyg.]	Wynik porównania					
		CNB vs PLC		GBP vs PLC		CNB vs GBP	
		OR [95% CI]	NNT [95% CI]	OR [95% CI]	NNT [95% CI]	OR [95% CI]	NNT [95% CI]
$\geq 50\%$ redukcja napadów padaczkowych							
FI + FII	12–18			2,69 [1,77; 4,09]	9 [6; 14]		
FII	6–14	4,40 [2,59; 7,48]	3 [3; 5]	2,69 [1,77; 4,09]	9 [6; 14]	1,64 [0,83; 3,21]	5 [3; 10]
Całkowite ustąpienie napadów padaczkowych							
FI + FII	12–18			bd	bd	-	-
FII	6–14	6,26 [3,00; 13,05]	6 [5; 9]	bd	bd	-	-

Kolorem zielonym oznaczono wynik istotny statystycznie na korzyść terapii CNB

2.4.2. Porównanie CNB vs TPM

Wyniki porównania pośredniego wskazują na istotnie wyższą skuteczność CNB w porównaniu z TPM w odniesieniu do redukcji częstości napadów padaczkowych. Istotne statystycznie różnice na korzyść CNB stwierdzono w zakresie $\geq 50\%$ redukcji napadów padaczkowych względem wartości wyjściowych. Wyniki porównania były istotne statystycznie zarówno w zakresie parametrów względnych (dla okresu utrzymania dawki), jak i bezwzględnych (Tabela 4).

Ponadto, na podstawie parametrów bezwzględnych, stwierdzono również przewagę CNB nad TPM w odniesieniu do odsetka pacjentów doświadczających całkowitego ustąpienia napadów padaczkowych. Wyniki porównania w zakresie parametrów względnych nie przekroczyły progu istotności statystycznej (Tabela 4).

Tabela 4.
Wyniki porównania pośredniego CNB vs TPM w odniesieniu do skuteczności leczenia

Faza badania	OI [tyg.]	Wynik porównania					
		CNB vs PLC		TPM vs PLC		CNB vs TPM	
		OR [95% CI]	NNT [95% CI]	OR [95% CI]	NNT [95% CI]	OR [95% CI]	NNT [95% CI]
$\geq 50\%$ redukcja napadów padaczkowych							
FI + FII	11–16			2,92 [2,11; 4,04]	5 [4; 7]		
FII	4–12	4,40 [2,59; 7,48]	3 [3; 5]	2,19 [1,51; 3,20]	6 [4; 10]	2,01 [1,05; 3,85]	7 [4; 52]
Całkowite ustąpienie napadów padaczkowych							
FI + FII	11–18			3,61 [1,41; 9,25]	21 [13; 58]		
FII	4–12	6,26 [3,00; 13,05]	6 [5; 9]	2,45 [1,24; 4,82]	14 [9; 45]	2,56 [0,94; 6,95]	11 [6; 40]

Kolorem zielonym oznaczono wynik istotny statystycznie na korzyść terapii CNB

2.5. Bezpieczeństwo

2.5.1. Porównanie CNB vs GBP

Wyniki porównania pośredniego CNB vs GBP wskazują na podobny ogólny profil bezpieczeństwa obu interwencji. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w zakresie ryzyka występowania zdarzeń niepożądanych ogółem, w tym również o charakterze ciężkim, związanych z leczeniem, jak również prowadzących do przerwania terapii (Tabela 5).

W odniesieniu do częstości poszczególnych analizowanych zdarzeń niepożądanych również nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy CNB i GBP (Tabela 5).

Tabela 5.
Wyniki porównania pośredniego CNB vs GBP w odniesieniu do bezpieczeństwa terapii

Punkt końcowy	OI [tyg.]	Wynik porównania					
		CNB vs PLC		GBP vs PLC		CNB vs GBP	
		OR [95% CI]	RD [95% CI]	OR [95% CI]	RD [95% CI]	OR [95% CI]	RD [95% CI]
AE ogółem	12–18	1,97 [1,32; 2,93]	0,13 [0,05; 0,21]	2,25 [1,59; 3,19]	0,17 [0,10; 0,24]	0,88 [0,52; 1,49]	-0,04 [-0,15; 0,07]
SAE ogółem	12–18	0,80 [0,34; 1,88]	-0,01 [-0,04; 0,03]	3,29 [0,16; 69,34]	0,02 [-0,01; 0,05]	0,24 [0,01; 5,70]	-0,03 [-0,08; 0,02]
AE związane z leczeniem	12–18	2,60 [1,17; 5,77]	0,23 [0,05; 0,41]	2,11 [1,20; 3,72]	0,18 [0,05; 0,32]	1,23 [0,46; 3,28]	0,05 [-0,18; 0,28]
AE prowadzące do przerwania terapii	12–18	3,28 [1,49; 7,23]	0,08 [0,03; 0,12]	2,33 [1,11; 4,91]	0,03 [0,01; 0,06]	1,41 [0,48; 4,16]	0,05 [-0,001; 0,10]
Senność	12–18	3,18 [1,91; 5,31]	0,16 [0,10; 0,22]	2,81 [1,95; 4,05]	0,16 [0,11; 0,21]	1,13 [0,60; 2,12]	0,00 [-0,08; 0,08]
Zmęczenie	12–18	2,43 [1,34; 4,39]	0,09 [0,04; 0,14]	1,94 [0,98; 3,84]	0,05 [0,002; 0,10]	1,25 [0,51; 3,10]	0,04 [-0,03; 0,11]
Zawroty głowy	12–18	1,85 [1,18; 2,92]	0,10 [0,03; 0,16]	2,80 [1,77; 4,43]	0,10 [0,06; 0,14]	0,66 [0,35; 1,26]	0,00 [-0,08; 0,08]
Ból głowy	12–18	1,37 [0,76; 2,46]	0,03 [-0,02; 0,08]	0,83 [0,49; 1,42]	-0,01 [-0,05; 0,03]	1,65 [0,75; 3,65]	0,04 [-0,02; 0,10]

2.5.2. Porównanie CNB vs TPM

Wyniki porównania pośredniego CNB vs TPM wskazują na podobny ogólny profil bezpieczeństwa obu interwencji. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w zakresie ryzyka występowania zdarzeń niepożądanych ogółem, w tym również o charakterze ciężkim, związanych z leczeniem, jak również prowadzących do przerwania terapii (Tabela 6).

W odniesieniu do częstości poszczególnych analizowanych zdarzeń niepożądanych również nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy CNB i TPM. Jedynie dla porównania parametrów bezwzględnych stwierdzono istotną statystycznie różnicę na niekorzyść CNB w odniesieniu do zmęczenia, wynik porównania parametrów względnych nie był istotny statystycznie (Tabela 6).

Tabela 6.
Wyniki porównania pośredniego CNB vs TPM w odniesieniu do bezpieczeństwa terapii

Punkt końcowy	OI [tyg.]	Wynik porównania					
		CNB vs PLC		TPM vs PLC		CNB vs TPM	
		OR [95% CI]	RD [95% CI]	OR [95% CI]	RD [95% CI]	OR [95% CI]	RD [95% CI]
AE ogółem	12–18	1,97 [1,32; 2,93]	0,13 [0,05; 0,21]	1,66 [1,10; 2,53]	0,12 [0,02; 0,22]	1,19 [0,67; 2,11]	0,01 [-0,07; 0,09]

Punkt końcowy	OI [tyg.]	Wynik porównania					
		CNB vs PLC		TPM vs PLC		CNB vs TPM	
		OR [95% CI]	RD [95% CI]	OR [95% CI]	RD [95% CI]	OR [95% CI]	RD [95% CI]
SAE ogółem	12-18	0,80 [0,34; 1,88]	-0,01 [-0,04; 0,03]	1,34 [0,30; 5,91]	0,01 [-0,02; 0,03]	0,60 [0,11; 3,33]	-0,02 [-0,06; 0,02]
AE związane z leczeniem	12-18	2,60 [1,17; 5,77]	0,23 [0,05; 0,41]	2,35 [1,40; 3,94]	0,20 [0,08; 0,32]	1,11 [0,43; 2,86]	0,03 [-0,19; 0,25]
AE prowadzące do przerwania terapii	12-18	3,28 [1,49; 7,23]	0,08 [0,03; 0,12]	2,34 [1,22; 4,49]	0,05 [0,01; 0,09]	1,40 [0,50; 3,90]	0,03 [-0,03; 0,09]
Senność	12-18	3,18 [1,91; 5,31]	0,16 [0,10; 0,22]	2,99 [1,74; 5,12]	0,11 [0,06; 0,16]	1,06 [0,51; 2,24]	0,05 [-0,03; 0,13]
Zmęczenie	12-18	2,43 [1,34; 4,39]	0,09 [0,04; 0,14]	1,39 [0,78; 2,47]	0,02 [-0,01; 0,06]	1,75 [0,76; 4,00]	RD = 0,07 [0,01; 0,13] NNH = 14 [7; 100]
Zawroty głowy	12-18	1,85 [1,18; 2,92]	0,10 [0,03; 0,16]	1,38 [0,80; 2,38]	0,03 [-0,02; 0,07]	1,34 [0,66; 2,72]	0,07 [-0,01; 0,15]
Ból głowy	12-18	1,37 [0,76; 2,46]	0,03 [-0,02; 0,08]	0,87 [0,50; 1,52]	-0,01 [-0,06; 0,04]	1,57 [0,70; 3,54]	0,04 [-0,03; 0,11]

3. Efektywność kosztowa

3.1. Metodyka

Analizę ekonomiczną przeprowadzono na podstawie wyników badań włączonych do analizy klinicznej (por. rozdz. 2), w której dokonano systematycznego przeglądu randomizowanych badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji oraz komparatorów. Zarówno efekty zdrowotne, jak również koszty terapii oszacowano w oparciu o dane uzyskane z włączonych do analizy badań klinicznych.

W ramach analizy klinicznej przeprowadzono porównania interwencji i komparatorów z placebo (dodanych do terapii standardowej), a następnie wykonano porównanie pośrednie CNB względem TPM i GBP za pomocą metody Büchera.

Wyniki porównania pośredniego wskazują na istotnie wyższą skuteczność terapii wspomagającej CNB w porównaniu z TPM w odniesieniu do redukcji częstości napadów padaczkowych. Istotne statystycznie różnice na korzyść CNB stwierdzono w zakresie $\geq 50\%$ redukcji napadów padaczkowych względem wartości wyjściowych. Wyniki porównania były istotne statystycznie zarówno w zakresie parametrów względnych (OR) (dla okresu utrzymania dawki), jak i bezwzględnych (NNT). Ponadto, na podstawie parametrów bezwzględnych, stwierdzono również przewagę CNB nad TPM w odniesieniu do odsetka pacjentów doświadczających całkowitego ustąpienia napadów padaczkowych. Wyniki porównania w zakresie parametrów względnych nie przekroczyły progu istotności statystycznej (por. rozdz. 2.3).

Na podstawie wyników porównania w zakresie parametrów bezwzględnych (NNT) stwierdzono przewagę CNB nad GBP w odniesieniu do $\geq 50\%$ redukcji częstości napadów padaczkowych względem wartości wyjściowych. Wyniki porównania w zakresie parametrów względnych (OR) nie przekroczyły progu istotności statystycznej. Porównanie pośrednie CNB vs GBP w odniesieniu do całkowitego ustąpienia napadów padaczkowych nie było możliwe ze względu na brak wyników odnoszących się do tego punktu końcowego w badaniach dla GBP (por. rozdz. 2.3).

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [16] analiza ekonomiczna standardowo powinna składać się z analizy użyteczności kosztów lub analizy efektywności kosztów. Inna metodyka przeprowadzenia analizy dopuszczalna jest:

- w przypadku stwierdzenia w ramach analizy efektywności klinicznej równorzędności klinicznej porównywanych technologii medycznych lub gdy różnice między nimi nie są istotne klinicznie - należy wówczas przeprowadzić analizę minimalizacji kosztów,

- w przypadku braku możliwości opracowania analizy użyteczności kosztów, efektywności kosztów lub minimalizacji kosztów - dopuszcza się wówczas przeprowadzenie jedynie analizy konsekwencji kosztów.

W świetle powyższych faktów żaden z wymienionych przypadków uzasadniających zastosowanie metodyki innej niż analiza kosztów-użyteczności nie ma miejsca. W związku z tym analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA, ang. *cost-utility analysis*). Analiza kosztów-użyteczności dla porównania CNB z TPM i GBP została przeprowadzona przy wykorzystaniu tego samego modelu ekonomicznego, założeń oraz źródeł danych co w analizie przedłożonej w ramach wniosku o objęcie refundacją preparatu Ontozry® [17], przeprowadzonej dla porównań CNB z brywaracetamem, lakoamidem, tiagabiną oraz wigabatryną.



3.2. Dane źródłowe

3.2.1. Efekty kliniczne

Dane dotyczące efektywności CNB zostały przyjęte zgodnie z założeniami analizy ekonomicznej przedłożonej w ramach wniosku o objęcie refundacją preparatu Ontozry® [17].

W celu wyznaczenia odpowiedzi na leczenie dla TPM i GBP wykorzystano ilorazy szans (OR, ang. *odds ratio*) uzyskane z porównania pośredniego każdego z tych leków względem CNB. Uwzględniono wskaźniki OR dla odsetka pacjentów z redukcją napadów o $\geq 50\%$ (odpowiedź umiarkowana) oraz OR dla odsetka pacjentów bez napadów (odpowiedź całkowita).

Wartości OR stosowane są w modelu w odniesieniu do macierzy przejścia w horyzoncie dożywoć. W modelu w pierwszej kolejności (o ile były dostępne) wybierano OR wyznaczone dla fazy utrzymania dawki.

W przypadku obu porównań CNB z TPM oraz CNB z GBP dla $\geq 50\%$ redukcji napadów padaczkowych dostępne były wartości OR dla fazy utrzymania dawki – odpowiednio 2,01 i 1,64 (por. rozdz. 2.3), zostały one zatem uwzględnione w analizie. Dla całkowitego ustąpienia napadów padaczkowych wartość OR w fazie utrzymania dawki była dostępna jedynie dla porównania CNB z TPM (OR = 2,56).

Wartość tę zaimplementowano do modelu. W przypadku porównania CNB z GBP dla całkowitego ustąpienia napadów padaczkowych przyjęto wartość OR = 1 ze względu na brak odpowiedniej wartości z porównania pośredniego (Tabela 7).

Tabela 7.
Wartości OR dla odpowiedzi na leczenie oraz dla zdarzeń niepożądanych CNB vs TPM i GBP

Komparator	Wartość OR dla porównania CNB vs komparator		
	≥50% redukcja napadów padaczkowych	Całkowite ustąpienie napadów padaczkowych	Wystąpienie zdarzeń niepożądanych
Analiza podstawowa			
TPM	2,01	2,56	1,19
GBP	1,64	1,00	0,88
Wariant OR_MIN			
TPM	■	■	■
GBP	■	■	■
Wariant OR_NS			
TPM	■	■	■
GBP	■	■	■

3.2.2. Koszty

Koszty jednostkowe TPM i GBP ustalono na podstawie danych z Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 21 lutego 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2022 r. [19] oraz najnowszych danych sprzedażowych z okresu od 01.2021 r. do 12.2021 r. [20].

Wartości pozostałych kategorii kosztowych przyjęto zgodnie z założeniami analizy ekonomicznej przedłożonej w ramach wniosku o objęcie refundacją preparatu Ontozry® [17]. Przyjęto, że koszty kolejnej linii leczenia oraz koszty terapii tła dla TPM i GBP będą takie same jak przyjęte dla cenobamatu, brywaracetamu, lakozamidu, wigabatryny oraz tiagabiny [17]. Uwzględniona w analizie terapia tła zawiera jako składowe również TPM oraz GBP, co stanowi pewne ograniczenie analizy. Jednakże ze względu na zbliżony koszt TPM oraz GBP do pozostałych leków przeciwpadaczkowych uwzględnionych w ramach terapii tła, założenie takie nie powinno mieć istotnego wpływu na wyniki analizy.

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego [21] leczenie uzupełniające padaczki TPM należy rozpocząć od dawki 25 do 50 mg na noc przez jeden tydzień. Następnie dawkę należy zwiększać stopniowo w odstępach 1-2 tygodniowych o 25 mg do 50 mg na dobę, podając preparat w dwóch dawkach podzielonych. Zwykle dawka dobowa wynosi od 200 do 400 mg i podaje się ją w dwóch dawkach podzielonych. Na podstawie badań włączonych do analizy klinicznej ustalono, że średnia dawka podtrzymująca TPM wynosi 233,54 mg na dobę (Tabela 9). W ramach analizy przyjęto konserwatywnie wolniejsze zwiększanie dawki – o 25 mg/dobę co tydzień (Tabela 8), co oznacza że docelowa dawka została osiągnięta w 10. tygodniu od rozpoczęcia terapii. W ramach scenariusza Dos_C analizy wrażliwości uwzględniono dawkę podtrzymującą na podstawie zdefiniowanej dawki dobowej (DDD) według Światowej Organizacji Zdrowia (*ang. WHO - World Health Organization*) równej 300 mg [22]. W tym przypadku zwiększanie dawki TPM następuje aż do uzyskania docelowej dawki w 12. tygodniu leczenia (Tabela 11).

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego [23] leczenie padaczki GBP należy rozpocząć dawką 300 mg w 1. dniu, 2 x 300 mg w 2. dniu oraz 3 x 300 mg w 3. dniu stosowania lub podając 300 mg trzy razy na dobę w pierwszym dniu leczenia. Następnie, zależnie od indywidualnej odpowiedzi i tolerancji pacjenta na leczenie, dawkę można zwiększać o 300 mg/dobę co 2-3 dni do maksymalnej dawki 3600 mg/dobę. Na podstawie badań włączonych do analizy klinicznej ustalono, że średnia dawka podtrzymująca GBP wynosi 1228,94 mg na dobę (Tabela 10). W ramach analizy przyjęto konserwatywnie wolniejsze zwiększanie dawki w fazie miareczkowania – o 300 mg/dobę w pierwszych trzech dniach stosowania, a następnie o 300 mg/dobę co 3 dni aż do osiągnięcia dawki 1200 mg w dniach 6-8 (Tabela 8). Przyjęto, że w kolejnych dniach pacjent będzie stosował dawkę docelową 1228,94 mg/dobę. W ramach scenariusza Dos_C analizy wrażliwości uwzględniono dawkę podtrzymującą na podstawie zdefiniowanej dawki dobowej (DDD) według WHO równej 1800 mg [22]. W tym przypadku zwiększanie dawki GBP następuje aż do uzyskania docelowej dawki w dniach 12-14 (Tabela 11).

Tabela 8.
Dawkowanie TPM i GBP – faza miareczkowania

Komparator	Przyjęte założenia w analizie	
	Czas trwania miareczkowania	Dawka dobową przyjętą w analizie
TPM	Analiza podstawowa: 9 tygodni (63 dni)	Analiza podstawowa: 1 tydzień: 25 mg 2 tydzień: 50 mg 3 tydzień: 75 mg 4 tydzień: 100 mg 5 tydzień: 125 mg 6 tydzień: 150 mg 7 tydzień: 175 mg 8 tydzień: 200 mg 9 tydzień: 225 mg
	Scenariusz Dos_C: 12 tygodni (84 dni)	Scenariusz Dos_C: 1 tydzień: 25 mg 2 tydzień: 50 mg 3 tydzień: 75 mg 4 tydzień: 100 mg 5 tydzień: 125 mg 6 tydzień: 150 mg 7 tydzień: 175 mg 8 tydzień: 200 mg 9 tydzień: 225 mg 10 tydzień: 250 mg 11 tydzień: 275 mg 12 tydzień: 300 mg
GBP	Analiza podstawowa: 8 dni	Analiza podstawowa: 1 dzień: 300 mg 2 dzień: 600 mg 3-5 dzień: 900 mg 6-8 dzień: 1200 mg
	Scenariusz Dos_C: 2 tygodnie (14 dni)	Scenariusz Dos_C: 1 dzień: 300 mg 2 dzień: 600 mg 3-5 dzień: 900 mg 6-8 dzień: 1200 mg 9-11 dzień: 1500 mg 12-14 dzień: 1800 mg

Tabela 9.
Średnia dobową dawkę TPM w podtrzymaniu – na podstawie badań klinicznych włączonych do analizy

	Liczba pacjentów	Dawka [mg]
Chung 2014 (PREVAIL) [9]	124	200
Faught 1996 [10]	45	200
	45	400
Guberman 2002 [11]	168	200
Sharief 1996 [12]	23	400
Yen 2000 [13]	23	300
Zhang 2011 [14]	46	200
Średnia		233,54

Tabela 10.
Średnia dobową dawkę GBP w podtrzymaniu – na podstawie badań klinicznych włączonych do analizy

	Liczba pacjentów	Dawka [mg]
Anhut 1994 [4]	111	900
	52	1200
Sivenius 1991 [5]	16	900
	9	1200
UK Gabapentin 1990 [6]	61	1200
US Gabapentin 1993 [7]	91	1200
	53	1800
Yamauchi 2006 [8]	80	1200
	35	1800
Średnia		1228,94

Tabela 11.
Dobowe dawki podtrzymujące dla komparatorów [mg/dzień] – wartości przyjęte w analizie

Kategoria	TPM	GBP
Analiza podstawowa – Dawka na dobę [mg]	233,54	1 228,94
Analiza wrażliwości – DDD [mg] (scenariusz Dos_C)	300	1 800

W tabeli poniżej zestawiono koszty dla TPM i GBP uwzględnione w analizie (Tabela 12).

Tabela 12.
Koszty uwzględnione w analizie ekonomicznej dla TPM i GBP

Substancja	NFZ	NFZ + pacjent
Koszt wizyt specjalistycznych w fazie miareczkowania^a		
TPM	██████	██████
GBP	██████	██████
Łączny koszt leków w fazie miareczkowania		
Analiza podstawowa	TPM	84,86 zł
	GBP	11,32 zł
Scenariusz Dos_C	TPM	147,09 zł
	GBP	26,87 zł
Koszt terapii w fazie utrzymania dawki / 28 dni		
Analiza podstawowa	TPM	70,47 zł
	GBP	54,08 zł
Scenariusz Dos_C	TPM	90,52 zł
	GBP	79,21 zł
Koszt terapii łącznie / 28 dni		
TPM / GBP	██████	██████

Tabela 14.
Wyniki oceny ekonomicznej dla porównania CNB vs TPM ██████████ – perspektywa NFZ

Kategoria	CNB	TPM	Różnica
Koszty leków w terapii inicjującej	██████	██████	██████
w tym koszty CNB	██████	█	██████
Koszty kolejnej linii leczenia	██████	██████	█
Koszty wizyt monitorujących	██████	██████	█
Koszty leczenia napadów padaczkowych	██████	██████	██████
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	██	██	█
Koszty całkowite	██████	██████	██████
CUR	██████	██████	
Cena progowa ^a / CUR (cena zbytu netto)			██████
ICUR			██████
Cena progowa ^a / ICUR (cena zbytu netto)			██████

a) Cena progowa dla opakowań: Ontozry[®] 14 tabletek x 12,5 mg + 14 tabletek x 25 mg, Ontozry[®] 28 tabletek x 50 mg, Ontozry[®] 28 tabletek x 100 mg, Ontozry[®] 28 tabletek x 150 mg, Ontozry[®] 28 tabletek x 200 mg

Kategoria	CNB	GBP	Różnica
Koszty kolejnej linii leczenia	██████	██████	████
Koszty wizyt monitorujących	██████	██████	████
Koszty leczenia napadów padaczkowych	██████	██████	██████
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	████	████	████
Koszty całkowite	██████	██████	██████
CUR	██████	██████	
Cena progowa ^a / CUR (cena zbytu netto)			██████
ICUR	 	 	██████
Cena progowa ^a / ICUR (cena zbytu netto)			██████

a) Cena progowa dla opakowań: Ontozry[®] 14 tabletek x 12,5 mg + 14 tabletek x 25 mg, Ontozry[®] 28 tabletek x 50 mg, Ontozry[®] 28 tabletek x 100 mg, Ontozry[®] 28 tabletek x 150 mg, Ontozry[®] 28 tabletek x 200 mg

Tabela 22.
Wyniki oceny ekonomicznej dla porównania CNB vs GBP ██████████ – perspektywa NFZ + pacjent

Kategoria	CNB	GBP	Różnica
Koszty leków w terapii inicjującej	██████	██████	██████
w tym koszty CNB	██████	████	██████
Koszty kolejnej linii leczenia	██████	██████	████
Koszty wizyt monitorujących	██████	██████	████
Koszty leczenia napadów padaczkowych	██████	██████	██████
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	████	████	████
Koszty całkowite	██████	██████	██████
CUR	██████	██████	
Cena progowa ^a / CUR (cena zbytu netto)			██████
ICUR	 	 	██████
Cena progowa ^a / ICUR (cena zbytu netto)			██████

a) Cena progowa dla opakowań: Ontozry[®] 14 tabletek x 12,5 mg + 14 tabletek x 25 mg, Ontozry[®] 28 tabletek x 50 mg, Ontozry[®] 28 tabletek x 100 mg, Ontozry[®] 28 tabletek x 150 mg, Ontozry[®] 28 tabletek x 200 mg

3.5. Analiza wrażliwości

3.5.1. Scenariusze analizy wrażliwości

Wartości parametrów podlegające zmianom w poszczególnych scenariuszach jednokierunkowej analizy wrażliwości zestawiono w poniższej tabeli, zgodnie z założeniami analizy ekonomicznej przedłożonej w ramach wniosku o objęcie refundacją preparatu Ontozry[®] [17]. W obrębie każdego scenariusza parametry nieprzedstawione w poniższym zestawieniu przyjmują takie wartości, jak w analizie podstawowej.

- macierzy przejść między stanami zdrowia dla cenobamatu,

- współczynników ilorazu szans dla efektywności i bezpieczeństwa,
- kształtu krzywej czasu trwania leczenia cenobamatem,
- współczynników hazardu względnego dla przerywania terapii,
- bazowej liczby napadów padaczkowych,
- wielkości dawek podtrzymujących komparatorów,
- użyteczności stanów zdrowia,
- kosztu leczenia napadu padaczkowego,
- parametru *compliance*.

Tabela 23.
Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
H	Horyzont czasowy (60 lat)	5 lat	Zbadanie wpływu długości horyzontu czasowego na wyniki analizy [17]
D	Dyskontowanie (5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych)	0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT i minimalnymi wymaganiami dot. analizy ekonomicznej [17]
TrM	Dane uwzględnione do szacowania prawdopodobieństw przejść między stanami od cyklu 6 (z uwzględnieniem danych C017 OLE) dla CNB	Bez uwzględnienia danych C017 OLE (od cyklu 6 ekstrapolacja przy użyciu średnich prawdopodobieństw przejść w cyklach 3-5)	Alternatywny sposób modelowania [17]
OR_MIN	Wartości OR dla odpowiedzi na leczenie i występowania zdarzeń niepożądanych CNB vs komparatory (zgodnie z Tabela 7)	Dostępne wartości minimalne OR (OR dla odpowiedzi na leczenie zgodnie z Tabela 7, wartości dla bezpieczeństwa bez zmian) (Scenariusz tylko dla porównania z TPM)	Alternatywne wartości OR (rozdz. 3.2.1)
OR_NS ^a		W przypadku braku istotności statystycznej OR, uwzględniono wartości równe 1	
ToT	Rozkład krzywej określającej czas trwania terapii CNB (Uogólniony gamma)	Log-normalny	Alternatywny rozkład krzywej [17]
ToT_HR	Wartości HR dla przerywania leczenia dla TPM i GBP (1,00)	1,78	Alternatywne wartości HR [17]
BaseS1	Bazowa liczba napadów padaczkowych ()	Wartości minimalne na podstawie badań klinicznych	Minimalne i maksymalne wartości [17]
BaseS2	()	Wartości maksymalne na podstawie badań klinicznych	
Dos_C	Wielkości dawek podtrzymujących komparatorów (na podstawie badań klinicznych)	Na podstawie wartości DDD według WHO	Alternatywne wartości [17]
U1	Użyteczności stanów zdrowia (na podstawie mapowania danych z badania C017 za pomocą modelu ALDVMM)	Na podstawie mapowania danych z badania C017 za pomocą modelu ALDVMM	Alternatywne wartości [17]
U2	(na podstawie mapowania danych z badania C017 za pomocą modelu OLS)	Na podstawie danych z badania Phumart 2018	
DCost1	Koszty jednostkowe leków (wartości średnie na podstawie Obwieszczenia MZ)	Wartości minimalne na podstawie dostępnych opakowań	Minimalne i maksymalne wartości [17]
DCost2		Wartości maksymalne na podstawie dostępnych opakowań	

Tabela 24.
Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości dla porównania CNB vs TPM ██████████ – perspektywa NFZ

Scenariusz	CNB				TPM			CNB vs TPM				
	Koszty [zł]	Koszty CNB [zł]	QALY	CUR [zł]	Koszty [zł]	QALY	CUR [zł]	Δ Koszty [zł]	Δ QALY	ICUR [zł/QALY]	Cena progowa zbytu netto / ICUR ^a [zł]	Cena progowa zbytu netto / CUR ^a [zł]
Podst.	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
H	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
D	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
TrM	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
OR_MIN	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
OR_NS	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
ToT	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
ToT_HR	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
BaseS1	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
BaseS2	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Dos_C	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
U1	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
U2	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
DCost1	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
DCost2	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
SC1	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
SC2	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Com	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████

a) Cena progowa dla opakowań: Ontozry® 14 tabletek x 12,5 mg + 14 tabletek x 25 mg, Ontozry® 28 tabletek x 50 mg, Ontozry® 28 tabletek x 100 mg, Ontozry® 28 tabletek x 150 mg, Ontozry® 28 tabletek x 200 mg

Tabela 25.
Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości dla porównania CNB vs TPM ██████████ – perspektywa NFZ + pacjent

Scenariusz	CNB				TPM			CNB vs TPM				
	Koszty [zł]	Koszty CNB [zł]	QALY	CUR [zł]	Koszty [zł]	QALY	CUR [zł]	Δ Koszty [zł]	Δ QALY	ICUR [zł/QALY]	Cena progowa zbytu netto / ICUR ^a [zł]	Cena progowa zbytu netto / CUR ^a [zł]
Podst.	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
H	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
D	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
TrM	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
OR_MIN	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
OR_NS	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
ToT	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
ToT_HR	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
BaseS1	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
BaseS2	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Dos_C	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
U1	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
U2	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
DCost1	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
DCost2	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
SC1	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
SC2	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████

Scenariusz	CNB				TPM			CNB vs TPM				
	Koszty [zł]	Koszty CNB [zł]	QALY	CUR [zł]	Koszty [zł]	QALY	CUR [zł]	Δ Koszty [zł]	Δ QALY	ICUR [zł/QALY]	Cena progowa zbytu netto / ICUR ^a [zł]	Cena progowa zbytu netto / CUR ^a [zł]
Com	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

a) Cena progowa dla opakowań: Ontozry® 14 tabletek x 12,5 mg + 14 tabletek x 25 mg, Ontozry® 28 tabletek x 50 mg, Ontozry® 28 tabletek x 100 mg, Ontozry® 28 tabletek x 150 mg, Ontozry® 28 tabletek x 200 mg

3.5.2.2. CNB VS GBP

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 26.
Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości dla porównania CNB vs GBP ██████████ – perspektywa NFZ

Scenariusz	CNB				GBP			CNB vs GBP				
	Koszty [zł]	Koszty CNB [zł]	QALY	CUR [zł]	Koszty [zł]	QALY	CUR [zł]	Δ Koszty [zł]	Δ QALY	ICUR [zł/QALY]	Cena progowa zbytu netto / ICUR ^a [zł]	Cena progowa zbytu netto / CUR ^a [zł]
Podst.	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
H	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
D	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
TrM	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
ToT	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
ToT_HR	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
BaseS1	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
BaseS2	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Dos_C	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
U1	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
U2	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
DCost1	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
DCost2	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
SC1	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
SC2	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Com	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████

a) Cena progowa dla opakowań: Ontozry® 14 tabletek x 12,5 mg + 14 tabletek x 25 mg, Ontozry® 28 tabletek x 50 mg, Ontozry® 28 tabletek x 100 mg, Ontozry® 28 tabletek x 150 mg, Ontozry® 28 tabletek x 200 mg

Tabela 27.
Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości dla porównania CNB vs GBP ██████████ – perspektywa NFZ + pacjent

Scenariusz	CNB				GBP			CNB vs GBP				
	Koszty [zł]	Koszty CNB [zł]	QALY	CUR [zł]	Koszty [zł]	QALY	CUR [zł]	Δ Koszty [zł]	Δ QALY	ICUR [zł/QALY]	Cena progowa zbytu netto / ICUR ^a [zł]	Cena progowa zbytu netto / CUR ^a [zł]
Podst.	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
H	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
D	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
TrM	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
ToT	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
ToT_HR	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
BaseS1	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
BaseS2	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Dos_C	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
U1	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
U2	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
DCost1	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
DCost2	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
SC1	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
SC2	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Com	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████

a) Cena progowa dla opakowań: Ontozry® 14 tabletek x 12,5 mg + 14 tabletek x 25 mg, Ontozry® 28 tabletek x 50 mg, Ontozry® 28 tabletek x 100 mg, Ontozry® 28 tabletek x 150 mg, Ontozry® 28 tabletek x 200 mg

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

3.5.3. Wyniki [Redacted]

3.5.3.1. CNB VS TPM

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 30.
Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości dla porównania CNB vs TPM ██████████ – perspektywa NFZ

Scenariusz	CNB				TPM			CNB vs TPM				
	Koszty [zł]	Koszty CNB [zł]	QALY	CUR [zł]	Koszty [zł]	QALY	CUR [zł]	Δ Koszty [zł]	Δ QALY	ICUR [zł/QALY]	Cena progowa zbytu netto / ICUR ^a [zł]	Cena progowa zbytu netto / CUR ^a [zł]
Podst.	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
H	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
D	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
TrM	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
OR_MIN	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
OR_NS	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
ToT	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
ToT_HR	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
BaseS1	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
BaseS2	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Dos_C	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
U1	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
U2	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
DCost1	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
DCost2	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
SC1	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
SC2	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Com	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████

a) Cena progowa dla opakowań: Ontozry® 14 tabletek x 12,5 mg + 14 tabletek x 25 mg, Ontozry® 28 tabletek x 50 mg, Ontozry® 28 tabletek x 100 mg, Ontozry® 28 tabletek x 150 mg, Ontozry® 28 tabletek x 200 mg

Tabela 31.
Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości dla porównania CNB vs TPM [REDACTED] – perspektywa NFZ + pacjent

Scenariusz	CNB				TPM			CNB vs TPM				
	Koszty [zł]	Koszty CNB [zł]	QALY	CUR [zł]	Koszty [zł]	QALY	CUR [zł]	Δ Koszty [zł]	Δ QALY	ICUR [zł/QALY]	Cena progowa zbytu netto / ICUR ^a [zł]	Cena progowa zbytu netto / CUR ^a [zł]
Podst.	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
H	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
D	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
TrM	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
OR_MIN	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
OR_NS	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
ToT	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
ToT_HR	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
BaseS1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
BaseS2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Dos_C	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
U1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
U2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
DCost1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
DCost2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SC1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SC2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Com	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

a) Cena progowa dla opakowań: Ontozry® 14 tabletek x 12,5 mg + 14 tabletek x 25 mg, Ontozry® 28 tabletek x 50 mg, Ontozry® 28 tabletek x 100 mg, Ontozry® 28 tabletek x 150 mg, Ontozry® 28 tabletek x 200 mg

3.5.3.2. CNB VS GBP

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

Tabela 32.
Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości dla porównania CNB vs GBP ██████████ – perspektywa NFZ

Scenariusz	CNB				GBP			CNB vs GBP				
	Koszty [zł]	Koszty CNB [zł]	QALY	CUR [zł]	Koszty [zł]	QALY	CUR [zł]	Δ Koszty [zł]	Δ QALY	ICUR [zł/QALY]	Cena progowa zbytu netto / ICUR ^a [zł]	Cena progowa zbytu netto / CUR ^a [zł]
Podst.	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
H	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
D	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
TrM	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
ToT	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
ToT_HR	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
BaseS1	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
BaseS2	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Dos_C	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
U1	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
U2	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
DCost1	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
DCost2	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
SC1	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
SC2	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Com	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████

a) Cena progowa dla opakowań: Ontozry® 14 tabletek x 12,5 mg + 14 tabletek x 25 mg, Ontozry® 28 tabletek x 50 mg, Ontozry® 28 tabletek x 100 mg, Ontozry® 28 tabletek x 150 mg, Ontozry® 28 tabletek x 200 mg

Tabela 33.

Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości dla porównania CNB vs GBP ██████████ – perspektywa NFZ + pacjent

Scenariusz	CNB				GBP			CNB vs GBP				
	Koszty [zł]	Koszty CNB [zł]	QALY	CUR [zł]	Koszty [zł]	QALY	CUR [zł]	Δ Koszty [zł]	Δ QALY	ICUR [zł/QALY]	Cena progowa zbytu netto / ICUR ^a [zł]	Cena progowa zbytu netto / CUR ^a [zł]
Podst.	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
H	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
D	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
TrM	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
ToT	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
ToT_HR	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
BaseS1	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
BaseS2	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Dos_C	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
U1	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
U2	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
DCost1	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
DCost2	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
SC1	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
SC2	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Com	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████

a) Cena progowa dla opakowań: Ontozry® 14 tabletek x 12,5 mg + 14 tabletek x 25 mg, Ontozry® 28 tabletek x 50 mg, Ontozry® 28 tabletek x 100 mg, Ontozry® 28 tabletek x 150 mg, Ontozry® 28 tabletek x 200 mg

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

4. Wnioski

Porównanie pośrednie względem dodatkowych komparatorów tj. GBP i TPM wskazuje na wyższą skuteczność CNB zarówno pod względem 50-procentowej redukcji napadów padaczkowych, jak również całkowitej eliminacji napadów padaczkowych, przy czym uzyskane wyniki obarczone są niepewnością, gdyż badania dla GBP i TPM zostały przeprowadzone 20–30 lat wcześniej niż badania CNB i przez to różniły się rodzajem zastosowanej terapii tła. Wyniki porównania pośredniego odnoszące się do bezpieczeństwa wskazują na podobny profil bezpieczeństwa CNB względem analizowanych komparatorów, tj. GBP i TPM.

[Redacted content]

5. Piśmiennictwo

1. Panebianco M, Al-Bachari S, Hutton JL, Marson AG. (2021) Gabapentin add-on treatment for drug-resistant focal epilepsy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2021(1):.
2. Bresnahan R, Hounsome J, Jette N, Hutton JL, Marson AG. (2019) Topiramate add-on therapy for drug-resistant focal epilepsy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019(10):.
3. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* 358:j4008.
4. Anhut H, Ashman P, Feuerstein TJ, Sauermann W, Saunders M, Schmidt B. (1994) Gabapentin (Neurontin) as Add-on Therapy in Patients with Partial Seizures: A Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Epilepsia* 35(4):795–801.
5. Sivenius J, Kalviainen R, Ylinen A, Riekkien P. (1991) Double-Blind Study of Gabapentin in the Treatment of Partial Seizures. *Epilepsia* 32(4):539–542.
6. UK Gabapentin Study Group. (1990) Gabapentin in partial epilepsy. *The Lancet* 335:1114–17.
7. The US Gabapentin Study Group No. 5. (1993) Gabapentin as add-on therapy in refractory partial epilepsy: a double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Neurology* 43:2292–2298.
8. Yamauchi T, Kaneko S, Yagi K, Sase S. (2006) Treatment of partial seizures with gabapentin: Double-blind, placebo-controlled, parallel-group study*. *Psychiatry Clin Neurosci* 60(4):507–515.
9. Chung SS, Fakhoury TA, Hogan RE, Nagaraddi VN, Blatt I, Lawson B, Arnold S, Anders B, Clark AM, Laine D, Meadows RS, Halvorsen MB, the PREVAIL Study Group. (2014) Once-daily USL 255 as adjunctive treatment of partial-onset seizures: Randomized phase III study. *Epilepsia* 55(7):1077–1087.
10. Faught E, Wilder BJ, Ramsay RE, Reife RA, Kramer LD, Pledger GW, Karim RM. (1996) Topiramate placebo-controlled dose-ranging trial in refractory partial epilepsy using 200-, 400-, and 600-mg daily dosages. *Neurology* 46:1684–1690.
11. Guberman A, Neto W, Gassmann-Mayer C, the EPAJ-119 Study Group. (2002) Low-dose topiramate in adults with treatment-resistant partial-onset seizures. *Acta Neurologica Scandinavica* 106:183–189.
12. Sharief M, Viteri C, Ben-Menachem, Weber M, Reife R, Pledger G, Karim R. (1996) Double-blind, placebo-controlled study of topiramate in patients with refractory partial epilepsy. *Epilepsy Research* 25:217–224.
13. Yen D-J, Yu H-Y, Guo Y-C, Chen C, Yiu C-H, Su M-S. (2000) A Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Topiramate in Adult Patients with Refractory Partial Epilepsy. *Epilepsia* 41(9):1162–1166.
14. Zhang L, Huang J, Zhuang J-H, Huang L-Q, Zhao Z-X. (2011) Topiramate as an Adjunctive Treatment for Refractory Partial Epilepsy in the Elderly. *J Int Med Res* 39(2):408–415.
15. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. (1997) The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Clin. Epidemiol.* 50(6):683–691.
16. Wytoczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment). AOTMiT Dostęp: https://www.aotm.gov.pl/media/2020/07/20160913_Wytoczne_AOTMiT.pdf (7.1.2021).
17. ██████████ (2022) Analiza ekonomiczna. Cenobamat (Ontozry®) w leczeniu lekoopornej ogniskowej padaczki u dorosłych. HTA Consulting 2022.
18. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: <http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20210000074> (2.2.2021).
19. Ministerstwo Zdrowia. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 lutego 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2022 r. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-21-lutego-2022-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-marca-2022-r> (23.2.2022).
20. IkarPro. Dostęp: <https://ikarpro.pl/> (10.1.2022).
21. Charakterystyka produktu leczniczego Topiramat Accord. Dostęp: <https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/40691/characteristic>.
22. WHOCC - ATC/DDD Index. Dostęp: https://www.whooc.no/atc_ddd_index/ (1.3.2022).

23. Charakterystyka produktu leczniczego Epigapent. Dostęp:
<https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/39014/characteristic>.

6. Spis tabel

Tabela 1.	Kryteria włączenia i wykluczenia badań	7
Tabela 2.	Zestawienie badań włączonych dla GBP.....	9
Tabela 3.	Wyniki porównania pośredniego CNB vs GBP w odniesieniu do skuteczności leczenia	10
Tabela 4.	Wyniki porównania pośredniego CNB vs TPM w odniesieniu do skuteczności leczenia	11
Tabela 5.	Wyniki porównania pośredniego CNB vs GBP w odniesieniu do bezpieczeństwa terapii	12
Tabela 6.	Wyniki porównania pośredniego CNB vs TPM w odniesieniu do bezpieczeństwa terapii	12
Tabela 7.	Wartości OR dla odpowiedzi na leczenie oraz dla zdarzeń niepożądanych CNB vs TPM i GBP	16
Tabela 8.	Dawkowanie TPM i GBP – faza miareczkowania	18
Tabela 9.	Średnia dobową dawką TPM w podtrzymaniu – na podstawie badań klinicznych włączonych do analizy	18
Tabela 10.	Średnia dobową dawką GBP w podtrzymaniu – na podstawie badań klinicznych włączonych do analizy	19
Tabela 11.	Dobowe dawki podtrzymujące dla komparatorów [mg/dzień] – wartości przyjęte w analizie.....	19
Tabela 12.	Koszty uwzględnione w analizie ekonomicznej dla TPM i GBP.....	19
Tabela 13.	Wyniki oceny klinicznej dla porównania CNB vs TPM	20
Tabela 14.	Wyniki oceny ekonomicznej dla porównania CNB vs TPM ██████████ – perspektywa NFZ	21
Tabela 15.	Wyniki oceny ekonomicznej dla porównania CNB vs TPM ██████████ – perspektywa NFZ + pacjent	22
Tabela 16.	Wyniki oceny ekonomicznej dla porównania CNB vs TPM ██████████ – perspektywa NFZ	22
Tabela 17.	Wyniki oceny ekonomicznej dla porównania CNB vs TPM ██████████ – perspektywa NFZ + pacjent	23
Tabela 18.	Wyniki oceny klinicznej dla porównania CNB vs GBP	24
Tabela 19.	Wyniki oceny ekonomicznej dla porównania CNB vs GBP ██████████ – perspektywa NFZ	24
Tabela 20.	Wyniki oceny ekonomicznej dla porównania CNB vs GBP ██████████ – perspektywa NFZ + pacjent	25
Tabela 21.	Wyniki oceny ekonomicznej dla porównania CNB vs GBP ██████████ – perspektywa NFZ	25
Tabela 22.	Wyniki oceny ekonomicznej dla porównania CNB vs GBP ██████████ – perspektywa NFZ + pacjent	26
Tabela ██████.	Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości	27
Tabela 24.	Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości dla porównania CNB vs TPM ██████████ – perspektywa NFZ	29
Tabela 25.	Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości dla porównania CNB vs TPM ██████████ – perspektywa NFZ + pacjent.....	30
Tabela 26.	Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości dla porównania CNB vs GBP ██████████ – perspektywa NFZ	33
Tabela 27.	Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości dla porównania CNB vs GBP ██████████ – perspektywa NFZ + pacjent.....	34
██████████	██████████	35
██████████	██████████	35
Tabela 30.	Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości dla porównania CNB vs TPM ██████████ – perspektywa NFZ	36

Tabela 31.	Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości dla porównania CNB vs TPM [REDACTED] [REDACTED] – perspektywa NFZ + pacjent	37
Tabela 32.	Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości dla porównania CNB vs GBP [REDACTED] [REDACTED] – perspektywa NFZ	39
Tabela 33.	Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości dla porównania CNB vs GBP [REDACTED] [REDACTED] – perspektywa NFZ + pacjent	40
[REDACTED]	[REDACTED]	41
[REDACTED]	[REDACTED]	41
Tabela 36.	Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline (przez PubMed) – badania dla GBP	47
Tabela 37.	Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline (przez PubMed) – badania dla TPM	47
Tabela 38.	Odpowiedź na leczenie wyrażona procentową redukcją napadów padaczkowych w badaniach RCT dla porównania GBP vs PLC	50
Tabela 39.	Zdarzenia niepożądane raportowane w badaniach RCT dla porównania GBP vs PLC	51
Tabela 40.	Odpowiedź na leczenie wyrażona procentową redukcją napadów padaczkowych w badaniach RCT dla porównania TPM vs PLC	54
Tabela 41.	Zdarzenia niepożądane raportowane w badaniach RCT dla porównania TPM vs PLC	56
Tabela 42.	Metodyka badań dla GBP i TPM	60
Tabela 43.	Charakterystyka pacjentów w badaniach dla GBP i TPM	61
Tabela 44.	Badania wykluczone z analizy klinicznej	63
Tabela 45.	Ocena AMSTAR II odnalezionych przeglądów systematycznych	64

Aneks A. Materiały dodatkowe

A.1. Strategia wyszukiwania badań

Tabela 36.
Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline (przez PubMed) – badania dla GBP

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
1.	Gabapentin[Mesh]	4177
2.	(gabapentin[tiab] OR neurontin[tiab])	7030
3.	#1 OR #2	7758
4.	"Epilepsies, Partial"[Mesh]	25 037
5.	((partial[tiab] OR focal[tiab]) AND (seizure*[tiab] OR epilep*[tiab]))	31 544
6.	#4 OR #5	46 830
7.	"controlled clinical trial"[Mesh] OR (randomized[ab] OR randomised[ab] OR placebo[ab] OR randomly[ab])	1 648 199
8.	"clinical trials as topic"[Mesh:no exp]	375 107
9.	trial[ti]	265 684
10.	#7 OR #8 OR #9	1 861 597
11.	animals[Mesh] NOT humans[Mesh:no exp]	5 023 310
12.	#10 NOT #11	1 680 556
13.	#3 AND #6 AND #12	152
14.	(monotherap*[ti] NOT (adjunct*[ti] OR add-on[ti] OR "add on"[ti] OR adjuvant*[ti] OR combination*[ti] OR polytherap*[ti]))	7489
15.	#13 NOT #14	136
16.	#15 AND (("2020/08/11"[Date - Entry] : "2022/06/27"[Date - Entry]))	6
Przeszukanie aktualizacyjne: 27.06.2022^a		

a) Przeszukanie aktualizacyjne do przeglądu Panebianco 2021 [1], z uwzględnieniem strategii z bazy Medline przez Ovid zaprezentowanej w publikacji Panebianco 2021 przekonwertowanej na strategię w bazie Medline przez Pubmed

Tabela 37.
Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline (przez PubMed) – badania dla TPM

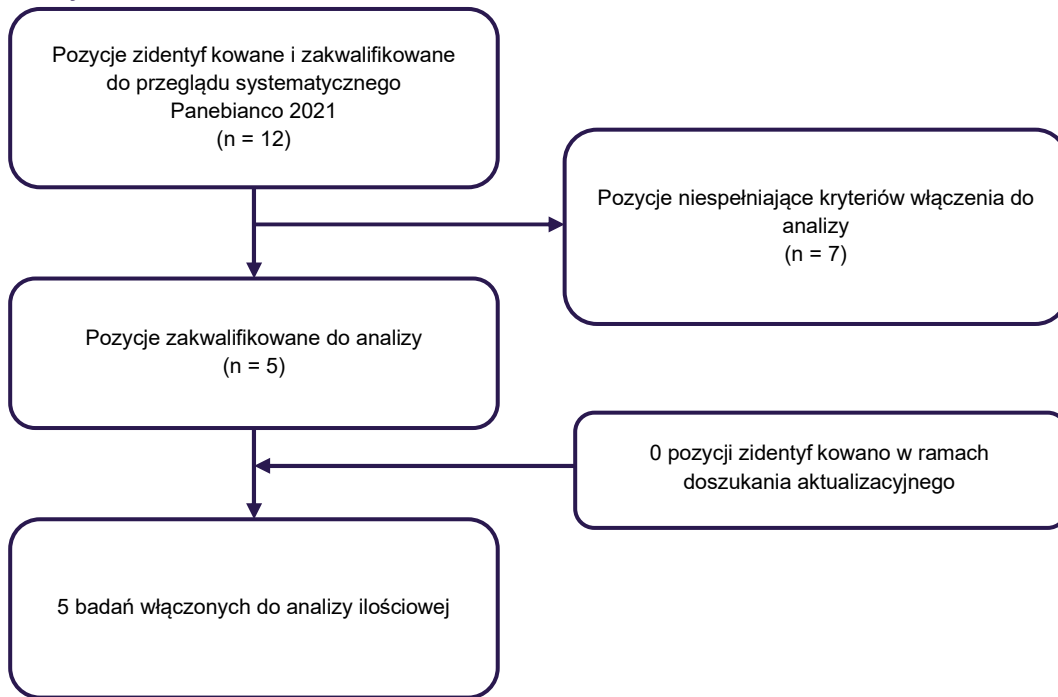
Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
1.	(Topiram*[tiab] OR Tipiram*[tiab] OR Topamax[tiab] OR TPM[tiab] OR Qudexy[tiab])	6598
2.	Epilepsy[Mesh]	121 943
3.	Seizures[Mesh]	70 468
4.	(epilep*[tiab] OR seizure*[tiab] OR convuls*[tiab])	236 541

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
5.	#2 OR #3 OR #4	264 460
6.	Pre-Eclampsia[Majr] OR Eclampsia[Majr]	28 891
7.	#5 NOT #6	263 480
8.	("randomized controlled trial"[pt] OR "controlled clinical trial"[pt] OR "pragmatic clinical trial"[pt]) OR (randomized[ab] OR randomised[ab] OR placebo[ab] OR randomly[ab])	1 713 351
9.	"clinical trials as topic"[Mesh:no exp]	375 107
10.	trial[tj]	265 684
11.	#8 OR #9 OR #10	1 918 694
12.	animals[Mesh] NOT humans[Mesh:no exp]	5 023 310
13.	#11 NOT #12	1 735 442
14.	#1 AND #7 AND #13	433
15.	(monotherap*[tj] NOT (adjunct*[tj] OR add-on[tj] OR "add on"[tj] OR adjuvant*[tj] OR combination*[tj] OR polytherap*[tj]))	7 489
16.	#14 NOT #15	411
17.	(#16) AND (("2018/07/02"[Date - Entry] : "2022/06/27"[Date - Entry]))	51
Przeszukanie aktualizacyjne: 27.06.2022^a		

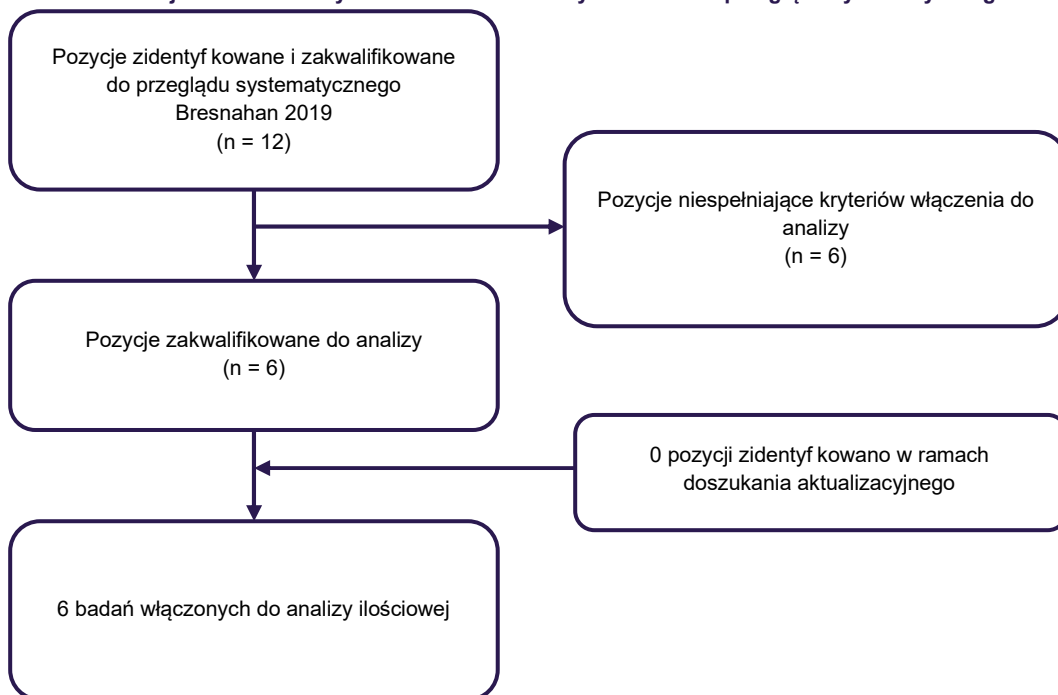
a) Przeszukanie aktualizacyjne do przeglądu Bresnahan 2019 [2], z uwzględnieniem strategii z bazy Medline przez Ovid zaprezentowanej w publikacji Bresnahan 2019 przekonwertowanej na strategię w bazie Medline przez Pubmed

A.2. Diagramy selekcji badań

Rysunek 1.
Schemat selekcji badań klinicznych dla GBP odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego do niniejszej analizy



Rysunek 2.
Schemat selekcji badań klinicznych dla TPM odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego do niniejszej analizy



A.3. Wyniki porównań bezpośrednich dla komparatorów

A.3.1. Wyniki porównania bezpośredniego GBP vs PLC

A.3.1.1 ODPOWIEDŹ NA LECZENIE

Tabela 38.
Odpowiedź na leczenie wyrażona procentową redukcją napadów padaczkowych w badaniach RCT dla porównania GBP vs PLC

Badanie	Dawka GBP [mg/d]	OI [tyg.]	GBP	PLC	GBP vs PLC	
			n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	NNT/NNH/RD [95% CI]
≥50% redukcja napadów padaczkowych względem baseline: faza leczenia (FI + FII)						
Anhut 1994 [4]	900	12	24/111 (22)	11/109 (10)	2,46 [1,14; 5,31]	NNT = 9 [5; 50]
	1200	12	14/52 (27)		3,28 [1,37; 7,87]	NNT = 6 [4; 29]
Sivenius 1991 [5]	900	12	2/16 (13)	3/18 (17)	0,71 [0,10; 4,93]	RD = -0,04 [-0,28; 0,19]
	1200	12	3/9 (33)		2,50 [0,39; 16,05]	RD = 0,17 [-0,19; 0,52]
UK Gabapentin 1990 [6]	1200	14	14/61 (23)	6/66 (9)	2,98 [1,06; 8,34]	NNT = 8 [4; 82]
US Gabapentin 1993 [7]	1200	12	16/91 (18)	8/95 (8)	2,32 [0,94; 5,72]	RD = 0,09 [-0,004; 0,19]
	1800	12	14/53 (26)		3,90 [1,51; 10,07]	NNT = 6 [4; 21]
Yamauchi 2006 [8]	1200	12	13/80 (16)	5/75 (7)	2,72 [0,92; 8,03]	RD = 0,10 [-0,003; 0,19]
	1800	12	7/35 (20)		3,50 [1,02; 11,96]	RD = 0,13 [-0,01; 0,28]
Metaanaliza (900–1800 mg/d)		12–14	107/508 (31)	33/363 (9)	2,69 [1,77; 4,09]	NNT = 9 [6; 14] pTH ^a = 0,91 I ² = 0%
≥50% redukcja napadów padaczkowych względem baseline: faza utrzymania dawki (FII)						
Anhut 1994 [4]	900	12	24/111 (22)	11/109 (10)	2,46 [1,14; 5,31]	NNT = 9 [5; 50]
	1200	12	14/52 (27)		3,28 [1,37; 7,87]	NNT = 6 [4; 29]
Sivenius 1991 [5]	900	12	2/16 (13)	3/18 (17)	0,71 [0,10; 4,93]	RD = -0,04 [-0,28; 0,19]
	1200	12	3/9 (33)		2,50 [0,39; 16,05]	RD = 0,17 [-0,19; 0,52]
UK Gabapentin 1990 [6]	1200	14	14/61 (23)	6/66 (9)	2,98 [1,06; 8,34]	NNT = 8 [4; 82]
US Gabapentin 1993 [7]	1200	12	16/91 (18)	8/95 (8)	2,32 [0,94; 5,72]	RD = 0,09 [-0,004; 0,19]
	1800	12	14/53 (26)		3,90 [1,51; 10,07]	NNT = 6 [4; 21]
Yamauchi 2006 [8]	1200	12	13/80 (16)	5/75 (7)	2,72 [0,92; 8,03]	RD = 0,10 [-0,003; 0,19]
	1800	12	7/35 (20)		3,50 [1,02; 11,96]	RD = 0,13 [-0,01; 0,28]
Metaanaliza (900–1800 mg/d)		12–14	107/508 (31)	33/363 (9)	2,69 [1,77; 4,09]	NNT = 9 [6; 14] pTH ^a = 0,91 I ² = 0%
Całkowite ustąpienie napadów padaczkowych: faza leczenia (FI + FII)						

Badanie	Dawka GBP [mg/d]	OI [tyg.]	GBP	PLC	GBP vs PLC		
			n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	NNT/NNH/RD [95% CI]	
Anhut 1994 [4]	900	12	bd	bd	-	-	-
	1200	12	bd		-	-	-
Sivenius 1991 [5]	900	12	bd	bd	-	-	-
	1200	12	bd		-	-	-
UK Gabapentin 1990 [6]	1200	14	bd	bd	-	-	-
US Gabapentin 1993 [7]	1200	12	bd	bd	-	-	-
	1800	12	bd		-	-	-
Yamauchi 2006 [8]	1200	12	0/80 (0)	0/75 (0)	-	-	-
	1800	12	0/35 (0)		-	-	-
Metaanaliza (900–1800 mg/d)		12–14	0/115 (0)	0/75 (0)	-	-	-
Całkowite ustąpienie napadów padaczkowych: faza utrzymania dawki (FII)							
Anhut 1994 [4]	900	12	bd	bd	-	-	-
	1200	12	bd		-	-	-
Sivenius 1991 [5]	900	12	bd	bd	-	-	-
	1200	12	bd		-	-	-
UK Gabapentin 1990 [6]	1200	14	bd	bd	-	-	-
US Gabapentin 1993 [7]	1200	12	bd	bd	-	-	-
	1800	12	bd		-	-	-
Yamauchi 2006 [8]	1200	12	0/80 (0)	0/75 (0)	-	-	-
	1800	12	0/35 (0)		-	-	-
Metaanaliza (900–1800 mg/d)		12–14	0/115 (0)	0/75 (0)	-	-	-

FI – faza dostosowywania dawki; FII – faza utrzymania dawki
a) W przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności;

A.3.1.2 PROFIL BEZPIECZEŃSTWA

Tabela 39.
Zdarzenia niepożądane raportowane w badaniach RCT dla porównania GBP vs PLC

Badanie	Dawka GBP [mg/d]	OI [tyg.]	GBP	PLC	GBP vs PLC		
			n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	NNT/NNH/RD [95% CI]	
AE ogółem							
Anhut 1994 [4]	900	12	76/111 (69)	57/109 (52)	1,98 [1,14; 3,43]	NNH = 6 [3; 29]	
	1200	12	33/52 (64)		1,58 [0,80; 3,12]	RD = 0,11 [-0,05; 0,27]	
Sivenius 1991 [5]	900	12	bd	bd	-	-	
	1200	12	bd		-	-	

Badanie	Dawka GBP [mg/d]	OI [tyg.]	GBP		PLC		GBP vs PLC	
			n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	NNT/NNH/RD [95% CI]		
UK Gabapentin 1990 [6]	1200	14	38/61 (62)	27/66 (41)	2,39 [1,17; 4,87]	NNH = 4 [2; 22]		
US Gabapentin 1993 [7]	1200	12	89/101 (88)	71/98 (72)	2,82 [1,33; 5,96]	NNH = 6 [3; 20]		
	1800	12	49/54 (91)		3,73 [1,34; 10,35]	NNH = 5 [3; 15]		
Yamauchi 2006 [8]	1200	12	bd	bd	-	-		
	1800	12	bd		-	-		
Metaanaliza (900–1800 mg/d)		12–14	285/379 (75)	155/273 (57)	2,25 [1,59; 3,19]	NNH = 5 [4; 10] RD = 0,17 [0,10; 0,24]	pTH^a = 0,47 I² = 0%	
SAE ogółem								
Anhut 1994 [4]	900	12	bd	bd	-	-		
	1200	12	bd		-	-		
Sivenius 1991 [5]	900	12	bd	bd	-	-		
	1200	12	bd		-	-		
UK Gabapentin 1990 [6]	1200	14	bd	bd	-	-		
US Gabapentin 1993 [7]	1200	12	bd	10/98 (10)	-	-		
	1800	12	bd		-	-		
Yamauchi 2006 [8]	1200	12	1/86 (1)	0/82 (0)	2,89 [0,12; 72,08]	RD = 0,01 [-0,02; 0,04]		
	1800	12	1/41 (2)		6,11 [0,24; 153,35]	RD = 0,02 [-0,04; 0,08]		
Metaanaliza (1200–1800 mg/d)		12	2/127 (2)	0/82 (0)	3,29 [0,16; 69,34]	RD = 0,02 [-0,01; 0,05]		
AE związane z leczeniem								
Anhut 1994 [4]	900	12	bd	bd	-	-		
	1200	12	bd		-	-		
Sivenius 1991 [5]	900	12	bd	bd	-	-		
	1200	12	bd		-	-		
UK Gabapentin 1990 [6]	1200	14	bd	bd	-	-		
US Gabapentin 1993 [7]	1200	12	bd	bd	-	-		
	1800	12	bd		-	-		
Yamauchi 2006 [8]	1200	12	55/86 (64)	38/82 (46)	2,05 [1,11; 3,81]	NNH = 5 [3; 35]		
	1800	12	27/41 (66)		2,23 [1,03; 4,86]	NNH = 5 [2; 70]		
Metaanaliza (1200–1800 mg/d)		12	82/127 (65)	38/82 (46)	2,11 [1,20; 3,72]	NNH = 5 [3; 21] RD = 0,18 [0,05; 0,32]	-	
AE prowadzące do przerwania terapii								
Anhut 1994	900	12	9/111 (8)	4/109 (4)	2,32 [0,69; 7,76]	RD = 0,04 [-0,02; 0,11]		

Badanie	Dawka GBP [mg/d]	OI [tyg.]	GBP		PLC		GBP vs PLC	
			n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	NNT/NNH/RD [95% CI]		
[4]	1200	12	2/52 (4)		1,05 [0,19; 5,93]		RD = 0,002 [-0,06; 0,06]	
Sivenius 1991 [5]	900	12	bd	bd	-		-	
	1200	12	bd		-		-	
UK Gabapentin 1990 [6]	1200	14	7/61 (11)	4/66 (6)	2,01 [0,56; 7,24]		RD = 0,05 [-0,04; 0,15]	
US Gabapentin 1993 [7]	1200	12	2/101 (2)	1/98 (1)	1,96 [0,17; 21,97]		RD = 0,01 [-0,02; 0,04]	
	1800	12	2/54 (4)		3,73 [0,33; 42,12]		RD = 0,03 [-0,03; 0,08]	
Yamauchi 2006 [8]	1200	12	7/127 (6)	1/82 (1)	4,73 [0,57; 39,14]		RD = 0,04 [-0,003; 0,09]	
	1800	12						
Metaanaliza (900–1800 mg/d)		12–14	29/506 (6)	10/355 (3)	2,33 [1,11; 4,91]		NNH = 30 [16; 160] RD = 0,03 [0,01; 0,06] pTH ^a = 0,90 I ² = 0%	
Senność								
Anhut 1994 [4]	900	12	24/111 (22)	13/109 (12)	2,04 [0,98; 4,25]		RD = 0,10 [-0,001; 0,19]	
	1200	12	7/52 (13)		1,15 [0,43; 3,08]		RD = 0,02 [-0,10; 0,13]	
Sivenius 1991 [5]	900	12	2/16 (13)	2/18 (11)	1,14 [0,14; 9,21]		RD = 0,01 [-0,20; 0,23]	
	1200	12	4/9 (44)		6,40 [0,89; 45,99]		RD = 0,33 [-0,02; 0,69]	
UK Gabapentin 1990 [6]	1200	14	9/61 (15)	3/66 (5)	3,63 [0,94; 14,12]		RD = 0,10 [-0,0001 0,20]	
US Gabapentin 1993 [7]	1200	12	36/101 (36)	12/98 (12)	3,97 [1,92; 8,22]		NNH = 4 [2; 8]	
	1800	12	11/54 (20)		1,83 [0,75; 4,49]		RD = 0,08 [-0,04; 0,21]	
Yamauchi 2006 [8]	1200	12	44/86 (51)	17/82 (20)	4,01 [2,03; 7,91]		NNH = 3 [2; 5]	
	1800	12	18/41 (44)		2,99 [1,32; 6,77]		NNH = 4 [2; 17]	
Metaanaliza (900–1800 mg/d)		12–14	155/531 (29)	47/373 (13)	2,81 [1,95; 4,05]		NNH = 6 [4; 9] RD = 0,16 [0,11; 0,21] pTH ^a = 0,61 I ² = 0%	
Zawroty głowy								
Anhut 1994 [4]	900	12	23/111 (21)	9/109 (8)	2,90 [1,28; 6,61]		NNH = 8 [4; 30]	
	1200	12	7/52 (13)		1,73 [0,61; 4,93]		RD = 0,05 [-0,05; 0,16]	
Sivenius 1991 [5]	900	12	0/16 (0)	1/18 (6)	0,35 [0,01; 9,31]		RD = -0,06 [-0,21; 0,10]	
	1200	12	2/9 (22)		4,86 [0,38; 62,63]		RD = 0,17 [-0,12; 0,46]	
UK Gabapentin 1990 [6]	1200	14	4/61 (7)	3/66 (5)	1,47 [0,32; 6,87]		RD = 0,02 [-0,06; 0,10]	
US Gabapentin 1993 [7]	1200	12	25/101 (25)	9/98 (9)	3,25 [1,43; 7,39]		NNH = 6 [3; 18]	
	1800	12	10/54 (19)		2,25 [0,85; 5,93]		RD = 0,09 [-0,02; 0,21]	
Yamauchi 2006 [8]	1200	12	16/86 (19)	4/82 (5)	4,46 [1,42; 13,97]		NNH = 7 [4; 23]	
	1800	12	8/41 (20)		4,73 [1,33; 16,79]		NNH = 6 [3; 61]	

Badanie	Dawka GBP [mg/d]	OI [tyg.]	GBP		PLC		GBP vs PLC	
			n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	NNT/NNH/RD [95% CI]		
Metaanaliza (900–1800 mg/d)		12–14	95/531 (18)	26/373 (7)	2,80 [1,77; 4,43]	NNH = 9 [6; 15] RD = 0,10 [0,06; 0,14]	pTH ^a = 0,78 I ² = 0%	
Ból głowy								
Anhut 1994 [4]	900	12	2/111 (2)	8/109 (7)	0,23 [0,05; 1,12]	NNT = 19 [10; 1919]		
	1200	12	3/52 (6)		0,77 [0,20; 3,04]	RD = -0,02 [-0,10; 0,06]		
Sivenius 1991 [5]	900	12	1/16 (6)	2/18 (11)	0,53 [0,04; 6,51]	RD = -0,05 [-0,24; 0,14]		
	1200	12	0/9 (0)		0,35 [0,02; 8,02]	RD = -0,11 [-0,33; 0,11]		
UK Gabapentin 1990 [6]	1200	14	bd	6/66 (9)	-	-		
US Gabapentin 1993 [7]	1200	12	9/101 (9)	12/98 (12)	0,70 [0,28; 1,75]	RD = -0,03 [-0,12; 0,05]		
	1800	12	11/54 (20)		1,83 [0,75; 4,49]	RD = 0,08 [-0,04; 0,21]		
Yamauchi 2006 [8]	1200	12	5/86 (6)	4/82 (5)	1,20 [0,31; 4,65]	RD = 0,01 [-0,06; 0,08]		
	1800	12	3/41 (7)		1,54 [0,33; 7,23]	RD = 0,02 [-0,07; 0,12]		
Metaanaliza (900–1800 mg/d)		12–14	34/470 (7)	26/307 (8)	0,83 [0,49; 1,42]	RD = -0,01 [-0,05; 0,03]	pTH ^a = 0,39 I ² = 0%	
Zmęczenie								
Anhut 1994 [4]	900	12	10/111 (9)	5/109 (5)	2,06 [0,68; 6,24]	RD = 0,04 [-0,02; 0,11]		
	1200	12	6/52 (12)		2,71 [0,79; 9,34]	RD = 0,07 [-0,03; 0,16]		
Sivenius 1991 [5]	900	12	bd	bd	-	-		
	1200	12	bd	bd	-	-		
UK Gabapentin 1990 [6]	1200	14	8/61 (13)	bd	-	-		
US Gabapentin 1993 [7]	1200	12	11/101 (11)	7/98 (7)	1,59 [0,59; 4,28]	RD = 0,04 [-0,04; 0,12]		
	1800	12	7/54 (13)		1,94 [0,64; 5,85]	RD = 0,06 [-0,04; 0,16]		
Yamauchi 2006 [8]	1200	12	bd	bd	-	-		
	1800	12	bd	bd	-	-		
Metaanaliza (900–1800 mg/d)		12–14	34/318 (11)	12/207 (6)	1,94 [0,98; 3,84]	NNH = 20 [10; 470] RD = 0,05 [0,002; 0,10]	pTH ^a = 0,69 I ² = 0%	

a) W przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności;

A.3.2. Wyniki porównania bezpośredniego TPM vs PLC

A.3.2.1 ODPOWIEDŹ NA LECZENIE

Tabela 40.
Odpowiedź na leczenie wyrażona procentową redukcją napadów padaczkowych w badaniach RCT dla porównania TPM vs PLC

Badanie	Dawka TPM [mg/d]	OI [tyg.]	TPM	PLC	TPM vs PLC	
			n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	NNT/NNH/RD [95% CI]
≥50% redukcja napadów padaczkowych względem <i>baseline</i>: faza leczenia (FI + FII)						
Chung 2014 (PREVAIL) [9]	200	11	47/124 (38)	29/125 (23)	2,02 [1,16; 3,51]	NNT = 7 [4; 30]
Faught 1996 [10]	200	16	12/45 (27)	8/45 (18)	1,68 [0,61; 4,62]	RD = 0,09 [-0,08; 0,26]
	400	16	21/45 (47)		4,05 [1,55; 10,60]	NNT = 4 [3; 10]
Guberman 2002 [11]	200	12	76/168 (45)	22/91 (24)	2,59 [1,47; 4,57]	NNT = 5 [4; 11]
Sharief 1996 [12]	400	11	8/23 (35)	2/24 (8)	5,87 [1,09; 31,56]	NNT = 4 [3; 25]
Yen 2000 [13]	300	14	11/23 (48)	3/23 (13)	6,11 [1,41; 26,41]	NNT = 3 [2; 10]
Zhang 2011 [14]	200	12	22/46 (48)	3/40 (8)	11,31 [3,05; 41,95]	NNT = 3 [2; 5]
Metaanaliza (200–400 mg/d)		11–16	197/474 (42)	67/348 (19)	2,92 [2,11; 4,04]	NNT = 5 [4; 7] RD = 0,22 [0,16; 0,28] pTH ^a = 0,18 I ² = 35%
≥50% redukcja napadów padaczkowych względem <i>baseline</i>: faza utrzymania dawki (FII)						
Chung 2014 (PREVAIL) [9]	200	8	55/124 (44)	39/125 (31)	1,76 [1,05; 2,95]	NNT = 8 [4; 82]
Faught 1996 [10]	200	12	bd	bd	-	-
	400	12	bd		-	-
Guberman 2002 [11]	200	4	87/150 (58)	29/88 (33)	2,81 [1,62; 4,87]	NNT = 4 [3; 9]
Sharief 1996 [12]	400	8	bd	bd	-	-
Yen 2000 [13]	300	8	bd	bd	-	-
Zhang 2011 [14]	200	12	bd	bd	-	-
Metaanaliza (200–400 mg/d)		8–12	142/274 (52)	68/213 (32)	2,19 [1,51; 3,20]	NNT = 6 [4; 10] RD = 0,19 [0,10; 0,27] pTH ^a = 0,22 I ² = 32%
Całkowite ustąpienie napadów padaczkowych: faza leczenia (FI + FII)						
Chung 2014 (PREVAIL) [9]	200	11	4/124 (3)	2/125 (2)	2,05 [0,37; 11,40]	RD = 0,02 [-0,02; 0,05]
Faught 1996 [10]	200	16	bd	bd	-	-
	400	16	bd		-	-
Guberman 2002 [11]	200	12	10/171 (6)	2/92 (2)	2,80 [0,60; 13,04]	RD = 0,04 [-0,01; 0,08]
Sharief 1996 [12]	400	11	2/23 (9)	0/24 (0)	5,70 [0,26; 125,36]	RD = 0,09 [-0,05; 0,23]
Yen 2000 [13]	300	14	bd	bd	-	-
Zhang 2011 [14]	200	12	8/46 (17)	1/40 (3)	8,21 [0,98; 68,84]	NNT = 7 [4; 35]

Badanie	Dawka TPM [mg/d]	OI [tyg.]	TPM	PLC	TPM vs PLC		
			n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	NNT/NNH/RD [95% CI]	
Metaanaliza (200–400 mg/d)		11–16	24/364 (7)	5/281 (2)	3,61 [1,41; 9,25]	NNT = 21 [13; 58] RD = 0,05 [0,02; 0,08]	pTH^a = 0,76 I² = 0%
Całkowite ustąpienie napadów padaczkowych: faza utrzymania dawki (FII)							
Chung 2014 (PREVAIL) [9]	200	8	8/124 (7)	4/125 (3)	2,09 [0,61; 7,12]	RD = 0,03 [-0,02; 0,09]	
Faught 1996 [10]	200	12	bd	bd	-		
	400	12	bd		-		
Guberman 2002 [11]	200	4	34/171 (20)	8/92 (9)	2,61 [1,15; 5,90]	NNT = 9 [6; 35]	
Sharief 1996 [12]	400	8	bd	bd	-		
Yen 2000 [13]	300	8	bd	bd	-		
Zhang 2011 [14]	200	12	bd	bd	-		
Metaanaliza (200–400 mg/d)		8–12	42/295 (14)	12/217 (6)	2,45 [1,24; 4,82]	NNT = 14 [9; 45] RD = 0,07 [0,02; 0,12]	pTH^a = 0,77 I² = 0%

FI – faza dostosowywania dawki; FII – faza utrzymania dawki

a) W przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności;

A.3.2.2 PROFIL BEZPIECZEŃSTWA

Tabela 41.

Zdarzenia niepożądane raportowane w badaniach RCT dla porównania TPM vs PLC

Badanie	Dawka TPM [mg/d]	OI [tyg.]	TPM	PLC	TPM vs PLC		
			n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	NNT/NNH/RD [95% CI]	
AE ogółem							
Chung 2014 (PREVAIL) [9]	200	11	82/124 (66)	63/125 (50)	1,92 [1,15; 3,20]	NNH = 6 [3; 27]	
Faught 1996 [10]	200	16	bd	bd	-	-	
Faught 1996	400	16	bd		-	-	
Guberman 2002 [11]	200	12	bd	bd	-	-	
Sharief 1996 [12]	400	11	bd	bd	-	-	
Yen 2000 [13]	300	14	9/23 (39)	7/23 (30)	1,47 [0,43; 4,98]	RD = 0,09 [-0,19; 0,36]	
Zhang 2011 [14]	200	12	15/46 (33)	12/40 (30)	1,13 [0,45; 2,82]	RD = 0,03 [-0,17; 0,22]	
Metaanaliza (200–400 mg/d)		11–16	106/193 (52)	82/188 (44)	1,66 [1,10; 2,53]	NNH = 8 [4; 43] RD = 0,12 [0,02; 0,22]	pTH^a = 0,60 I² = 0%
SAE ogółem							

Badanie	Dawka TPM [mg/d]	OI [tyg.]	TPM	PLC	TPM vs PLC		
			n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	NNT/NNH/RD [95% CI]	
Chung 2014 (PREVAIL) [9]	200	11	2/124 (2)	2/125 (2)	1,01 [0,14; 7,27]	RD = 0,00 [-0,03; 0,03]	
Faught 1996 [10]	200	16	0/45 (0)	0/45 (0)	-	-	
Faught 1996	400	16	2/45 (4)		5,23 [0,24; 112,06]	RD = 0,04 [-0,03; 0,12]	
Guberman 2002 [11]	200	12	bd	bd	-	-	
Sharief 1996 [12]	400	11	0/23 (0)	0/24 (0)	-	-	
Yen 2000 [13]	300	14	bd	bd	-	-	
Zhang 2011 [14]	200	12	bd	bd	-	-	
Metaanaliza (200–400 mg/d)		11–16	4/237 (2)	2/194 (1)	1,34 [0,30; 5,91]	RD = 0,01 [-0,02; 0,03]	pTH ^a = 0,87 I ² = 0%
AE związane z leczeniem							
Chung 2014 (PREVAIL) [9]	200	11	64/124 (52)	39/125 (31)	2,35 [1,40; 3,94]	NNH = 4 [3; 11]	
Faught 1996 [10]	200	16	bd	bd	-	-	
Faught 1996	400	16	bd		-	-	
Guberman 2002 [11]	200	12	bd	bd	-	-	
Sharief 1996 [12]	400	11	bd	bd	-	-	
Yen 2000 [13]	300	14	bd	bd	-	-	
Zhang 2011 [14]	200	12	bd	bd	-	-	
Metaanaliza (200–400 mg/d)		11–16	64/124 (52)	39/125 (31)	2,35 [1,40; 3,94]	NNH = 4 [3; 11] RD = 0,20 [0,08; 0,32]	-
AE prowadzące do przerwania terapii							
Chung 2014 (PREVAIL) [9]	200	11	11/124 (9)	5/125 (4)	2,34 [0,79; 6,93]	RD = 0,05 [-0,01; 0,11]	
Faught 1996 [10]	200	16	2/45 (4)	3/45 (7)	0,65 [0,10; 4,10]	RD = -0,02 [-0,12; 0,07]	
Faught 1996	400	16	4/45 (9)		1,37 [0,29; 6,48]	RD = 0,02 [-0,09; 0,13]	
Guberman 2002 [11]	200	12	13/171 (8)	2/92 (2)	3,70 [0,82; 16,78]	NNH = 18 [9; 216]	
Sharief 1996 [12]	400	11	6/23 (26)	1/24 (4)	8,12 [0,89; 73,84]	NNH = 4 [2; 43]	
Yen 2000 [13]	300	14	2/23 (9)	2/23 (9)	1,00 [0,13; 7,78]	RD = 0,00 [-0,16; 0,16]	
Zhang 2011 [14]	200	12	bd	bd	-	-	

Badanie	Dawka TPM [mg/d]	OI [tyg.]	TPM		PLC		TPM vs PLC	
			n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	NNT/NNH/RD [95% CI]		
Metaanaliza (200–400 mg/d)		11–16	38/431 (9)	13/309 (4)	2,34 [1,22; 4,49]	NNH = 19 [11; 67] RD = 0,05 [0,01; 0,09]	pTH^a = 0,47 I² = 0%	
Senność								
Chung 2014 (PREVAIL) [9]	200	11	15/124 (12)	3/125 (2)	5,60 [1,58; 19,85]	NNH = 10 [6; 29]		
Faught 1996 [10]	200	16	13/45 (29)	4/45 (9)	4,16 [1,24; 14,00]	NNH = 5 [2; 22]		
Faught 1996	400	16	12/45 (27)		3,73 [1,10; 12,64]	NNH = 5 [3; 41]		
Guberman 2002 [11]	200	12	26/171 (15)	8/92 (9)	1,88 [0,82; 4,35]	RD = 0,07 [-0,01; 0,14]		
Sharief 1996 [12]	400	11	8/23 (35)	4/24 (17)	2,67 [0,67; 10,54]	RD = 0,18 [-0,06; 0,43]		
Yen 2000 [13]	300	14	bd	bd	-	-		
Zhang 2011 [14]	200	12	bd	bd	-	-		
Metaanaliza (200–400 mg/d)		11–16	74/408 (18)	19/286 (7)	2,99 [1,74; 5,12]	NNH = 9 [6; 16] RD = 0,11 [0,06; 0,16]	pTH^a = 0,50 I² = 0%	
Zawroty głowy								
Chung 2014 (PREVAIL) [9]	200	11	9/124 (7)	7/125 (6)	1,32 [0,48; 3,66]	RD = 0,02 [-0,04; 0,08]		
Faught 1996 [10]	200	16	16/45 (36)	13/45 (29)	1,36 [0,56; 3,30]	RD = 0,07 [-0,13; 0,26]		
Faught 1996	400	16	15/45 (33)		1,23 [0,50; 3,01]	RD = 0,04 [-0,15; 0,24]		
Guberman 2002 [11]	200	12	12/171 (7)	4/92 (4)	1,66 [0,52; 5,30]	RD = 0,03 [-0,03; 0,08]		
Sharief 1996 [12]	400	11	bd	bd	-	-		
Yen 2000 [13]	300	14	bd	bd	-	-		
Zhang 2011 [14]	200	12	bd	bd	-	-		
Metaanaliza (200–400 mg/d)		11–16	52/385 (14)	24/262 (9)	1,38 [0,80; 2,38]	RD = 0,03 [-0,02; 0,07]	pTH^a = 0,94 I² = 0%	
Ból głowy								
Chung 2014 (PREVAIL) [9]	200	11	5/124 (4)	7/125 (6)	0,71 [0,22; 2,29]	RD = -0,02 [-0,07; 0,04]		
Faught 1996 [10]	200	16	13/45 (29)	13/45 (29)	1,00 [0,40; 2,49]	RD = 0,00 [-0,19; 0,19]		
Faught 1996	400	16	14/45 (31)		1,11 [0,45; 2,74]	RD = 0,02 [-0,17; 0,21]		
Guberman 2002 [11]	200	12	bd	bd	-	-		
Sharief 1996 [12]	400	11	3/23 (13)	5/24 (21)	0,57 [0,12; 2,72]	RD = 0,57 [0,12; 2,72]		

Badanie	Dawka TPM [mg/d]	OI [tyg.]	TPM	PLC	TPM vs PLC	
			n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	NNT/NNH/RD [95% CI]
Yen 2000 [13]	300	14	1/23 (4)	3/23 (13)	0,30 [0,03; 3,15]	RD = -0,09 [-0,25; 0,07]
Zhang 2011 [14]	200	12	3/46 (7)	1/40 (3)	2,72 [0,27; 27,26]	RD = 0,04 [-0,05; 0,13]
Metaanaliza (200–400 mg/d)		11–16	39/306 (13)	29/257 (11)	0,87 [0,50; 1,52]	RD = -0,01 [-0,06; 0,04] pTH ^a = 0,67 I ² = 0%
Zmęczenie						
Chung 2014 (PREVAIL) [9]	200	11	7/124 (6)	6/125 (5)	1,19 [0,39; 3,64]	RD = 0,01 [-0,05; 0,06]
Faught 1996 [10]	200	16	5/45 (11)	5/45 (11)	1,00 [0,27; 3,72]	RD = 0,00 [-0,13; 0,13]
Faught 1996	400	16	3/45 (7)		0,57 [0,13; 2,55]	RD = -0,04 [-0,16; 0,07]
Guberman 2002 [11]	200	12	15/171 (9)	4/92 (4)	2,12 [0,68; 6,57]	RD = 0,04 [-0,02; 0,10]
Sharief 1996 [12]	400	11	6/23 (26)	4/24 (17)	1,76 [0,43; 7,31]	RD = 0,09 [-0,14; 0,33]
Yen 2000 [13]	300	14	bd	bd	-	-
Zhang 2011 [14]	200	12	2/46 (4)	1/40 (3)	1,77 [0,15; 20,32]	RD = 0,02 [-0,06; 0,09]
Metaanaliza (200–400 mg/d)		11–16	38/454 (8)	20/326 (6)	1,39 [0,78; 2,47]	RD = 0,02 [-0,01; 0,06] pTH ^a = 0,80 I ² = 0%

a) W przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności;

A.4. Charakterystyka badań włączonych

Tabela 42.
Metodyka badań dla GBP i TPM

Badanie	Metodyka (podtyp wg AOTMiT)	Testowana hipoteza	I-rzędowy punkt końcowy	Populacja	Utrata z badania	Sponsor
Badania dla TPM						
Chung 2014 (PREVAIL) [9]	RCT, faza III, DB, równoległe, W	<i>superiority</i>	Procentowa redukcja częstości ogniskowych napadów padaczkowych względem wartości wyjściowej	Dorośli pacjenci z lekooporną padaczką ogniskową ulegającą lub nieulegającą wtórnemu uogólnieniu, leczeni 1–3 LPP w chwili kwalifikacji do badania, doświadczający ≥ 8 ogniskowych napadów padaczkowych w ciągu 8-tygodniowego okresu <i>baseline</i>	12,9%	Upsher-Smith Laboratories
Faught 1996 [10]	RCT, DB, równoległe, W	<i>superiority</i>	Procentowa redukcja częstości ogniskowych napadów padaczkowych względem wartości wyjściowej	Dorośli pacjenci z padaczką ogniskową ulegającą lub nieulegającą wtórnemu uogólnieniu, doświadczający ≥ 12 ogniskowych napadów padaczkowych w ciągu 12-tygodniowego okresu <i>baseline</i>	11,6%	R.W. Johnson Pharmaceutical Research Institute
Guberman 2002 [11]	RCT, DB, równoległe, W	<i>superiority</i>	Procentowa redukcja częstości ogniskowych napadów padaczkowych względem wartości wyjściowej	Dorośli pacjenci z padaczką ogniskową ulegającą lub nieulegającą wtórnemu uogólnieniu, leczeni karbamazepiną +/- inny LPP, doświadczający ≥ 3 ogniskowych napadów padaczkowych w ciągu 4-tygodniowego okresu <i>baseline</i>	15,2%	Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development LLC
Sharief 1996 [12]	RCT, DB, równoległe, W	<i>superiority</i>	Procentowa redukcja częstości ogniskowych napadów padaczkowych względem wartości wyjściowej	Dorośli pacjenci z padaczką ogniskową ulegającą lub nieulegającą wtórnemu uogólnieniu, leczeni 1–3 LPP w chwili kwalifikacji do badania (PHT, CBZ, VPA, PB lub prymidon), doświadczający ≥ 8 ogniskowych napadów padaczkowych w ciągu 8-tygodniowego okresu <i>baseline</i>	17,0%	bd
Yen 2000 [13]	RCT, DB, równoległe, J	<i>superiority</i>	bd	Dorośli pacjenci z padaczką ogniskową ulegającą lub nieulegającą wtórnemu uogólnieniu, doświadczający ≥ 4 ogniskowych napadów padaczkowych w ciągu 8-tygodniowego okresu <i>baseline</i>	10,9%	Taipei Veterans General Hospital (88-V229) and the Yen Tjing Ling Medical Foundation

Badanie	Metodyka (podtyp wg AOTMiT)	Testowana hipoteza	I-rzędowy punkt końcowy	Populacja	Utrata z badania	Sponsor
Zhang 2011 [14]	RCT, DB, równoległe, J	superiority	Procentowa redukcja częstości ogniskowych napadów padaczkowych względem wartości wyjściowej	Dorośli pacjenci (≥65 r.ż.) z padaczką ogniskową ulegającą lub nieulegającą wtórnemu uogólnieniu, doświadczający ≥4 ogniskowych napadów padaczkowych na mies. w ciągu 8-tygodniowego okresu <i>baseline</i> , leczeni 1–3 LPP	0%	bd
Badania dla GBP						
Anhut 1994 [4]	RCT, DB, równoległe, W	superiority	Redukcja częstości ogniskowych napadów padaczkowych względem wartości wyjściowej	Pacjenci w wieku ≥12 lat z padaczką ogniskową, doświadczający ≥4 ogniskowych napadów padaczkowych na mies. w ciągu 12-tygodniowego okresu przed skринingiem, leczeni 1–2 LPP	7,7%	bd
Sivenius 1991 [5]	RCT, DB, równoległe, W	superiority	Redukcja częstości ogniskowych napadów padaczkowych względem wartości wyjściowej	Pacjenci w wieku ≥16 lat z lekooporną padaczką ogniskową, doświadczający ≥4 ogniskowych napadów padaczkowych na mies. pomimo leczenia 1–2 LPP	4,4%	bd
UK Gabapentin 1990 [6]	RCT, DB, równoległe, W	superiority	Odsetek pacjentów z ≥50% redukcją częstości napadów padaczkowych względem wartości wyjściowych	Pacjenci w wieku ≥14 lat z lekooporną padaczką ogniskową ulegającą lub nieulegającą wtórnemu uogólnieniu, doświadczający ≥1 ogniskowego napadu padaczkowego na tydz. pomimo leczenia 1–2 LPP	11,0%	bd
US Gabapentin 1993 [7]	RCT, DB, równoległe, W	superiority	Redukcja częstości ogniskowych napadów padaczkowych względem wartości wyjściowej	Pacjenci w wieku ≥16 lat z lekooporną padaczką ogniskową, doświadczający ≥4 ogniskowych napadów padaczkowych na mies. w ciągu 12-tygodniowego okresu przed badaniem, pomimo leczenia 1–2 LPP	bd	Parke-Davis Pharmaceutical Research Division of the Warner-Lambert Company
Yamauchi 2006 [8]	RCT, DB, równoległe, W	superiority	Wskaźnik odpowiedzi na leczenie, obliczony wg wzoru (T-B)/(T+B), gdzie T – częstość napadów w czasie leczenia i B – częstość napadów w okresie <i>baseline</i>	Pacjenci w wieku ≥16 lat z lekooporną padaczką ogniskową, doświadczający ≥8 ogniskowych napadów padaczkowych w ciągu 12-tygodniowego okresu <i>baseline</i> , leczeni 1–2 LPP	7,2%	Pfizer Japan

DB – badanie zaślepienie (*double-blind*); RCT – badanie randomizowane (*randomized controlled trial*); W – badanie wieloośrodkowe; J – badanie jednośrodkowe

Tabela 43.
Charakterystyka pacjentów w badaniach dla GBP i TPM

Akronim	Porównanie	Nb	Nk	Faza I [tyg.]	Faza II [tyg.]	Częstość napadów / 28 dni [mediana]		Liczba aktualnie przyjmowanych LPP [% pts]			Terapia tła [% pts]
						Gr. Interwencji	PLC	1	2	3	
Badania dla TPM											

Akronim	Porównanie	Nb	Nk	Faza I [tyg.]	Faza II [tyg.]	Częstość napadów / 28 dni [mediana]		Liczba aktualnie przyjmowanych LPP [% pts]			Terapia tła [% pts]	
						Gr. Interwencji	PLC	1	2	3		
Chung 2014 (PREVAIL)	TPM 200 vs PLC	124	125	3	8	2,3 [1-298] / tydz.	2,7 [0,9-37] / tydz.	24,1	47,4	28,5	bd	
Faught 1996	TPM 200 vs PLC	45	45	4	12	11,5		10	34,8	65,2	0	CBZ (73), PHT (37)
	TPM 400 vs PLC	45				11						
Guberman 2002	TPM 200 vs PLC	85	92	8	4-8	7 [2-184]	7 [2-462]	44,1	55,9	0	bd	
	TPM 200 vs PLC	86		4								
Sharief 1996	TPM 400 vs PLC	23	24	3	8	18	10	bd	bd	bd	CBZ (68), VPA (15), PHT (38), CLB (4)	
Yen 2000	TPM 300 vs PLC	23	23	6	8	bd	bd	10,9	28,3	47,8	LTG (28), CBZ (78), VPA (46), PHT (15)	
Zhang 2011	TPM 200 vs PLC	46	40	8	12	16,9 [1-728]	17,3 [1-536]	9,3	43,0	47,7	CBZ (67), VPA (24), PHT (33)	
Badania dla GBP												
Anhut 1994	GBP 900 vs PLC	111	109	2 dni	12	10,3		9,3	24	68	bd	CBZ (75), VPA (31), PHT (28)
	GBP 1200 vs PLC	52				9,8						
Sivenius 1991	GBP 900 vs PLC	16	18	2 dni	12	26 / 12 tyg.		36 / 12 tyg.	48,8	51,2	0	CBZ (91), VPA (19), PHT (7), CLB (33)
	GBP 1200 vs PLC	9				23 / 12 tyg.						
UK Gabapentin 1990	GBP 1200 vs PLC	61	66	2	12	13 [3-368]	13 [1-216]	32,3	63,8	3,1	bd	
US Gabapentin 1993	GBP 1200 vs PLC	101	98	2 dni	12	11,0 [2,3-1092,7]		10,7 [2,3-455,0]	36,4	63,2	0,4	CBZ (79), VPA (22), PHT (37)
	GBP 1800 vs PLC	54				12,7 [3,7-207,8]						
Yamauchi 2006	GBP 1200 vs PLC	86	82	2 dni	12	11,2 [2,7-564,3]		9,7 [3,3-289,7]	14,4	85,6	0	CBZ (60), VPA (25), PHT (41)
	GBP 1800 vs PLC	41				12,3 [2,9-101,4]						

Nb – liczebność grupy badanej; Nk – liczebność grupy kontrolnej; LTG – lamotrygina; CBZ – karbamazepina; VPA – kwas walproinowy; CLB – klobazam; PHT – fenytoina

A.5. Badania wykluczone

Tabela 44.
Badania wykluczone z analizy klinicznej

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pełen tytuł	Ref.
Badania dla GBP					
18.	Appleton 1999	Populacja	Badanie przeprowadzone w populacji dzieci	Gabapentin as add-on therapy in children with refractory partial seizures: a 12 week, multicentre, double blind placebo controlled study.	<i>Epilepsia</i> 1999;40(8):1147-54.
19.	Fisher 2001	Okres obserwacji	Badanie porównujące różne dawki GBP (brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego z CNB przez wspólną grupę referencyjną).	Rapid initiation of gabapentin: a randomized, controlled trial.	<i>Neurology</i> 2001;56(6):743-8.
20.	French 2016	Interwencja	Badanie porównujące GBP z pregabaliną (brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego z CNB przez wspólną grupę referencyjną)	Adjunctive pregabalin vs gabapentin for focal seizures: interpretation of comparative outcomes.	<i>Neurology</i> 2016;87(12):1242-9.
21.	Leach 1997	Metodyka	W badaniu nie odniesiono wyników do okresu <i>baseline</i> (brak okresu <i>baseline</i> , w którym ustalano by częstość napadów padaczkowych) – badanie to nie zostało również uwzględnione w metaanalizie przeprowadzonej przez analityków The Cochrane Collaboration.	Gabapentin and cognition: a double blind, dose ranging, placebo controlled study in refractory epilepsy.	<i>Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry</i> 1997;62(4):372-6.
22.	Lindberg 2000	Interwencja	Badanie porównujące GBP z wigabatryną (brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego z CNB przez wspólną grupę referencyjną)	Gabapentin versus vigabatrin as first add-on for patients with partial seizures that failed to respond to monotherapy: a randomised, double-blind, dose titration study.	<i>Epilepsia</i> 2000;41(10):1289-95.
23.	Sethi 2002	Interwencja	Badanie porównujące GBP z lamotryginą (brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego z CNB przez wspólną grupę referencyjną)	Gabapentin and lamotrigine in Indian patients of partial epilepsy refractory to carbamazepine.	<i>Neurology India</i> 2002;50(3):359-63.
24.	Tomovic 1999	Metodyka / język publikacji	Badanie porównujące różne dawki GBP (brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego z CNB przez wspólną grupę referencyjną). Artykuł w języku serbskim.	Gabapentin as adjuvant therapy in the treatment of refractory partial epilepsy.	<i>Vojnosanitetski Pregled</i> 1999;56(2):151-6.
Badania dla TPM					
25.	Ben Menachem 1996	Interwencja	Ocena TPM w dawce docelowej niezgodnej z kryteriami włączenia	Double-blind, placebo-controlled trial of topiramate as add-on therapy in patients with refractory partial seizures.	<i>Epilepsia</i> 1996;37(6):539-43
26.	Elterman 1999	Populacja	Badanie przeprowadzone w populacji dziecięcej (2–16 lat)	A double-blind, randomized trial of topiramate as adjunctive therapy for partial-onset seizures in children	<i>Neurology</i> 1999;52(7):1338-44
27.	Korean	Interwencja	Ocena TPM w dawce docelowej niezgodnej z kryteriami	Korean Topiramate Study Group. Topiramate in medically	<i>Epilepsia</i> 1999;40(12):1767-74

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pełen tytuł	Ref.
	Topiramate Study Group 1999		włączenia	intractable partial epilepsies: double-blind placebo-controlled randomized parallel group trial.	
28.	Privitera 1996	Interwencja	Ocena TPM w dawce docelowej niezgodnej z kryteriami włączenia	Topiramate placebo-controlled dose-ranging trial in refractory partial epilepsy using 600-, 800-, and 1,000-mg daily dosages.	<i>Neurology 1996;46(6):1678-83</i>
29.	Rosenfeld 1996	Interwencja	Ocena TPM w dawce docelowej niezgodnej z kryteriami włączenia	Placebo-controlled trial of topiramate as adjunctive therapy to carbamazepine or phenytoin for partial-onset seizures	<i>Epilepsia 1996;37(Suppl 5):153, Abstract no: 6.7.</i>
30.	Tassinari 1996	Interwencja	Ocena TPM w dawce docelowej niezgodnej z kryteriami włączenia	Double-blind, placebo-controlled trial of topiramate (600 mg daily) for the treatment of refractory partial epilepsy.	<i>Epilepsia 1996;37(8):763-8</i>

A.6. Ocena wiarygodności przeglądów systematycznych

Tabela 45.
Ocena AMSTAR II odnalezionych przeglądów systematycznych

Przeгляд	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10	P11	P12	P13	P14	P15	P16	Ocena pewności ogólnej przeglądu systematycznego wg AMSTAR-II
Panebianco 2021 [1]	T	C	T	C	T	T	T	T	T BBN	T	T BBN	T	T	T	T	T	Wysoka jakość
Bresnahan 2019 [2]	T	C	T	C	T	T	T	T	T BBN	T	T BBN	T	T	T	T	T	Wysoka jakość

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

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