



**Agencja Oceny Technologii Medycznych  
i Taryfikacji**

**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Wniosek o objęcie refundacją  
leku Oxepilax (okskarbazepina)  
we wskazaniu: padaczka (monoterapia i leczenie  
skojarzone I rzutu napadów padaczkowych  
częściowych z towarzyszącymi lub nie wtórnie  
uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi u  
dorosłych i dzieci w wieku 6 lat i starszych)**

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTMiT-OT-4350-17/2015

Data ukończenia: 31 lipca 2015 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Adamed Sp. z o.o.).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (Adamed Sp. z o.o.) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014 r., poz. 782) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Adamed Sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014 r., poz. 782) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust. 1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2002 r., Nr 101, poz. 926 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** osoba fizyczna.

**Wykaz skrótów**

<b>Agencja/AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji
<b>bd</b>	brak danych
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )
<b>ESM</b>	Etoksymid
<b>FDA</b>	Agencja Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i> )
<b>GBP</b>	gabapentyna
<b>IS</b>	Istotny statystycznie
<b>ITT</b>	analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>Intention To Treat</i> )
<b>KAR</b>	karbamazepina
<b>KW</b>	kwas walproinowy
<b>LEW</b>	lewetyracetam
<b>LPP</b>	Leki przeciwpadaczkowe
<b>LTG</b>	lamotrygina
<b>MD</b>	średnia różnica (ang. <i>mean difference</i> )
<b>NEWQOL</b>	Skala oceny jakości życia u pacjentów z nowo rozpoznaną padaczką (ang. <i>Newly Diagnosed Epilepsy Quality of Life</i> )
<b>NS</b>	Nieistotny statystycznie
<b>OKS</b>	okskarbazepina
<b>OR</b>	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i> )
<b>PP</b>	analiza w grupach wyodrębnionych zgodnie z protokołem badania (ang. <i>Per Protocol Analysis</i> )
<b>PB</b>	fenobarbital
<b>RCT</b>	randomizowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i> )
<b>RD</b>	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i> )
<b>SD</b>	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i> )
<b>SE</b>	błąd standardowy (ang. <i>standard error</i> )
<b>TPM</b>	topiramet
<b>WMD</b>	średnia ważona różnic (ang. <i>weighted mean difference</i> )
<b>WS</b>	walproinian sodu

---

## Spis treści

<b>1. Podstawowe informacje o wniosku</b> .....	<b>6</b>
<b>2. Problem decyzyjny</b> .....	<b>10</b>
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	10
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii ...	11
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych .....	11
2.4. Problem zdrowotny.....	13
2.5. Wnioskowana technologia medyczna .....	17
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej .....	17
2.5.2. Status rejestracyjny .....	18
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	19
<b>3. Ocena analizy klinicznej</b> .....	<b>20</b>
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	20
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu .....	20
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy .....	32
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne .....	32
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	34
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	34
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania .....	34
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia .....	34
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	35
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	52
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	53
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności .....	56
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	62
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa .....	79
3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej .....	79
<b>4. Ocena analizy ekonomicznej</b> .....	<b>83</b>
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne .....	83
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy .....	84
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	87
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	89
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej .....	89
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy .....	89
4.5.2. Maksymalne ceny zbytu netto okskarbazepiny.....	90
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy .....	90
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	91
4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	91
<b>5. Ocena analizy wpływu na budżet</b> .....	<b>92</b>
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	92

---

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	93
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	94
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy .....	94
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	98
5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet .....	98
<b>6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka .....</b>	<b>99</b>
<b>7. Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>99</b>
<b>8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>99</b>
<b>9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....</b>	<b>100</b>
9.1. Rekomendacje kliniczne .....	100
9.2. Rekomendacje refundacyjne.....	100
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji .....	100
<b>10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach .....</b>	<b>101</b>
<b>11. Opinie ekspertów.....</b>	<b>102</b>
<b>12. Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>103</b>
<b>13. Źródła.....</b>	<b>107</b>
<b>14. Załączniki .....</b>	<b>110</b>

## 1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami (DD.MM.RRRR) 28.05.2015 r., PLR.4600.1276.2015.MR

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku  
 podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

Lek:

Oxepilax (oxcarbazepinum), tabletki, 600 mg, 50 szt., EAN 5909991057497,

Oxepilax (oxcarbazepinum), tabletki, 300 mg, 50 szt., EAN 5909991057480,

Wnioskowane wskazanie:

padaczka (monoterapia i leczenie skojarzone I rzutu napadów padaczkowych częściowych z towarzyszącymi lub nie wtórnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi u dorosłych i dzieci w wieku 6 lat i starszych)

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji)

- lek, dostępny w aptece na receptę:  
 w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń  
 we wskazaniu określonym stanem klinicznym  
 lek stosowany w ramach programu lekowego  
 lek stosowany w ramach chemioterapii:  
 w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń  
 we wskazaniu określonym stanem klinicznym  
 lek stosowany w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych, innych niż wyżej wymienione

Deklarowany poziom odpłatności (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 2 ustawy o refundacji)

ryczałt

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)

Oxepilax (oxcarbazepinum), tabletki, 600 mg, 50 szt., EAN 5909991057497 –

Oxepilax (oxcarbazepinum), tabletki, 300 mg, 50 szt., EAN 5909991057480 –

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

- TAK  NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna  
 analiza ekonomiczna  
 analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych  
 analiza racjonalizacyjna  
 inne: analiza problemu decyzyjnego

**Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną**

Wnioskodawca:

Adamed Sp. z o.o.

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:

Adamed Sp. z o.o.

Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną:

1. Delfarma Sp. z o. o. - Trileptal
2. Forfarm Sp. z o. o. - Trileptal
3. Generics (UK) Ltd – Karbagen
4. Inpharm Sp. z o. o. – Trileptal
5. Novartis Pharma GmbH – Trileptal
6. Novartis Pharma Stein AG – Trileptal 300
7. Sandoz GmbH – Carzenio
8. Stada Arzneimittel AG - Karbostad

**Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:**

Podmiot odpowiedzialny	Nazwa międzynarodowa	Nazwa produktu leczniczego
+PHARMA ARZNEIMITTEL GMBH, AUSTRIA	Levetiracetamum	Altein
ACCORD HEALTHCARE LTD, WIELKA BRYTANIA	Levetiracetamum	Levetiracetam Accord
ACTAVIS GROUP PTC EHF, ISLANDIA	Levetiracetamum	Levetiracetam Actavis
		Levetiracetam Actavis Group
ADAMED SP.Z O.O., POLSKA	Levetiracetamum	Vetira
APOTEX EUROPE B.V., HOLANDIA	Levetiracetamum	Levetiracetam Apotex
AUROBINDO PHARMA (MALTA)LIMITED, MALTA	Levetiracetamum	Levetiracetam Aurobindo
AXXON SP. Z O.O., POLSKA	Levetiracetamum	Zelta
BIOFARM SP.Z O.O., POLSKA	Levetiracetamum	Eliptus
BLUEFISH PHARMACEUTICALS AB, SZWECJA	Levetiracetamum	Levetiracetam Bluefish
CIBA GEIGY, NIEMCY	Carbamazepinum	Tegretol
DELFARMA SP. Z O.O., POLSKA	Natrii valproas, Acidum valproicum	Depakine Chrono 500
DESITIN ARZNEIMITTEL GMBH, NIEMCY	Natrii valproas	Orfiril
		Orfiril 150
		Orfiril 300
		Orfiril 300 retard
		Orfiril 600
		Orfiril Long 1000
		Orfiril Long 150
		Orfiril Long 300
	Carbamazepinum	Timonil 150 retard
		Timonil 300 retard
Timonil 600 retard		
EVER NEURO PHARMA GMBH, AUSTRIA	Levetiracetamum	Prepalepan
FAIR-MED HEALTHCARE GMBH, NIEMCY	Levetiracetamum	Levetiracetam Fair-Med Healthcare
G.L. PHARMA GMBH, AUSTRIA	Natrii valproas	Convival Chrono
		Convulex
	Acidum valproicum	Convulex 150

Podmiot odpowiedzialny	Nazwa międzynarodowa	Nazwa produktu leczniczego
		Convulex 300
	Levetiracetamum	Levebon
	Carbamazepinum	Neurotop retard 300
		Neurotop retard 600
GENERICS (UK) LTD., WIELKA BRYTANIA	Levetiracetamum	Levetiracetam -Generics
GLAXOSMITHKLINE EXPORT.LTD, WIELKA BRYTANIA	Levetiracetamum	Levetiracetam GSK
GLENMARK PHARMACEUTICALS S.R.O., CZECHY	Levetiracetamum	Trund
HEXAL AG, NIEMCY	Natrii valproas	ValproHexal 500
HOSPIRA UK LIMITED, WIELKA BRYTANIA	Levetiracetamum	Levetiracetam Hospira
INPHARM SP. Z O.O., POLSKA	Natrii valproas, Acidum valproicum	Depakine Chrono 300
		Depakine Chrono 500
KRKA D.D. NOVO MESTO, SŁOWENIA	Levetiracetamum	Levetiracetam Krka
MYLAN S.A.S., FRANCJA	Levetiracetamum	Levetiracetam Mylan
NATUR PRODUKT PHARMA SP. Z O.O., POLSKA	Levetiracetamum	Levetiracetam Zdrovit
NEURAXPHARM ARZNEIMITTEL GMBH, NIEMCY	Levetiracetamum	Levetiracetam NeuroPharma
NOVARTIS PHARMA STEIN AG, SZWAJCARIA	Carbamazepinum	Tegretol 250
NOVARTIS POLAND SP.Z O.O., POLSKA	Carbamazepinum	Tegretol
		Tegretol CR 200
		Tegretol CR 400
ORION CORPORATION, FINLANDIA	Natrii valproas	Absenor
	Levetiracetamum	Levetiracetam Orion
PHARMASELECT INTERNATIONAL BETEILIGUNGS GMBH, AUSTRIA	Levetiracetamum	Epilexan
PHARMASWISS CZESKA REPUBLIKA S.R.O., CZECHY	Levetiracetamum	Levetiracetam PharmaSwiss
		Ticepro
PHARMATEN S.A., GRECJA	Levetiracetamum	Matever
PRO.MED.CS PRAHA A.S., CZECHY	Levetiracetamum	Lewetyracetam PMCS
PRZEDSIĘBIORSTWO PRODUKCJI FARMACEUTYCZNEJ HASCO-LEK S.A., POLSKA	Levetiracetamum	Cezarius
RATIOPHARM GMBH, NIEMCY	Levetiracetamum	Levetiracetam Ratiopharm
SANDOZ GMBH, AUSTRIA	Natrii valproas, Acidum valproicum	ValproLEK 500
SANDOZ GMBH, NIEMCY	Levetiracetamum	Dretacen
	Natrii valproas, Acidum valproicum	ValproLEK 300
SANOFI AVENTIS FRANCE, FRANCJA	Natrii valproas	Depakine
SANOFI AVENTIS SP. Z O.O., POLSKA	Natrii valproas, Acidum valproicum	Depakine Chrono 300
		Depakine Chrono 500
		Depakine Chronosphere 100
		Depakine Chronosphere 1000
		Depakine Chronosphere 250
		Depakine Chronosphere 500
		Depakine Chronosphere 750
SANOVEL HOLDING B.V., HOLANDIA	Levetiracetamum	Levetiracetam Sanovel
STADA ARZNEIMITTEL AG, NIEMCY	Levetiracetamum	Levetiracetam Stada
SUN PHARMACEUTICAL INDUSTRIES EUROPE B.V., HOLANDIA	Levetiracetamum	Levetiracetam SUN
SVUS PHARMA A.S., CZECHY	Levetiracetamum	Pterocyn



Podmiot odpowiedzialny	Nazwa międzynarodowa	Nazwa produktu leczniczego
SYMPHAR SP. Z O.O., POLSKA	Levetiracetamum	Symetra
TARCHOMIŃSKIE ZAKŁADY FARM. POLFA S.A., POLSKA	Levetiracetamum	Polkepral
TEVA PHARMA B.V., HOLANDIA	Levetiracetamum	Levetiracetam Teva
TEVA PHARMACEUTICALS POLSKA SP. Z O. O., POLSKA	Carbamazepinum	Finlepsin
		Finlepsin 200 Retard
		Finlepsin 400 Retard
		Finlepsin 400 Retard
UCB PHARMA S.A., FRANCJA	Levetiracetamum	Keppra
WARSZAWSKIE ZAKŁ. FARM. POLFA S.A., POLSKA	Levetiracetamum	Etibral
ZAKŁADY FARMACEUTYCZNE POLPHARMA S.A., POLSKA	Carbamazepinum	Amizepin
		Amizepin PPH
ZENTIVA K.S., CZECHY	Levetiracetamum	Normeg

## 2. Problem decyzyjny

### 2.1. Przedmiot i historia wniosku

Wniosek o objęcie refundacją produktu leczniczego Oxepilax (oxcarbazepinum), tabletki, 600 mg, 50 szt., EAN 5909991057497 oraz Oxepilax (oxcarbazepinum), tabletki, 300 mg, 50 szt., EAN 5909991057480, stosowanych we wskazaniu padaczka (monoterapia i leczenie skojarzone I rzutu napadów padaczkowych częściowych z towarzyszącymi lub nie wtórnice uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi u dorosłych i dzieci w wieku 6 lat i starszych), został przekazany do AOTMiT dnia 28.05.2015 r. pismem znak PLR.4600.1276.2015.MR, w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, stanowiska Rady Przejrzystości, rekomendacji Prezesa Agencji. Podstawą prawną był art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015, poz. 345).

Jako uzasadnienie wniosku przekazano m.in. komplet analiz farmakoekonomicznych:

Zal. 1. [REDAKTOWANE] Oxepilax (okskarbazepina, tabletki) stosowany w monoterapii lub leczeniu skojarzonym I rzutu napadów padaczkowych częściowych z towarzyszącymi lub nie wtórnice uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi u dorosłych i dzieci w wieku 6 lat i starszych. Analiza problemu decyzyjnego. [REDAKTOWANE]

Zal. 2. [REDAKTOWANE] Okskarbazepina (Oxepilax) w leczeniu napadów padaczkowych częściowych z towarzyszącymi lub nie - wtórnice uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi u dorosłych i dzieci w wieku 6 lat i starszych. Analiza kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań. [REDAKTOWANE]

Zal. 3. [REDAKTOWANE] Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Oxepilax w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym I rzutu napadów padaczkowych częściowych z towarzyszącymi lub nie wtórnice uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi, w warunkach polskich. Analiza ekonomiczna. Centrum HTA Sp. z o.o., Sp. k. Kraków, maj 2015.

[REDAKTOWANE] Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i świadczeniobiorców decyzji o współfinansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu Oxepilax w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym I rzutu napadów padaczkowych częściowych z towarzyszącymi lub nie wtórnice uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi, w warunkach polskich. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Stosowanie produktu leczniczego Oxepilax w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym I rzutu napadów padaczkowych częściowych z towarzyszącymi lub nie wtórnice uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi. Analiza racjonalizacyjna. [REDAKTOWANE]

Pismem z dnia 29.06. 2015 r., znak AOTMiT-OT-4350-17/KD\_TG\_AGi/2015, Agencja przekazała Ministerstwu Zdrowia informację o niezgodności przedłożonych wraz z wnioskiem analiz względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. 2012 nr 69 poz. 388). Pismem z dnia 30.06.2015 r., znak PLR.4600.1276(1).2015.MR, Ministerstwo Zdrowia zwróciło się do podmiotu odpowiedzialnego, firmy Adamed Sp. z o. o., z prośbą o uzupełnienie stwierdzonych niezgodności. Pismem z dnia 15.07.2015 r., znak PLR.4600.1276.2015.2.MR, Ministerstwo Zdrowia przekazało odpowiedź wnioskodawcy, w którym odniósł się on do uwag Agencji.

**Tabela 1. Zestawienie zgodności analiz wnioskodawcy z wymaganiami minimalnymi**

Niespełnione wymaganie z rozporządzenia o wymaganiach minimalnych	Czy uzupełniono (TAK/NIE)
<b>W ramach analiza klinicznej</b>	
1. Analiza kliniczna nie zawiera współczynnika zapadalności stanu klinicznego wskazanego we wniosku, odnoszącego się do polskiej populacji ( <b>§ 4. ust.1 pkt 1 Rozporządzenia</b> ).	TAK
2. Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera wskazania wszystkich badań spełniających kryteria włączenia. W wyniku przeprowadzonego w Agencji wyszukiwania własnego zidentyfikowano następujące badania, które spełniają kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wnioskodawcy ( <b>§ 4. ust.3 pkt 2 Rozporządzenia</b> ) [lista badań w piśmie]	TAK
3. Opis metodyki badania zawarty w tabelarycznej charakterystyce każdego z badań włączonych do przeglądu, nie uwzględnia wskazania, czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce	TAK

umożliwiającą: a) wykazanie wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną, b) wykazanie równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej, c) wykazanie, że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej. Autorzy raportu podali informację, iż włączone do przeglądu badania RCT (pozycje w bibliografii w analizie klinicznej wnioskodawcy: [1]-[4], [5]-[6], [7], [8], [25], [26] oraz [27]) są typu <i>non-inferiority</i> , tymczasem np. badanie Coppola 2007 [8] jest badaniem typu <i>equivalence</i> . (§ 4. ust. 3 pkt 5 lit. a Rozporządzenia).	
4. Opis metodyki badania, zawarty w tabelarycznej charakterystyce każdego z badań włączonych do przeglądu, nie uwzględnia wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu. Autorzy raportu zestawili w tabeli jedynie najważniejsze wg nich punkty końcowe (np. w badaniu Donati 2006 pominięto częstotliwość napadów) (§ 4. ust. 3 pkt 5 lit. f Rozporządzenia).	TAK
<b>W ramach analizy ekonomicznej</b>	
1. Wnioskodawca w ramach analizy podstawowej, dla porównania z karbamazepiną, przedstawił zarówno analizę minimalizacji kosztów, jak i analizę kosztów-użyteczności. Na podstawie opisu techniki analitycznej wnioskodawcy wydaje się, że analizę minimalizacji kosztów wnioskodawca traktuje jako podstawową, a analizę kosztów-użyteczności jako uzupełniającą, jednak nie zostało to wskazane w sposób jednoznaczny. W ramach analizy podstawowej oczekiwane jest przedstawienie jednego, najbardziej prawdopodobnego zdaniem wnioskodawcy scenariusza. Analizę uzupełniającą należy w tym wypadku przenieść do analizy wrażliwości. W związku z opisanym wyżej brakiem możliwości jednoznacznej identyfikacji analizy podstawowej dla porównania z karbamazepiną zachodzą okoliczności opisane w § 5. ust.1 pkt 1 Rozporządzenia, tj. analiza ekonomiczna wnioskodawcy nie zawiera analizy podstawowej dla tego porównania, a jedynie kilka scenariuszy traktowanych jako równorzędne.	NIE (wnioskodawca podtrzymał swoje stanowisko)

Wg informacji podanej w analizie wnioskodawcy równoległe został złożony wniosek o refundację preparatu Oxepilax we wskazaniu "padaczka oporna na leczenie".

W złożonym wniosku, podmiot odpowiedzialny nie wskazał argumentów za objęciem refundacją Oxepilaxu.

## 2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Okskarbazepina była raz przedmiotem oceny Agencji, ocena dotyczyła zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających m. in. oxcarbazepinum we wskazaniu: lekooporne odogniskowe napady padaczkowe - do 6 roku życia) tj. w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Opinia Rady Przejrzystości nr 313/2013 z dnia 18 listopada 2013 r. w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje ethosuximidum, gabapentinum, lamotryginum, levetiracetamum, oxcarbazepinum (wskazanie: lekooporne odogniskowe napady padaczkowe - do 6 roku życia), phenobarbitalum, tiagabinum, topiramatum, carbamazepinum, clonazepamum, diazepamum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Rada Przejrzystości uznała za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancje czynną okskarbazepina w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Uzasadnienie:

Powyższe leki są stosowane w leczeniu różnych rodzajów napadów padaczkowych u dzieci jak również w terapii i profilaktyce napadów drgawkowych wywołanych u dorosłych jak i dzieci pierwotnymi i wtórnymi guzami mózgu.

Prezes Agencji przychylił się do Stanowiska Rady Przejrzystości.

## 2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Przedmiotem oceny Agencji były już inne technologie stosowane w danym wskazaniu, które mogą stanowić alternatywę wobec wnioskowanej technologii. Opisano je w poniższej tabeli.

Tabela 2. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące świadczeń alternatywnych

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
<b>Karbamazepina</b>			

## Padaczka

Wybrane leki stosowane w padaczce m. in.: carbamazepinum - stan po epizodzie padaczkowym indukowanym przerzutami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego; zapobieganie napadom padaczkowym w bezobjawowych przerzutach do kory ruchowej mózgu	Opinia Rady Przejrzystości nr 313/2013 z dnia 18 listopada 2013 r.	<p><u>Zalecenie:</u> Rada Przejrzystości uważa za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancje czynne: etosuksymid, gabapentyna, lamotrygina, okskarbazepina, tiagabina, topiramata, lewetyracetam, karbamazepina, fenobarbital, klonazepam, diazepam w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Powyższe leki są stosowane w leczeniu różnych rodzajów napadów padaczkowych u dzieci jak również w terapii i profilaktyce napadów drgawkowych wywołanych u dorosłych jak i dzieci pierwotnymi i wtórnymi guzami mózgu.</p>	Brak
<b>Lewetyracetam</b>			
Levetiracetam Teva (levetiracetamum); tabl. powł.: 250 mg; 100 szt.; kod EAN 5909990879106; tabl. powł.: 250 mg; 50 szt.; kod EAN 5909990879076; tabl. powł.: 500 mg; 100 szt.; kod EAN 5909990879199; tabl. powł.: 500 mg; 50 szt.; kod EAN 5909990879168; tabl. powł.: 750 mg; 50 szt.; kod EAN 5909990879250; tabl. powł.: 750 mg; 100 szt.; kod EAN 5909990879281; tabl. powł.: 1000 mg; 100 szt.; kod EAN 5909990879373; tabl. powł.: 1000 mg; 50 szt.; kod EAN 5909990879342 we wskazaniu: monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką.	Stanowiska Rady Przejrzystości nr 117-124/2012 z dnia 12 listopada 2012 r.  Rekomendacje nr 108-115/2012 z dnia 12 listopada 2012 r.	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne finansowanie ze środków publicznych leku Levetiracetam Teva (levetiracetam)(EAN 5909990879106) we wskazaniu „Monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką”.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Brak jest danych wskazujących na istnienie ważnych klinicznie grup pacjentów, u których lek ten byłby szczególnie skuteczny lub byłby jedynym możliwym do stosowania. Jednocześnie koszty leczenia lewetiracetamem są wyższe od terapii obecnie stosowanych przy porównywalnych wynikach.</p>	<p><u>Zalecenie:</u> Prezes Agencji nie rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Levetiracetam Teva (levetiracetamum) we wskazaniu: monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości Prezes, uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Levetiracetam Teva (levetiracetam) we wskazaniu „monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką”. Wyniki przeprowadzonych analiz wskazują, że lewetiracetam wykazuje skuteczność porównywalną z aktualnie refundowanymi komparatorami. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic również w przypadku oceny jakości życia pomiędzy grupami pacjentów przyjmującymi lewetiracetam i komparatory oraz w ogólnej ocenie zdrowia. Brak jest danych wskazujących na istnienie ważnych klinicznie grup pacjentów, u których lek ten byłby szczególnie skuteczny lub byłby jedynym możliwym do stosowania. Jednocześnie koszty leczenia lewetiracetamem są wyższe od terapii obecnie stosowanych.</p>
Vetira we wskazaniu: monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 183/2013 z dnia 9 września 2013 r.  Rekomendacja nr 115/2013 z dnia 9 września 2013 r.	<p><u>Zalecenie:</u> Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leku Vetira (levetiracetam) we wskazaniu monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką, pod warunkiem obniżenia ceny leku. Lek powinien być dostępny na receptę, w ramach grupy limitowej leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego – levetiracetam - płynne postacie farmaceutyczne.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Obecnie levetiracetam w tabletkach znajduje się na liście leków refundowanych we wskazaniach padaczka, padaczka lekooporna. Brak refundacji postaci w płynie poważnie ogranicza możliwość</p>	<p><u>Zalecenie:</u> Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Vetira, levetiracetam, roztwór doustny, 100 mg/ml jedna bute ka po 300 ml+strzykawką o poj. 10 ml, EAN 5909990935901, we wskazaniu: monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne objęcie refundacją leku Vetira (levetiracetam) we wskazaniu monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką. W ślad za sugestią</p>

## Padaczka

		stosowania leku u osób, które nie są w stanie przyjmować tabletek. Koszty leczenia lewetiracetamem są kilkakrotnie wyższe od terapii obecnie stosowanych w przedmiotowym wskazaniu, przy podobnej skuteczności klinicznej, dlatego zdaniem Rady Przejrzystości, cena leku Vetira powinna ulec znacznemu obniżeniu.	Rady Przejrzystości, Prezes wskazuje na konieczność obniżenia ceny leku. Wnioskowany produkt leczniczy w postaci tabletek jest obecnie finansowany ze środków publicznych w ramach „Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych” we wskazaniach: padaczka, padaczka lekooporna. Brak finansowania ze środków publicznych postaci płynnej lewetiracetamu ogranicza możliwość stosowania leku u osób z utrudnionym przyjmowaniem stałych doustnych postaci farmaceutycznych leku we wnioskowanym wskazaniu. Z uwagi na kilkakrotnie wyższe koszty leczenia lewetiracetamem w porównaniu z technologiami stosowanymi obecnie we wnioskowanym wskazaniu, a przy porównywalnej skuteczności klinicznej wnioskowanej technologii, cena leku Vetira powinna ulec znacznemu obniżeniu.
Levetiracetam GSK (levetiracetam); tabletki powlekane; 250 mg; 50 tab.; kod EAN 5909990945139 ; tabletki powlekane; 500 mg; 50 tab.; kod EAN 5909990945221 ; tabletki powlekane; 750 mg; 50 tab.; kod EAN 5909990945306; tabletki powlekane; 1000 mg; 50 tab.; kod EAN 5909990945405 we wskazaniu: leczenie padaczki w I rzucie	Stanowiska Rady Przejrzystości nr 7-10/2013 z dnia 21 stycznia 2013 r.  Rekomendacja nr 7/2013 z dnia 21 stycznia 2013 r.	<u>Zalecenie:</u> Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne finansowanie ze środków publicznych leku Levetiracetam Teva (lewetiracetam) [wszystkie kody EAN) we wskazaniu „Monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką”. <u>Uzasadnienie:</u> Brak jest danych wskazujących na istnienie ważnych klinicznie grup pacjentów, u których lek ten byłby szczególnie skuteczny lub byłby jedynym możliwym do stosowania. Jednocześnie koszty leczenia lewetiracetamem są wyższe od terapii obecnie stosowanych przy porównywalnych wynikach.	<u>Zalecenie:</u> Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Levetiracetam GSK (levetiracetam) we wskazaniu: leczenie padaczki w I rzucie. <u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Levetiracetam GSK we wskazaniu: leczenie padaczki w I rzucie. Na podstawie analizy dostępnych publikacji należy wnioskować, że skuteczność terapii lewetiracetamem oraz jakość życia pacjentów są porównywalne z terapią karbamazepiną. W obydwu grupach zaobserwowano istotne statystycznie zmniejszenie nasilenia depresji oraz istotną statystycznie redukcję nasilenia napadów padaczkowych, a także istotny statystycznie spadek nasilenia lęku po 4-6 tygodniach leczenia. Obliczenia przeprowadzone na potrzeby oceny wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy lewetiracetamem a karbamazepiną w odniesieniu do wpływu na jakość życia związaną ze zdrowiem. Natomiast koszty leczenia lewetiracetamem są wyższe niż koszty leczenia obecnie stosowanymi lekami refundowanymi we wskazaniu: leczenie padaczki w I rzucie.

## 2.4. Problem zdrowotny

Wnioskowane wskazanie: padaczka (monoterapia i leczenie skojarzone I rzutu napadów padaczkowych częściowych z towarzyszącymi lub nie wtórnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi u dorosłych i dzieci w wieku 6 lat i starszych

## Definicja jednostki stanu klinicznego i obraz kliniczny

**Padaczka**

Przewlekłe zaburzenie mózgowe o różnej etiologii charakteryzujące się nawracającymi napadami wywołanymi nadmiernym wyładowaniem komórek nerwowych mózgu z różnymi klinicznymi i laboratoryjnymi objawami. Termin używany w odniesieniu do osób, u których wystąpiły dwa lub więcej napady padaczkowe. Należy pamiętać, że padaczka nie jest jednostką chorobową, lecz zespołem objawów somatycznych, wegetatywnych i psychicznych, który może występować na podłożu różnych zmian morfologicznych i metabolicznych w mózgu.

**Napad częściowy** – napad, w którym początkowe objawy kliniczne wskazują na aktywację tylko części półkuli mózgowej.

**Napad uogólniony** – napad, którego pierwsze objawy kliniczne wskazują na aktywację obu półkul mózgu.

[Szczudlik 2011]

**Napad częściowy wtórnie uogólniony** - Wyładowania ograniczone początkowo do okolicy ogniska padaczkowego mogą się rozprzestrzeniać na całą korę mózgową powodując utratę przytomności i drgawki uogólnione.

**Napady toniczno-kloniczne** rozpoczynają się nagłą utratą przytomności i tonicznym wyprężeniem tułowia oraz kończyn (faza toniczna). W fazie tonicznej występuje głośny krzyk i sinica (skurcz mięśni krtani międzyżebrowych i przepony), przegryzienie języka (skurcz mięśni żwaczy) lub bezwiedne oddanie moczu (skurcz mięśni pęcherza moczowego), następuje przyśpieszenie czynności serca wzrost ciśnienia tętniczego i rozszerzenie źrenic. Po upływie 10-20s dochodzi do synchronicznych skurczów mięśni (faza drgawek klonicznych), trwających kilka minut. W okresie ponapadowym choroby nie wybudzają się przez krótki czas następnie po odzyskaniu przytomności są senni i splątani często zapadają w sen, z którego budzą się z uczuciem rozbicia bólem mięśni lub bólem głowy.

[Szczeklik 2013]

## Epidemiologia

Rozpowszechnienie padaczki w populacji ogólnej szacuje się w granicach 0,4-0,8%. Wskaźnik chorobowości w krajach rozwijających się jest wyższy i wynosi 6-10/1000 ludności (0,6-1%). Dzieci stanowią grupę o szczególnie wysokim ryzyku wystąpienia padaczki.

W badaniach prowadzonych w Newcastle u dzieci poniżej 5. roku życia jeden lub więcej napadów obserwowano u 7,2% z nich.

Ogółem przyjmuje się, że w krajach uprzemysłowionych roczny współczynnik zapadalności szacowany łącznie dla pierwszych w życiu napadów oraz napadów powtórnych waha się od 26 do 70 / 100 000 ludności.

Napady częściowe złożone są najczęstszym typem napadów w nowo zdiagnozowanych padaczkach. Napady częściowe występują częściej w grupie osób dorosłych (70%) niż dzieci (40%). U dorosłych napady częściowe złożone stwierdza się u ok. 60%, napady częściowe proste u ok. 15%, a napady częściowe wtórnie uogólnione u 25% chorych. Padaczka objawowa u dzieci występuje w 13%, u dorosłych w ok. 50% przypadków. Najczęstszą przyczyną padaczki u osób dorosłych są choroby naczyniowe mózgu, stwierdza się je u ok. 60% chorych, na drugim miejscu są zaburzenia metaboliczne i toksyczne – 15%, następnie guzy mózgu – 10%, urazy głowy – 5%, choroby zwyrodnieniowe OUN – 5%.

Dane dotyczące rozpowszechnienia padaczki wśród dzieci są porównywalne z populacją osób dorosłych – wskaźnik rozpowszechnienia padaczki ocenia się na ok. 0,5%.

[Szczudlik 2011]

## Etiologia i patogeneza

Termin padaczka obejmuje wiele zespołów i jednostek chorobowych o bardzo złożonym patomechanizmie. Pod względem czynników etiologicznych padaczki tradycyjnie dzielone były na idiopatyczne, objawowe i skrytopochodne. Te kategorie odnosiły się do zespołów manifestujących się zarówno napadami uogólnionymi, jak i częściowymi lub w sposób mieszany. Termin „idiopatyczne” używany był niemal wymiennie z „uwarunkowane genetycznie” i odnosił się do zespołów padaczkowych, w których nie stwierdzało się innych objawów neurologicznych oraz które nie wiązały się ze stwierdzanymi zmianami neuropatologicznymi.

Wykazywano często rodzinne występowanie i w wielu przypadkach ustalono defekt genetyczny. Drugą zasadniczą grupę stanowiły zespoły padaczkowe „objawowe”, powstające na skutek zadziałania przyczyn zewnętrznych w interakcji z wewnętrzną predyspozycją na tle uwarunkowań genetycznych. Te zespoły chorobowe wiązały się ze znanymi, nabytymi czynnikami uszkodzającymi struktury ośrodkowego układu nerwowego (OUN), co mogło wywoływać zaburzenia innych funkcji neurologicznych. W tej grupie mieściły się jeszcze zespoły padaczkowe, w których pomimo zastosowania dostępnych metod diagnostycznych, nie udawało się ustalić bezpośredniego czynnika etiologicznego, jednak tło objawowe było wysoce prawdopodobne. Te zespoły określało się jako „kryptogenne” czy „skrytopochodne”.

Ten ogólny podział stał się jednak dość anachroniczny, biorąc pod uwagę postęp naukowy, szczególnie w zakresie badań genetycznych. Specjalna Komisja ds. Klasyfikacji i Terminologii Międzynarodowej Ligi Przeciwpadaczkowej zaproponowała nowy podział etiologiczny obejmujący trzy kategorie: genetyczne, strukturalne/metaboliczne oraz przyczyny nieznanne. Te kategorie odnoszą się do zespołów manifestujących się zarówno napadami uogólnionymi, jak i częściowymi lub w sposób mieszany. Termin „uwarunkowane genetycznie” określa zespoły padaczkowe, w których istnieje udowodniony defekt genetyczny, a padaczka jest osiowym objawem chorobowym. W tej kategorii mieszczą się również przypadki, w których obserwuje

się wyraźne tło rodzinne występowania padaczki, nawet gdy nie wykonano odpowiednich badań molekularnych potwierdzających specyficzną mutację.

Druga zasadnicza grupa to zespoły padaczkowe o uwarunkowaniu strukturalnym/metabolicznym. Jest to bardzo duża grupa schorzeń, w których napady padaczkowe są wynikiem zadziałania przyczyn zewnętrznych w interakcji z wewnętrzną predyspozycją na tle uwarunkowań genetycznych. Te zespoły chorobowe związane są ze znanymi, nabytymi czynnikami uszkodzającymi struktury OUN, co może wywoływać zaburzenia innych funkcji neurologicznych. W tej grupie mieszczą się także zespoły chorobowe, które mogą być uwarunkowane genetycznie (np. stwardnienie guzowate), gdzie padaczka jest objawem chorobowym towarzyszącym bardziej złożonym zaburzeniom, często o charakterze układowym, w odniesieniu do innych tkanek i narządów.

Trzecia kategoria etiologiczna – „nieznane”, obejmuje szereg zespołów, w których mimo zastosowania dostępnych metod diagnostycznych nie udaje się ustalić bezpośredniego czynnika etiologicznego, a nie ma przesłanek o genetycznym uwarunkowaniu. Należy zaznaczyć, że starsza terminologia klasyfikacji etiologicznej jest głęboko zakorzeniona w aktualnym piśmiennictwie naukowym i potrzebujemy dużo czasu, zanim zostanie całkowicie zastąpiona przez nową terminologię.

Badania epidemiologiczne przeprowadzone na populacji pacjentów w wieku od 0 do 80 lat z nowo rozpoznaną padaczką wykazały, że przypadki objawowe o ustalonej etiologii stanowiły tylko 34%. Oczywiście, wprowadzenie nowoczesnych technik diagnostycznych sprawiło, że odsetek przypadków o ustalonej etiologii stale się zwiększa. Czynniki etiologiczne i ich procentowy udział zmieniają się w poszczególnych grupach wiekowych.

[Szczudlik 2011]

## Klasyfikacja

Klasyfikacja napadów padaczkowych wg Międzynarodowej Ligi Przeciwpadaczkowej z roku 1981

### I. Napady częściowe (ogniskowe)

#### A. Napady częściowe proste (świadomość zachowana)

1. z objawami ruchowymi
2. z objawami czuciowymi
3. z objawami psychicznymi
4. z objawami wegetatywnymi

#### B. Napady częściowe złożone (zaburzenia świadomości)

1. początkowo częściowe proste z dołączającymi się później zaburzeniami świadomości
2. z zaburzeniami świadomości od początku napadu
3. z automatyzmami

#### C. Napady częściowe wtórnie uogólnione

### II. Napady uogólnione (drgawkowe i niedrgawkowe)

#### A. napady nieświadomości

- a. typowe
- b. nietypowe

#### B. napady miokloniczne

#### C. napady kloniczne

#### D. napady toniczne

#### E. napady toniczno-kloniczne

#### F. napady atoniczne astatyczne

### III. Niesklasyfikowane napady padaczkowe

[Szczeklik 2013]

## Leczenie i cele leczenia

Celem leczenia przeciwpadaczkowego jest wyeliminowanie napadów i umożliwienie pacjentowi prowadzenia w miarę możliwości normalnego trybu życia. Podstawa skutecznego leczenia to ustalenie właściwego rozpoznania. Przyjmuje się, że u ponad połowy pacjentów, którzy zgłaszają się z podejrzeniem padaczki lub z nowo diagnozowaną padaczką, rozpoznanie jest błędne. Różnicowanie w tych przypadkach dotyczy najczęściej omdleń. Ponadto u ok. 15-20 % pacjentów z przewlekłą padaczką diagnoza jest również błędna, gdyż zwykle są to napady rzekomopadaczkowe. Z chwilą rozpoznania padaczki należy podjąć decyzję dotyczącą leczenia przeciwpadaczkowego.

[Szczudlik 2011]

#### Strategie postępowania farmakoterapeutycznego:

##### *Monoterapia*

Monoterapia to od ok. 30 lat powszechnie przyjęty sposób rozpoczynania leczenia przeciwpadaczkowego u chorych na padaczkę. Prowadzi ona zwykle do ograniczenia potencjalnych zagrożeń, takich jak toksyczność, teratogenność, interakcje między lekami, jest generalnie tańsza i łatwiejsza do stosowania dla pacjenta niż politerapia. Szczególną rolę odgrywa w grupach pacjentów zwiększonego ryzyka, jak małe dzieci, kobiety w ciąży i osoby starsze.

Ogółem monoterapia jest skuteczna u 50-70% pacjentów z nowo zdiagnozowaną padaczką. U pozostałych pacjentów napady występują nadal bądź też pojawiają się trudne do zaakceptowania działania niepożądane. Brak dobrego efektu zależy od rodzaju napadu, etiologii padaczki i zastosowanego LPP. Gdy początkowa monoterapia okaże się nieskuteczna, lekarz może zwiększyć dawkę stosowanego leku, zastąpić dany lek innym, a więc zastosować monoterapię alternatywną, lub dodać drugi lek, czyli zastosować politerapię. Najczęstsze i najprostsze postępowanie, czyli zwiększenie dawki stosowanego leku do maksymalnie tolerowanej, jest jednak obciążone ryzykiem wystąpienia objawów toksycznych. Opinie ekspertów dotyczące dalszego postępowania, a więc wprowadzenia innego leku lub dodania kolejnego, są podzielone. Trudno też określić, jak wiele monoterapii warto wypróbować u konkretnego pacjenta. W badaniach Mohanraja i Brodiego (2006) spośród 780 dorosłych pacjentów u większości kontrolę napadów uzyskano po podaniu pierwszej monoterapii (50,4%), po podaniu drugiej monoterapii u 10,7%, a po podaniu trzeciej odsetek zwiększył się tylko o 2,7%. Brak ustąpienia napadów po podaniu pierwszego i drugiego leku przeciwpadaczkowego może sugerować lekooporność i stanowi istotny czynnik rokowniczy [Brodie 2005].

W badaniach porównawczych, obejmujących jednak małą liczbę pacjentów (157), zarówno alternatywna monoterapia, jak i terapia dodana okazały się podobnie skuteczne. Nie ma niestety dużych porównawczych badań z randomizacją, które pozwoliłyby na opracowanie właściwej strategii postępowania.

W praktyce monoterapię alternatywną warto zastosować, gdy:

- pierwszy lek jest źle tolerowany,
- istnieje duże ryzyko interakcji przy dodaniu innego leku,
- planowana jest ciąża.

Dodanie drugiego leku należy rozważyć, kiedy:

- kontrola napadów jest dobra, ale niecałkowita, pierwszy lek jest dobrze tolerowany,
- nie ma ryzyka interakcji z innym lekiem,
- istnieje ryzyko nasilenia napadów i ich konsekwencji podczas wycofywania leku (np. stan padaczkowy w wywiadzie).

##### *Politerapia*

W przypadku części osób, u których pierwsza lub druga monoterapia zmniejsza częstość napadów, ale ich nie eliminuje, zaleca się zastosowanie politerapii. Uważa się, że politerapia obciążona jest zwiększonym ryzykiem pojawienia się działań niepożądanych, ale może oferować nieco większą skuteczność niż monoterapia. Pojawienie się nowych LPP znacząco zwiększyło możliwości różnych połączeń leków o odmiennych mechanizmach działania. Założeniem racjonalnej politerapii jest wykorzystanie potencjalnych możliwości połączenia leków, aby uzyskać wzmocnienie efektu przeciwpadaczkowego nawet przy zastosowaniu mniejszych dawek i przy minimalizacji działań niepożądanych.

Zastosowanie tej zasady w praktyce klinicznej i wybór właściwych leków opierają się na znajomości farmakokinetycznych i farmakodynamicznych właściwości LPP. Preferowane są leki o unikatowym mechanizmie działania lub wielu mechanizmach działania oraz te o najkorzystniejszym profilu farmakokinetycznym i najmniejszym potencjale interakcji lekowych. Jak wynika z badań wielośrodkowych w Polsce w 2006 r. odsetek pacjentów leczonych jednym lekiem wynosił 47,8%, a politerapią 52,2%. W monoterapii najczęściej stosowano KAR i KW, które stanowiły 52% wszystkich LPP.

Najczęściej zapisywanymi nowymi LPP były wówczas LTG i OKS. Do najczęściej wykorzystywanych LPP



w połączeniu z innymi należały KW, a następnie KAR, LTG i TPM.

### Padaczka nowo zdiagnozowana

Wobec niestwierdzenia przewagi nowych LPP nad lekami konwencjonalnymi, autorzy brytyjscy (wytyczne NICE 2004) uznali, że leczenie padaczki należy rozpocząć od leku konwencjonalnego, a więc najczęściej KAR lub KW. Nowe LPP (LTG, OKS, GBP, TPM) zaleca się dopiero, gdy:

- dotychczasowe leki nie są skuteczne,
- istnieją przeciwwskazania do stosowania leku konwencjonalnego,
- stosowany lek powoduje interakcje z innymi lekami (możliwość interakcji z lekami antykoncepcyjnymi),
- lek konwencjonalny jest źle tolerowany,
- pacjentka jest w wieku rozrodczym (ewentualny efekt teratogenny).

Jest to więc podejście bardziej restrykcyjne niż amerykańskie (wytyczne AAN 2004), które poza lekami konwencjonalnymi dopuszcza rozpoczęcie leczenia padaczki częściowej LTG, GBP, OKS lub TPM. Międzynarodowa Liga Przeciwpadaczkowa (ILAE) zaleca stosowanie KAR i PHT w monoterapii i uważa OKS, GBP, LTG, PB, TPM i VGB za prawdopodobnie skuteczne.

W przypadku nowo zdiagnozowanej padaczki uogólnionej jedynie amerykańskie wytyczne [AAN 2004] dopuszczają stosowanie LTG w napadach nieświadomości jako leku I (poziom B) wyboru poza ESM i KW.

[Szczudlik 2011]

### Rokowanie

Wyniki ostatnich badań klinicznych wskazują, że rokowanie w leczeniu padaczki jest lepsze, niż dotychczas przypuszczano. U ok. 70% osób z rozpoznaniem padaczki nie stwierdza się napadów po upływie 5 lat od wdrożenia leczenia, a tylko u ok. 20% chorych, którzy nie mieli napadów przez 2-5 lat, następuje nawrót choroby. Z drugiej jednak strony badania w poradniach neurologicznych wykazały, że tylko 30-40% chorych niema napadów przez ponad 3 lata.

Wymienione wcześniej kategorie etiologiczne wykazują korelację z rozpoznaniem poszczególnych objawów padaczkowych oraz z długoterminowym rokowaniem. Zaproponowano 4 główne kategorie rokownicze: 1) padaczki łagodne (20-30%), np. łagodna padaczka miokloniczna niemowląt, łagodna padaczka rolandyczna, w której po kilku latach występuje remisja i leczenie często nie jest konieczne, 2) padaczki farmakowrażliwe (30%), np. większość zespołów z napadami nieświadomości, gdzie uzyskuje się łatwą kontrolę napadów po zastosowaniu leczenia i często dochodzi do spontanicznej remisji po kilku latach, padaczka z uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi po przebudzeniu, 3) padaczki farmakozależne (20%), np. młodzieńcza padaczka miokloniczna oraz padaczki częściowe skrytopochodne i objawowe, gdzie pod wpływem leczenia uzyskuje się kontrolę napadów, ale spontaniczna remisja jest mało prawdopodobna, 4) padaczki lekooporne (13–17%) cechujące się złym rokowaniem, czyli większość zespołów o etiologii skrytopochodnej lub objawowej, często wiążące się z objawami deficytu neurologicznego, takie jak np. zespół Lennoxa-Gastauta, zespół Westa, postępujące padaczki miokloniczne, padaczka Kożewnikowa i padaczka płata skroniowego na tle stwardnienia hipokampa.

[Szczudlik 2011]

## 2.5. Wnioskowana technologia medyczna

### 2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 3. Charakterystyka wnioskowanych produktów leczniczych

<b>Nazwa(y), postać farmaceutyczna, droga podania, rodzaj i wielkość opakowania, EAN13</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Oxepilax (oxcarbazepinum), tabletki, 600 mg, 50 szt., EAN 5909991057497,</li> <li>•Oxepilax (oxcarbazepinum), tabletki, 300 mg, 50 szt., EAN 5909991057480,</li> </ul>
<b>Substancja czynna</b>	okskarbazepina
<b>Droga podania</b>	Doustna
<b>Mechanizm działania</b>	Działanie farmakologiczne produktu leczniczego Oxepilax (okskarbazepiny) wywierane jest głównie przez metabolit (MHD). Uważa się, że mechanizm działania okskarbazepiny i MHD oparty jest głównie na blokadzie wrażliwych na napięcie kanałów sodowych, co prowadzi do stabilizacji nadmiernie pobudzonych błon komórek nerwowych, zahamowania powtarzających się wyładowań neuronalnych oraz zmniejszenia rozprzestrzeniania się impulsów synaptycznych. Ponadto, wzmożone przewodnictwo potasu oraz modulacja aktywowanych przez wysokie napięcie kanałów wapniowych może także przyczynić się do przeciwdrgawkowego działania leku. Nie odnotowano żadnych istotnych interakcji z neuroprzebiegami w mózgu lub fragmentami modulatorowymi receptorów. Okskarbazepina i jej aktywny metabolit (MHD) mają

	silne i skuteczne działanie przeciwdrgawkowe u zwierząt. Związki te zapobiegały uogólnionym napadom toniczno-klonicznym i w mniejszym stopniu, napadom klonicznym u gryzoni, oraz eliminowały lub zmniejszały częstotliwość chronicznych napadów częściowych u makaków z implantami z glinu. Nie obserwowano osłabienia działania przeciwdrgawkowego w leczeniu napadów padaczkowych toniczno-klonicznych w przypadku codziennego podawania okskarbazepiny lub MHD myszom i szczirom odpowiednio przez 5 dni lub 4 tygodnie.
--	--

## 2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 4. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Procedura rejestracyjna</b>	niecentralna
<b>1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu</b> <b>2. Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu</b>	1.26.03.2013 r. 2.26.03.2013 r.
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	padaczka (monoterapia i leczenie skojarzone) rzutu napadów padaczkowych częściowych z towarzyszącymi lub nie wótnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi u dorosłych i dzieci w wieku 6 lat i starszych)
<b>Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu</b>	<p><b>Dorośli</b></p> <p><i>Monoterapia</i></p> <p>Leczenie należy rozpocząć od dawki 600 mg okskarbazepiny na dobę (8 do 10 mg/kg/dobę) w dwóch podzielonych dawkach. Jeśli istnieją wskazania kliniczne, dawkę można zwiększać w odstępach około tygodniowych, maksymalnie o 600 mg/dobę, rozpoczynając od dawki początkowej, aż do osiągnięcia pożądanej odpowiedzi klinicznej. Efekty terapeutyczne uzyskuje się po podaniu dawek mieszczących się w zakresie od 600 mg/dobę do 2400 mg/dobę. Kontrolowane badania z zastosowaniem monoterapii u pacjentów nie przyjmujących w czasie badania innych leków przeciwpadaczkowych wykazały, że dawka 1200 mg/dobę była skuteczna; jednak podanie dawki 2400 mg/dobę okazało się skuteczne u pacjentów z padaczką bardziej oporną na leczenie, przechodzących z terapii innymi lekami przeciwpadaczkowymi na monoterapię produktem leczniczym Oxepilax. W warunkach szpitalnych, dawkę zwiększano do 2400 mg/dobę w ciągu 48 godzin.</p> <p><i>Leczenie skojarzone</i></p> <p>Początkowo należy podawać 600 mg okskarbazepiny na dobę (8 do 10 mg/kg/dobę) w dwóch podzielonych dawkach. Jeśli istnieją wskazania kliniczne, dawkę można zwiększać w około tygodniowych odstępach, maksymalnie o 600 mg/dobę, rozpoczynając od dawki początkowej, aż do osiągnięcia pożądanej odpowiedzi klinicznej. Efekty terapeutyczne uzyskuje się po podaniu dawek mieszczących się w zakresie od 600 mg/dobę do 2400 mg/dobę. Dobowe dawki z zakresu 600-2400 mg/dobę również okazały się skuteczne w kontrolowanym badaniu klinicznym z leczeniem skojarzonym, jednak większość pacjentów nie tolerowała dawki 2400 mg/dobę bez zmniejszenia dawek innych leków przeciwpadaczkowych przyjmowanych jednocześnie z produktem leczniczym Oxepilax, głównie z powodu działań niepożądanych na OUN. Dawki dobowe powyżej 2400 mg/dobę nie były przedmiotem systematycznych badań klinicznych.</p> <p><b>Pacjenci w podeszłym wieku</b></p> <p>Zaleca się modyfikację dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku z zaburzeniami czynności nerek.</p> <p><b>Dzieci</b></p> <p>W monoterapii i leczeniu skojarzonym dawka początkowa powinna wynosić 8 do 10 mg/kg/dobę, podane w dwóch podzielonych dawkach. W leczeniu skojarzonym efekty terapeutyczne obserwuje się po średniej dawce podtrzymującej wynoszącej około 30 mg/kg/dobę. Jeśli istnieją wskazania kliniczne, dawkę można zwiększać w odstępach około tygodniowych maksymalnie o 10 mg/kg/dobę zaczynając od dawki początkowej, aż do osiągnięcia dawki maksymalnej 46 mg/kg/dobę, do uzyskania pożądanej odpowiedzi klinicznej. Okskarbazepina jest zalecana do stosowania u dzieci w wieku 6 lat i starszych. Bezpieczeństwo i skuteczność były oceniane w kontrolowanych badaniach klinicznych obejmujących ok. 230 dzieci w wieku poniżej 6 lat (dolna granica wieku 1 miesiąc). Okskarbazepina nie jest zalecana u dzieci w wieku poniżej 6 lat, ponieważ jej bezpieczeństwo i skuteczność w tej grupie pacjentów nie zostały wystarczająco udokumentowane. Wszystkie podane powyżej zalecenia dotyczące dawkowania produktu (u dzieci, dorosłych i pacjentów w podeszłym wieku), dla wszystkich grup wiekowych, zostały określone na podstawie dawek stosowanych w badaniach klinicznych. Jednakże, jeśli to konieczne, można rozważyć zastosowanie mniejszej dawki początkowej.</p>
<b>Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego</b>	Brak

<b>Przeciwwskazania</b>	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
<b>Lek sierocy (TAK/NIE)</b>	NIE

Na stronie FDA odnaleziono informacje na temat dwóch preparatów zawierających okskarbazepinę: Oxcarbazepine i Trileptal. Oxcarbazepine jest wskazany w monoterapii lub terapii wspomagającej napadów częściowych u dorosłych i w monoterapii napadów częściowych u dzieci w wieku  $\geq 4$  lat oraz w terapii wspomagającej u dzieci w wieku  $\geq 4$  lat z epilepsją.

Trileptal jest wskazany w terapii lub terapii wspomagającej napadów częściowych u dorosłych oraz w monoterapii napadów częściowych u dzieci w wieku 4-16 lat oraz w terapii wspomagającej napadów częściowych u dzieci w wieku 2-16 lat.

### 2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 5. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

<b>Cena zbytu netto</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Oxepilax (oxcarbazepinum), tabletki, 600 mg, 50 szt., EAN 5909991057497 – [REDACTED]</li> <li>•Oxepilax (oxcarbazepinum), tabletki, 300 mg, 50 szt., EAN 5909991057480 – [REDACTED]</li> </ul>
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej</b>	Lek, dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym
<b>Poziom odpłatności</b>	Ryczałt
<b>Grupa limitowa</b>	Istniejąca - 160.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - okskarbazepina - stałe postacie farmaceutyczne
<b>Proponowany instrument dzielenia ryzyka</b>	Brak

### 3. Ocena analizy klinicznej

#### 3.1. Alternatywne technologie medyczne

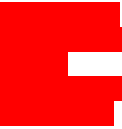
##### 3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

Tabela 6. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu: nowo zdiagnozowana padaczka (napady częściowe lub częściowe wtórnie uogólnione).

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Wielka Brytania	National Institute of Health and Clinical Excellence (NICE), 2015	<p><b>Monoterapia: nowo zdiagnozowana padaczka (napady częściowe lub częściowe wtórnie uogólnione):</b>                      Leki podstawowe: karbamazepina, walproinian sodu*                      Leki nowej generacji: lamotrygina, okskarbazepina*, lewetyracetam*</p> <p><b>Terapia wspomagająca - leczenie napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych:</b>                      Leki podstawowe: karbamazepina, klobazam, walproinian sodu                      Leki nowej generacji: gabapentyna, topiramát, lamotrygina, okskarbazepina, lewetyracetam</p>
Świat	International League Against Epilepsy (ILAE), 2013	<p><b>Monoterapia: nowo zdiagnozowana padaczka (napady częściowe lub częściowe wtórnie uogólnione):</b>                      Leki podstawowe (dorośli): karbamazepina, fenytoina, walproinian sodu, fenobarbital                      Leki nowej generacji (dorośli): zonisamid, lewetyracetam, gabapentyna, lamotrygina, okskarbazepina, topiramát, wigabatryna</p> <p><b>Terapia wspomagająca - leczenie napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych:</b>                      Brak informacji</p>
Polska	Polskie Towarzystwo Epileptologii (PTE), 2011	<p><b>Monoterapia: nowo zdiagnozowana padaczka (napady częściowe lub częściowe wtórnie uogólnione):</b>                      Leki podstawowe: karbamazepina, walproinian                      Leki nowej generacji: lamotrygina, okskarbazepina, lewetyracetam</p> <p><b>Terapia wspomagająca - leczenie napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych:</b>                      Leki podstawowe: karbamazepina, klobazam, walproinian,                      Leki nowej generacji: gabapentyna, lamotrygina, topiramát, okskarbazepina, lewetyracetam</p>
Stany Zjednoczone	American Academy of Neurology (ANN), American Epilepsy Society (AES), 2011	<p><b>Monoterapia: nowo zdiagnozowana padaczka (napady częściowe lub częściowe wtórnie uogólnione):</b>                      Leki podstawowe: karbamazepina, walproinian sodu, fenobarbital lub fenytoinę (w przypadku niezadawalających wyników leczenia)                      Leki nowej generacji: -</p> <p><b>Terapia wspomagająca - leczenie napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych:</b>                      Leki podstawowe: -                      Leki nowej generacji: gabapentyna, lamotrygina, topiramát, tiagabina, okskarbazepina, zonisamid, lewetyracetam</p>

\* Leki zalecane w przypadku nieskuteczności karbamazepiny lub lamotryginy

Tabela 7. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu: padaczka (monoterapia i leczenie skojarzone I rzutu napadów padaczkowych częściowych z towarzyszącymi lub nie wtórnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi u dorosłych i dzieci w wieku 6 lat i starszych) w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
	<p>Obecnie w I rzucie leczenia padaczki refundowana jest karbamazepina, lamotrygina (LTG), lewetyracetam (LEW) i kwas walproinowy .</p> <p>W Polsce większość pacjentów jest nadal leczona lekami konwencjonalnymi. W ciągu ostatnich 12 miesięcy według danych IMS w Polsce wypisano 12 189 939 opakowań leków przeciwpadaczkowych ( lpp)</p> <p>Najczęściej zapisywano kwas walproinowy,(41%) karbamazepinę (22%).</p> <p>Wydaje się, że wśród niezbędnych zmian dotyczących wytycznych dotyczących terapii padaczki w Polsce wymienić należy rozbudowanie pierwszej linii leczenia o leki nowszej generacji.</p>	<p>Okskarbazepina częściowo zastąpi karbamazepinę ze względu na korzystniejszy profil tolerancji. Wykazano, że istnieją szczególne wskazania kliniczne do stosowania OKS.</p> <p>Raport Amerykańskiej Akademii Neurologii oraz brytyjskiego Komitet Narodowego Instytutu do Spraw Doskonalenia Klinicznego wychodzą naprzeciw pytaniu, jaki lek należy włączyć w nowo zdiagnozowanej padaczce.</p> <p>Na podstawie zaledwie jednego badania dotyczącego gabapentyny (GBP) dwóch badań dotyczących topiramatu (TPM), trzech lamotryginy (LTG) i czterech okskarbazepiny (OKS) stwierdzono, że nowe leki przeciwpadaczkowe mają podobną skuteczność do leków konwencjonalnych, lecz są znacznie lepiej tolerowane. Znajduje to potwierdzenie w przeprowadzonych również w Polsce badaniach otwartych o może mniejszej wartości rejestracyjnej, ale na pewno znacznej wartości klinicznej.</p> <p>Potwierdzenie znajduje zastosowanie OCBZ w monoterapii nowozdiagnozowanej padaczki z napadami częściowymi u dzieci, LTG w monoterapii napadów częściowych i uogólnionych oraz TPM w monoterapii padaczek częściowych .</p> <p>Ponadto badania kliniczne dotyczące zamiany leczenia z CBZ na OCBZ wykazały, że u 50% pacjentów leczonych nieskutecznie CBZ stwierdzono poprawę po zamianie leczenia na OCBZ . Dodatkowo korzystny jest fakt, że zamiana CBZ na OCBZ jest też związana normalizacją funkcji tarczycy oraz normalizacją poziomu SHBG (sex hormon binding globulin). Odstawienie CBZ, a podanie, OCBZ prowadzi do wzrostu poziomu nie związanego z białkami testosteronu, a co za tym idzie łączy się z ustąpieniem jatrogennych, wywołanych przez CBZ dysfunkcji seksualnych (zaburzeń</p>	<p>Nie ma w tym wskazaniu</p>	<p>Wszystkie leki przeciwpadaczkowe mają podobną skuteczność. Żaden z leków stosowanych w monoterapii napadów ogniskowych nie okazał się skuteczniejszy, niż pozostałe.</p> <p>Leki różnią się mechanizmami działania, farmakokinetyką, profilem bezpieczeństwa, szybkością dochodzenia do dawek skutecznych, potencjałem do wchodzenia w interakcje i wielu innymi czynnikami, które są brane przy podejmowaniu decyzji na temat leczenia.</p> <p>Decyzja o wyborze leczenia u chorych na padaczkę powinna być zindywidualizowana w oparciu o dokładną analizę współczynnika zysk-ryzyko każdej dostępnej obecnie opcji leczenia. Kluczowym elementem terapii jest czas jej rozpoczęcia i wybór konkretnego leku</p> <p>Mając obecnie do dyspozycji ponad 20 lpp do leczenia padaczki u dorosłych wydaje się, że możliwości dobrania odpowiedniego leku są bardzo duże, ale wybór z tak dużego wachlarza możliwości niekiedy stwarza duże trudności nawet dla specjalistów z zakresu epileptologii. Stąd niezwykle ważne jest ciągłe uzupełnianie i poszerzanie linii leków I rzutu.</p>	<p>Polskie Towarzystwo Epileptologii rekomenduje leki przeciwpadaczkowe I rzutu w terapii napadów ogniskowych u osób dorosłych w tym również OCBZ . Nie można określić, która z tych technologii jest najbardziej rekomendowana. Zależy to od sytuacji klinicznej i indywidualnych cech i potrzeb każdego chorego.</p> <p>W komunikacie Ministra Zdrowia w sprawie refundacji leków przeciwdrgawkowych z 2014 minister wskazuje, że jedynie prowadzenie terapii zgodnie z aktualnymi zaleceniami Polskiego Towarzystwa Epileptologii gwarantuje osiągnięcie optymalizacji leczenia oraz najlepszych możliwych efektów zdrowotnych</p>

		erekcji i zmiany nasienia). Stosowanie OCBZ u dziewcząt z padaczką nie wpływa na wzrost i dojrzewanie płciowe dziewcząt. Okskarbazepina ma szereg pozytywnych cech farmakokinetyki leku pierwszego wyboru dla kobiet w wieku rozrodczym. Niski stopień łączenia się z białkami ma duże znaczenie gdyż pozwala na utrzymanie stałego stężenia aktywnej formy leku pomimo zmian w poziomie białka we krwi. Również korzystny metabolizm nieoprowadzający do tworzenia wolnych rodników wpływa pozytywnie na przebieg ciąży.			
Prof. Ewa Emich-Widera – Konsultant Krajowy w dz. neurologii dziecięcej	-	Częściowo karbamazepina	Karbamazepina, fenytoina (nierekomendowana u dzieci ze względu na wiele działań niepożądanych i poza przerywaniem stanu padaczkowego rzadko stosowana u dzieci)	W napadach częściowych najczęściej stosowany jest kwas walproinowy i karbamazepina oraz okskarbazepina	Okskarbazepina (rekomendowana przez Polskie Towarzystwo Neurologii Dziecięcej)

Tabela 8. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w danym wskazaniu

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędo wa cena zbytu	Cena detalic zna	Limit finanso wania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatno ści	Dopłata świadczeniobi orcy
155.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doodbytniczego - fenobarbital - postacie do podawania doodbytniczego									
Phenobarbitalum	Luminalum, czopki, 15 mg	10 czop. (2 blist.po 5 szt.)	5909990148813	6,45	9,3	9,3	Padaczka	ryczałt	3,2
155.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - fenobarbital - postacie do podawania doustnego									
Phenobarbitalum	Luminalum, tabl., 100 mg	10 tabl.	5909990260614	4,32	6,35	6,35	Padaczka	ryczałt	3,2
	Luminalum UNIA, tabl., 100 mg	10 tabl.	5909990812615	4,38	6,41	6,35	Padaczka	ryczałt	3,26
155.3, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - primidon									
Primidonum	Mizodin, tabl., 250 mg	60 tabl.	5909990274413	15,88	21,52	21,52	Padaczka	ryczałt	3,2
156.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - fenytoina									
Phenytoinum	Phenytoinum WZF, tabl., 100 mg	60 tabl. (4 blist.po 15 szt.)	5909990093519	10,8	15,11	15,11	Padaczka	ryczałt	3,2
157.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - etosuksymid									
Ethosuximidum	Petinimid, kaps., 250 mg	100 kaps.	5909990244911	31,72	40,81	40,81	Padaczka	ryczałt	3,2
158.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - benzodiazepiny									
Clonazepamum	Clonazepamum TZF, tabl., 2 mg	30 tabl. (1 blist.po 30 szt.)	5909990135516	8,1	11,56	11,56	Padaczka	ryczałt	3,2
Clonazepamum	Clonazepamum TZF, tabl., 0,5 mg	30 tabl. (1 blist.po 30 szt.)	5909990135615	4,1	5,16	2,89	Padaczka	ryczałt	5,16
159.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - karbamazepina - stałe postacie farmaceutyczne									

Carbamazepinum	Amizepin, tabl., 200 mg	50 szt.	5909990043910	10,8	14,33	10,35	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	bezpłatny	3,98
Carbamazepinum				10,8	14,33	10,35	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	7,18
Carbamazepinum	Finlepsin, tabl., 200 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	5909991014117	10,26	13,76	10,35	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	bezpłatny	3,41
Carbamazepinum				10,26	13,76	10,35	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	6,61
Carbamazepinum	Finlepsin 200 retard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	50 tabl. (5 blist.po 10 szt.)	5909991030315	10,26	13,76	10,35	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	bezpłatny	3,41
Carbamazepinum				10,26	13,76	10,35	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	6,61
Carbamazepinum	Finlepsin 400 retard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 400 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909991014216	11,77	15,84	12,42	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	bezpłatny	3,42
Carbamazepinum				11,77	15,84	12,42	Padaczka	ryczałt	6,62
Carbamazepinum	Finlepsin 400 retard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 400 mg	50 tabl. (5 blist.po 10 szt.)	5909991014223	19,61	25,39	20,7	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	bezpłatny	4,69
Carbamazepinum				19,61	25,39	20,7	Padaczka	ryczałt	7,89
Carbamazepinum	Neurotop retard 300, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg	50 tabl. (5 blist.po 10 szt.)	5909990244515	11,88	16,45	15,53	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	bezpłatny	0,92
Carbamazepinum				11,88	16,45	15,53	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	4,12
Carbamazepinum	Neurotop retard 600, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 600 mg	50 tabl. (5 blist.po 10 szt.)	5909990244614	23,65	31,05	31,05	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	bezpłatny	0
Carbamazepinum				23,65	31,05	31,05	Padaczka	ryczałt	3,2
Carbamazepinum	Tegretol CR 200, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 200 mg	50 tabl.	5909990120215	11,88	15,46	10,35	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	bezpłatny	5,11
Carbamazepinum				11,88	15,46	10,35	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	8,31
Carbamazepinum	Tegretol CR 400, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 400 mg	30 tabl.	5909990120116	12,1	16,19	12,42	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	bezpłatny	3,77
Carbamazepinum				12,1	16,19	12,42	Padaczka	ryczałt	6,97
159.2. Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - karbamazepina - płynne postacie farmaceutyczne									
Carbamazepinum	Tegretol, zawiesina doustna, 20 mg/ml	100 ml	5909990341917	6,48	9,21	8,22	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	bezpłatny	0,99
				6,48	9,21	8,22	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	4,19
	Tegretol, zawiesina doustna, 20 mg/ml	250 ml	5909990341924	15,12	20,56	20,56	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	bezpłatny	0
				15,12	20,56	20,56	We wszystkich	ryczałt	3,2

							zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		
160.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - oksykarbazepina - stałe postacie farmaceutyczne									
Oxcarbazepinum	Karbagen, tabl. powl., 150 mg	50 tabl. (5 blist.po 10 szt.)	5909990048809	25,38	33,27	31	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	5,47
	Karbagen, tabl. powl., 300 mg	50 tabl.	5909990048823	51,03	63,58	62	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	4,78
	Karbagen, tabl. powl., 600 mg	50 tabl.	5909990048854	102,06	121,16	121,16	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	3,2
	Oxepilax, tabl., 300 mg	50 szt.	5909991057480	51,84	64,43	62	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	5,63
	Oxepilax, tabl., 600 mg	50 szt.	5909991057497	103,68	122,86	122,86	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	3,2
	Trileptal, tabl. powl., 150 mg	50 tabl.	5909990825516	27,54	35,54	31	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	7,74
	Trileptal, tabl. powl., 300 mg	50 tabl.	5909990825615	54,92	67,67	62	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	8,87
	Trileptal, tabl. powl., 600 mg	50 tabl.	5909990825714	110,07	129,57	124	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	8,77
	Trileptal, tabl., 300 mg	50 tabl.	5909997223681	51,79	64,38	62	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	5,58
	Trileptal, tabl. powl., 300 mg	50 szt.	5909997228495	52,38	65	62	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	6,2
Trileptal, tabl. powl., 600 mg	50 szt.	5909997229157	104,76	124	124	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	3,2	
160.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - oksykarbazepina - płynne postacie farmaceutyczne									
Oxcarbazepinum	Trileptal, zawiesina doustna, 60 mg/ml	250 ml	5909990747115	74,52	90,57	90,57	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	3,2
161.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postacie farmaceutyczne o normalnym uwalnianiu									
Acidum valproicum	Convulex, kaps. miękkie, 500 mg	100 kaps. (10 blist.po 10 szt.)	5909990023813	35,1	44,89	44,89	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	bezpłatny	0
Acidum valproicum				35,1	44,89	44,89	Padaczka	ryczałt	3,56
Acidum valproicum	Convulex 150, kaps. miękkie, 150 mg	100 kaps.	5909990244317	14,52	18,96	13,97	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	bezpłatny	4,99
Acidum valproicum				14,52	18,96	13,97	Padaczka	ryczałt	8,19
Acidum valproicum	Convulex 300, kaps. miękkie, 300 mg	100 kaps.	5909990244416	21,06	27,93	27,93	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	bezpłatny	0
Acidum valproicum				21,06	27,93	27,93	Padaczka	ryczałt	3,2
Magnesii valproas	Dipromal, tabl. powl., 200 mg	40 tabl.	5909990167111	9,18	11,91	7,45	Padaczka	ryczałt	7,66
Natrii valproas	Convulex, syrop, 50 mg/ml	100 ml	5909990023912	8,48	10,37	4,65	Padaczka	ryczałt	8,92
Natrii valproas	Depakine, syrop, 288,2 mg/5 ml	150 ml	5909990307418	12,84	15,89	8,05	Padaczka	ryczałt	11,04
161.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postacie farmaceutyczne o przedłużonym uwalnianiu									
Acidum valproicum + Natrii valproas	Depakine Chrono 300, tabl. powl. o przedłużonym uwalnianiu, 200+87 mg	30 tabl. (blist.)	5909990694327	12,96	17,23	12,49	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	bezpłatny	4,74
				12,96	17,23	12,49	Padaczka	ryczałt	7,94
Acidum valproicum + Natrii valproas	Depakine Chrono 500, tabl. powl. o przedłużonym uwalnianiu, 333+145 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990694426	17,82	23,75	20,81	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	bezpłatny	2,94
				17,82	23,75	20,81	Padaczka	ryczałt	6,14
Acidum valproicum + Natrii valproas	Depakine Chronosphere 100, granulat o przedłużonym uwalnianiu, 66,66+29,03 mg	30 sasz.po 303 mg	5909990425693	5,02	6,69	4,16	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	bezpłatny	2,53



				5,02	6,69	4,16	Padaczka	ryczałt	5,73
Acidum valproicum + Natrii valproas	Depakine Chronosphere 1000, granulaty o przedłużonym uwalnianiu, 666,60+290,27 mg	30 sasz.po 3030 mg	5909990425754	42,23	52,15	41,62	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	bezpłatny	10,53
				42,23	52,15	41,62	Padaczka	ryczałt	13,73
Acidum valproicum + Natrii valproas	Depakine Chronosphere 250, granulaty o przedłużonym uwalnianiu, 166,76+72,61 mg	30 sasz.po 758 mg	5909990425709	12,56	16,34	10,41	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	bezpłatny	5,93
				12,56	16,34	10,41	Padaczka	ryczałt	9,13
Acidum valproicum + Natrii valproas	Depakine Chronosphere 500, granulaty o przedłużonym uwalnianiu, 333,30+145,14 mg	30 sasz.po 1515 mg	5909990425730	21,11	27,21	20,81	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	bezpłatny	6,4
				21,11	27,21	20,81	Padaczka	ryczałt	9,6
Acidum valproicum + Natrii valproas	Depakine Chronosphere 750, granulaty o przedłużonym uwalnianiu, 500,06+217,75 mg	30 sasz.po 2273 mg	5909990425747	31,67	39,73	31,22	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	bezpłatny	8,51
				31,67	39,73	31,22	Padaczka	ryczałt	11,71
Acidum valproicum + Natrii valproas	ValproLEK 300, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 0,2+0,087 g	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990619658	9,72	13,83	12,49	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	bezpłatny	1,34
				9,72	13,83	12,49	Padaczka	ryczałt	4,54
Acidum valproicum + Natrii valproas	ValproLEK 500, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 0,333+0,145 g	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990619672	16,2	22,05	20,81	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	bezpłatny	1,24
				16,2	22,05	20,81	Padaczka	ryczałt	4,44
Natrii valproas	Absenor, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	100 tabl.	5909990042364	56,16	69,37	69,37	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	bezpłatny	0
				56,16	69,37	69,37	Padaczka	ryczałt	3,56
Natrii valproas	Absenor, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg	100 tabl.	5909990042371	32,4	41,83	41,62	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	bezpłatny	0,21
				32,4	41,83	41,62	Padaczka	ryczałt	3,41
Natrii valproas	Convival Chrono, tabl. o przedl. uwalnianiu, 500 mg	50 tabl.	5909990930142	28,08	36,4	34,69	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	bezpłatny	1,71
				28,08	36,4	34,69	Padaczka	ryczałt	4,91
162.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - wigabatryna - płynne postacie farmaceutyczne									
Vigabatrinum	Sabril, granulaty do sporządzania roztworu doustnego, 500 mg	50 sasz.	5909990832712	120,96	141,86	141,86	Padaczka oporna na leczenie; Zespół Westa	ryczałt	3,2
162.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - wigabatryna - stałe postacie farmaceutyczne									
Vigabatrinum	Sabril, tabl. powl., 500 mg	100 tabl.	5909990312818	206,8	235,07	235,07	Padaczka oporna na leczenie; Zespół Westa	ryczałt	3,2
Vigabatrinum	Sabril, tabl. powl., 500 mg	100 tabl.	5909990501236	154,44	180,09	180,09	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	3,2
162.3, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - tiagabina - stałe postacie farmaceutyczne									
Tiagabinum	Gabitril, tabl. powl., 5 mg	50 tabl.	5909990058822	79	95,6	95,6	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	3,2
Tiagabinum	Gabitril, tabl. powl., 10 mg	50 szt.	5909990058839	163,51	188,34	188,34	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	3,2
Tiagabinum	Gabitril, tabl. powl., 15 mg	50 tabl.	5909990058846	248,29	279,42	279,42	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	3,2
163.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - stałe postacie farmaceutyczne									
Lamotriginum	Epitrigine 100 mg, tabl. powl., 100 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990334766	19,44	25,94	25,94	Padaczka oporna na leczenie,	ryczałt	3,2

							Choroba afektywna dwubiegunowa		
Lamotriginum	Epitrigine 50 mg, tabl. powl., 50 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990334759	9,72	13,73	13,73	Padaczka oporna na leczenie; Choroba afektywna dwubiegunowa	ryczałt	3,2
Lamotriginum	Lamilept, tabl., 100 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990038480	19,44	25,94	25,94	Padaczka oporna na leczenie; Padaczka; Choroba afektywna dwubiegunowa	ryczałt	3,2
Lamotriginum	Lamilept, tabl., 50 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990038565	9,72	13,73	13,73	Padaczka oporna na leczenie; Padaczka; Choroba afektywna dwubiegunowa	ryczałt	3,2
Lamotriginum	Lamilept, tabl., 25 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990038701	4,81	7,07	7,07	Padaczka oporna na leczenie; Padaczka; Choroba afektywna dwubiegunowa	ryczałt	3,2
Lamotriginum	Lamitrin, tabl., 50 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990346219	22,68	27,33	14,14	Choroba afektywna dwubiegunowa, Padaczka oporna na leczenie; Padaczka	ryczałt	16,39
Lamotriginum	Lamitrin, tabl., 100 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990346318	25,92	32,75	28,28	Choroba afektywna dwubiegunowa, Padaczka oporna na leczenie; Padaczka	ryczałt	7,67
Lamotriginum	Lamitrin, tabl., 100 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	5909990346325	52,92	64,11	56,56	Choroba afektywna dwubiegunowa, Padaczka oporna na leczenie; Padaczka	ryczałt	10,75
Lamotriginum	Lamitrin, tabl., 25 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990354818	12,96	15,63	7,07	Choroba afektywna dwubiegunowa, Padaczka oporna na leczenie; Padaczka	ryczałt	11,76
Lamotriginum	Lamotrix, tabl., 100 mg	90 tabl.	5909990961092	77,76	92,22	84,84	Padaczka oporna na leczenie; Choroba afektywna dwubiegunowa	ryczałt	10,58
Lamotriginum	Lamotrix, tabl., 25 mg	30 tabl.	5909991006419	8,59	11,04	7,07	Padaczka oporna na leczenie; Choroba afektywna dwubiegunowa	ryczałt	7,17
Lamotriginum	Lamotrix, tabl., 50 mg	30 tabl.	5909991006518	17,98	22,4	14,14	Padaczka oporna na leczenie; Choroba afektywna dwubiegunowa	ryczałt	11,46
Lamotriginum	Lamotrix, tabl., 100 mg	30 tabl.	5909991006617	25,92	32,75	28,28	Padaczka oporna na leczenie; Choroba afektywna dwubiegunowa	ryczałt	7,67
Lamotriginum	Symla, tabl., 25 mg	30 tabl.	5909991138349	4,81	7,07	7,07	Padaczka oporna na leczenie; Choroba afektywna dwubiegunowa	ryczałt	3,2
Lamotriginum	Symla, tabl., 50 mg	30 tabl.	5909991138356	9,67	13,67	13,67	Padaczka oporna na leczenie; Choroba afektywna dwubiegunowa	ryczałt	3,2
Lamotriginum	Symla, tabl., 100 mg	30 tabl.	5909991138363	19,22	25,72	25,72	Padaczka oporna na leczenie; Choroba afektywna dwubiegunowa	ryczałt	3,2
163.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - płynne postacie farmaceutyczne									

Lamotriginum	Lamitrin S, tabl. do sporządzania zawiesiny/do rozgryzania i żucia, 5 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990787111	7,41	9,14	3,97	Padaczka oporna na leczenie; Padaczka	ryczałt	8,37
Lamotriginum	Lamitrin S, tabl. do sporządzania zawiesiny/do rozgryzania i żucia, 25 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990787210	16,2	21,91	19,84	Padaczka oporna na leczenie; Padaczka	ryczałt	5,27
Lamotriginum	Lamitrin S, tabl. do sporządzania zawiesiny/do rozgryzania i żucia, 100 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990787319	64,8	79,34	79,34	Padaczka oporna na leczenie; Padaczka	ryczałt	3,2
164.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - topiramatum									
Topiramatum	Epiramat, tabl. powl., 25 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909990017652	7,99	11,24	9,14	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	5,3
Topiramatum	Epiramat, tabl. powl., 50 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909990017669	15,98	21,41	18,28	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	6,33
Topiramatum	Epiramat, tabl. powl., 100 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909990017676	31,97	40,77	36,56	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	7,41
Topiramatum	Epiramat, tabl. powl., 200 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)	5909990017751	60,45	74,24	73,13	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	4,31
Topiramatum	Epitoram, tabl. powl., 25 mg	28 tabl.	5909990649556	7,34	10,56	9,14	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	4,62
Topiramatum	Epitoram, tabl. powl., 50 mg	28 tabl.	5909990649570	14,69	20,05	18,28	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	4,97
Topiramatum	Epitoram, tabl. powl., 100 mg	28 tabl.	5909990649594	29,38	38,04	36,56	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	4,68
Topiramatum	Epitoram, tabl. powl., 200 mg	28 tabl.	5909990649617	58,75	72,46	72,46	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	3,2
Topiramatum	Etopro, tabl. powl., 200 mg	28 tabl.	5909990061464	61	74,82	73,13	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	4,89
Topiramatum	Etopro, tabl. powl., 50 mg	28 tabl.	5909990061471	15,98	21,41	18,28	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	6,33
Topiramatum	Etopro, tabl. powl., 25 mg	28 tabl.	5909990061488	7,99	11,24	9,14	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	5,3
Topiramatum	Etopro, tabl. powl., 100 mg	28 tabl.	5909990061495	30,47	39,19	36,56	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	5,83
Topiramatum	Oritop, tabl. powl., 25 mg	1 but. po 60 szt.	5909990715084	16,2	21,87	19,59	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	5,48
Topiramatum	Oritop, tabl. powl., 50 mg	1 but. po 60 szt.	5909990715145	30,24	39,28	39,18	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	3,3
Topiramatum	Oritop, tabl. powl., 100 mg	1 but. po 60 szt.	5909990715169	56,16	70,18	70,18	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	3,2
Topiramatum	Topamax, tabl. powl., 25 mg	28 tabl. (but.)	5909990758814	11,72	15,16	9,14	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	9,22
Topiramatum	Topamax, tabl. powl., 50 mg	28 tabl. (but.)	5909990758913	19,93	25,56	18,28	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	10,48
Topiramatum	Topamax, tabl. powl., 100 mg	28 tabl. (but.)	5909990759019	30,46	39,18	36,56	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	5,82
Topiramatum	Topamax, tabl. powl., 200 mg	28 tabl. (but.)	5909990759118	60,91	74,73	73,13	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	4,8
Topiramatum	Topiramat Bluefish, tabl. powl., 25 mg	28 tabl.	5909990779925	6,05	9,2	9,14	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	3,26
Topiramatum	Topiramat Bluefish, tabl. powl., 50 mg	28 tabl.	5909990779970	12,1	17,34	17,34	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	3,2
Topiramatum	Topiramat Bluefish, tabl. powl., 100 mg	28 tabl.	5909990780068	24,19	32,6	32,6	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	3,2
Topiramatum	Topiramat Bluefish, tabl. powl., 200 mg	28 tabl.	5909990780136	48,38	61,57	61,57	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	3,2
Topiramatum	Torammat, tabl., 25 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990671472	9,72	13,23	9,79	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	6,64
Topiramatum	Torammat, tabl., 50 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990671489	16,74	22,44	19,59	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	6,05
Topiramatum	Torammat, tabl., 100 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990671496	31,97	41,1	39,18	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	5,12
Topiramatum	Torammat, tabl., 200 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990671502	63,94	78,35	78,35	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	3,2
165.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna									
Gabapentinum	Gabagamma 100, kaps. twarde, 100 mg	100 kaps.	5909990714322	12,96	17,85	16,58	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	4,47

Gabapentinum	Gabapentin Teva, tabl. powl., 600 mg	100 szt. (10 blist.po 10 szt.)	5909990338542	82,08	98,79	98,79	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	3,56
Gabapentinum	Gabapentin Teva, tabl. powl., 800 mg	100 tabl. (10 blist.po 10 szt.)	5909990338658	112,86	132,48	132,48	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	4,74
Gabapentinum	Gabapentin Teva, kaps. twarde, 100 mg	100 szt. (10 blist.po 10 szt.)	5909990339495	20,52	25,79	16,58	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	12,41
Gabapentinum	Gabapentin Teva, kaps. twarde, 400 mg	100 szt. (10 blist.po 10 szt.)	5909990339600	53,57	66,23	66,23	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	3,2
Gabapentinum	Gabapentin Teva, kaps. twarde, 300 mg	100 kaps. (10 blist.po 10 szt.)	5909990339709	39,17	49,74	49,74	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	3,2
Gabapentinum	Neuran 100, kaps. twarde, 100 mg	100 kaps.	5909990651535	21,17	26,47	16,58	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	13,09
Gabapentinum	Neuran 300, kaps. twarde, 300 mg	100 kaps.	5909990651566	38,88	49,43	49,43	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	3,2
Gabapentinum	Neuran 400, kaps. twarde, 400 mg	100 kaps.	5909990651603	51,84	64,41	64,41	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	3,2
Gabapentinum	Neurontin 100, kaps. twarde, 100 mg	100 kaps.	5909990769216	24,3	29,76	16,58	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	16,38
Gabapentinum	Neurontin 300, kaps. twarde, 300 mg	100 kaps.	5909990769315	53,46	64,74	49,74	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	18,2
Gabapentinum	Neurontin 400, kaps. twarde, 400 mg	100 kaps.	5909990769414	69,98	83,46	66,32	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	20,34
Gabapentinum	Neurontin 600, tabl. powl., 600 mg	100 tabl.	5909991017422	102,6	120,34	99,48	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	24,42
Gabapentinum	Neurontin 800, tabl. powl., 800 mg	100 tabl.	5909991017521	125,28	145,52	132,64	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	17,62
Gabapentinum	Symleptic, kaps. twarde, 100 mg	100 kaps. (10 blist.po 10 szt.)	5909990685554	12,85	17,73	16,58	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	4,35
Gabapentinum	Symleptic, kaps. twarde, 300 mg	100 kaps. (10 blist.po 10 szt.)	5909990685561	38,34	48,87	48,87	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	3,2
166.1. Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetyracetam - stałe postacie farmaceutyczne									
Levetiracetamum	Cezarius, tabl. powl., 250 mg	50 tabl.	5909990928200	14,63	19,93	19,93	Padaczka	ryczałt	3,2
Levetiracetamum	Cezarius, tabl. powl., 500 mg	50 tabl.	5909990928224	31,4	40,08	39,86	Padaczka	ryczałt	3,42
Levetiracetamum	Cezarius, tabl. powl., 750 mg	50 tabl.	5909990928231	48,9	60,46	59,79	Padaczka	ryczałt	3,87
Levetiracetamum	Cezarius, tabl. powl., 1000 mg	50 tabl.	5909990928248	66,6	80,57	79,72	Padaczka	ryczałt	4,41
Levetiracetamum	Eliptus, tabl. powl., 250 mg	50 szt.	5909990935130	13,5	18,75	18,75	Padaczka	ryczałt	3,2
Levetiracetamum	Eliptus, tabl. powl., 500 mg	50 szt.	5909990935161	26,89	35,34	35,34	Padaczka	ryczałt	3,2
Levetiracetamum	Eliptus, tabl. powl., 750 mg	50 szt.	5909990935192	38,88	49,93	49,93	Padaczka	ryczałt	3,2
Levetiracetamum	Eliptus, tabl. powl., 1000 mg	50 szt.	5909990935239	51,84	65,07	65,07	Padaczka	ryczałt	3,56
Levetiracetamum	Keppra, tabl. powl., 750 mg	50 tabl.	5909990006649	162	179,21	59,79	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	122,62
Levetiracetamum	Keppra, tabl. powl., 750 mg	100 tabl.	5909990006670	324	353,31	119,58	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	239,06
Levetiracetamum	Keppra, tabl. powl., 250 mg	50 tabl.	5909990901111	52,92	60,14	19,93	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	43,41
Levetiracetamum	Keppra, tabl. powl., 250 mg	100 tabl.	5909990901128	108	120,51	39,86	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	83,85
Levetiracetamum	Keppra, tabl. powl., 500 mg	50 tabl.	5909990901210	108	120,51	39,86	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	83,85
Levetiracetamum	Keppra, tabl. powl., 500 mg	100 tabl.	5909990901227	216	237,44	79,72	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	161,28
Levetiracetamum	Keppra, tabl. powl., 1000 mg	50 tabl.	5909990901319	216	237,44	79,72	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	161,28
Levetiracetamum	Keppra, tabl. powl., 1000 mg	100 tabl.	5909990901326	432	468,24	159,44	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	315,91
Levetiracetamum	Levebon, tabl. powl., 250 mg	50 tabl.	5909990989058	14,58	19,88	19,88	Padaczka oporna na leczenie;	ryczałt	3,2

Levetiracetamum	Levebon, tabl. powl., 500 mg	50 tabl.	5909990989379	29,16	37,73	37,73	Padaczka	ryczałt	3,2
Levetiracetamum	Levebon, tabl. powl., 1000 mg	50 tabl.	5909990989805	58,32	71,88	71,88		ryczałt	3,56
Levetiracetamum	Levetiracetam Actavis, tabl. powl., 250 mg	50 tabl.	5909990900695	15,94	21,31	19,93	Padaczka	ryczałt	4,58
		100 tabl.	5909990900701	32,22	40,94	39,86	Padaczka	ryczałt	4,28
Levetiracetamum	Levetiracetam Actavis, tabl. powl., 500 mg	50 tabl.	5909990900725	32,22	40,94	39,86	Padaczka	ryczałt	4,28
		100 tabl.	5909990900732	66,6	80,57	79,72	Padaczka	ryczałt	4,41
Levetiracetamum	Levetiracetam Actavis, tabl. powl., 750 mg	50 tabl.	5909990900749	49,14	60,71	59,79	Padaczka	ryczałt	4,12
		100 tabl.	5909990900756	103,24	121,51	119,58	Padaczka	ryczałt	7,26
Levetiracetamum	Levetiracetam Actavis, tabl. powl., 1000 mg	50 tabl.	5909990900763	66,6	80,57	79,72	Padaczka	ryczałt	4,41
		100 tabl.	5909990900770	140,34	162	159,44	Padaczka	ryczałt	9,67
Levetiracetamum	Levetiracetam Apotex, tabl. powl., 250 mg	50 tabl.	5909990949281	14,53	19,83	19,83	Padaczka	ryczałt	3,2
Levetiracetamum	Levetiracetam Apotex, tabl. powl., 500 mg	50 tabl.	5909990949304	31,05	39,72	39,72	Padaczka	ryczałt	3,2
Levetiracetamum	Levetiracetam Apotex, tabl. powl., 750 mg	50 tabl.	5909990949359	48,06	59,57	59,57	Padaczka	ryczałt	3,2
Levetiracetamum	Levetiracetam Apotex, tabl. powl., 1000 mg	50 tabl.	5909990949373	65,72	79,65	79,65	Padaczka	ryczałt	3,56
Levetiracetamum	Levetiracetam Bluefish, tabl. powl., 250 mg	50 szt.	5909990956180	12,42	17,61	17,61	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	3,2
Levetiracetamum	Levetiracetam Bluefish, tabl. powl., 500 mg	50 szt.	5909990956197	24,84	33,19	33,19	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	3,2
Levetiracetamum	Levetiracetam Bluefish, tabl. powl., 750 mg	50 szt.	5909990956203	37,26	48,23	48,23	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	3,2
Levetiracetamum	Levetiracetam Bluefish, tabl. powl., 1000 mg	50 szt.	5909990956258	49,68	62,8	62,8	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	3,56
Levetiracetamum	Levetiracetam NeuroPharma, tabl. powl., 250 mg	50 szt.	5909990958726	13,49	18,73	18,73	Padaczka	ryczałt	3,2
		100 szt.	5909990958764	26,99	35,45	35,45	Padaczka	ryczałt	3,2
Levetiracetamum	Levetiracetam NeuroPharma, tabl. powl., 750 mg	50 szt.	5909990958856	40,49	51,62	51,62	Padaczka	ryczałt	3,2
		100 szt.	5909990958894	80,99	98,15	98,15	Padaczka	ryczałt	5,33
Levetiracetamum	Levetiracetam NeuroPharma, tabl. powl., 500 mg	50 szt.	5909990958986	26,99	35,45	35,45	Padaczka	ryczałt	3,2
		100 szt.	5909990959037	53,99	67,33	67,33	Padaczka	ryczałt	3,56
Levetiracetamum	Levetiracetam NeuroPharma, tabl. powl., 1000 mg	50 szt.	5909990959129	53,99	67,33	67,33	Padaczka	ryczałt	3,56
		100 szt.	5909990959167	107,99	128,03	128,03	Padaczka	ryczałt	7,11
Levetiracetamum	Levetiracetam PharmaSwiss, tabl. powl., 250 mg	50 tabl.	5909990966738	14,67	19,97	19,93	Padaczka oporna na leczenie; Padaczka	ryczałt	3,24
Levetiracetamum	Levetiracetam PharmaSwiss, tabl. powl., 500 mg	50 tabl.	5909990966899	29,34	37,92	37,92	Padaczka oporna na leczenie; Padaczka	ryczałt	3,2
Levetiracetamum	Levetiracetam PharmaSwiss, tabl. powl., 500 mg	100 tabl.	5909990966929	58,68	72,25	72,25	Padaczka oporna na leczenie; Padaczka	ryczałt	3,56
Levetiracetamum	Levetiracetam PharmaSwiss, tabl. powl., 750 mg	50 tabl.	5909990967063	44,01	55,32	55,32	Padaczka oporna na leczenie; Padaczka	ryczałt	3,2
Levetiracetamum	Levetiracetam PharmaSwiss, tabl. powl., 1000 mg	50 tabl.	5909990967247	58,68	72,25	72,25	Padaczka oporna na leczenie; Padaczka	ryczałt	3,56
Levetiracetamum	Levetiracetam PharmaSwiss, tabl. powl., 1000 mg	100 tabl.	5909990967261	117,36	137,87	137,87	Padaczka oporna na leczenie; Padaczka	ryczałt	7,11

Levetiracetamum	Levetiracetam Teva, tabl. powl., 250 mg	50 tabl.	5909990879076	15,77	21,13	19,93	Padaczka	ryczałt	4,4
Levetiracetamum	Levetiracetam Teva, tabl. powl., 250 mg	100 tabl.	5909990879106	32,18	40,9	39,86	Padaczka	ryczałt	4,24
Levetiracetamum	Levetiracetam Teva, tabl. powl., 500 mg	50 tabl.	5909990879168	32,18	40,9	39,86	Padaczka	ryczałt	4,24
Levetiracetamum	Levetiracetam Teva, tabl. powl., 500 mg	100 tabl.	5909990879199	66,53	80,51	79,72	Padaczka	ryczałt	4,35
Levetiracetamum	Levetiracetam Teva, tabl. powl., 750 mg	50 tabl.	5909990879250	49,14	60,71	59,79	Padaczka	ryczałt	4,12
Levetiracetamum	Levetiracetam Teva, tabl. powl., 750 mg	100 tabl.	5909990879281	103,14	121,41	119,58	Padaczka	ryczałt	7,16
Levetiracetamum	Levetiracetam Teva, tabl. powl., 1000 mg	50 tabl.	5909990879342	66,53	80,51	79,72	Padaczka	ryczałt	4,35
Levetiracetamum	Levetiracetam Teva, tabl. powl., 1000 mg	100 tabl.	5909990879373	140,29	161,94	159,44	Padaczka	ryczałt	9,61
Levetiracetamum	Levetiracetam Zdrovit, tabl. powl., 500 mg	50 szt.	5909990968725	30,24	38,86	38,86	Padaczka	ryczałt	3,2
Levetiracetamum	Levetiracetam Zdrovit, tabl. powl., 1000 mg	50 szt.	5909990968824	60,48	74,14	74,14	Padaczka	ryczałt	3,56
Levetiracetamum	Normeg, tabl. powl., 250 mg	50 szt.	5909990998135	13,5	18,75	18,75	Padaczka	ryczałt	3,2
Levetiracetamum	Normeg, tabl. powl., 500 mg	50 szt.	5909990998180	27	35,46	35,46	Padaczka	ryczałt	3,2
Levetiracetamum	Normeg, tabl. powl., 750 mg	50 szt.	5909990998258	40,5	51,64	51,64	Padaczka	ryczałt	3,2
Levetiracetamum	Normeg, tabl. powl., 1000 mg	50 szt.	5909990998302	54	67,34	67,34	Padaczka	ryczałt	3,56
Levetiracetamum	Polkepral, tabl. powl., 250 mg	50 szt.	5909991031497	14,58	19,88	19,88	Padaczka	ryczałt	3,2
Levetiracetamum	Polkepral, tabl. powl., 500 mg	50 szt.	5909991031602	29,16	37,73	37,73	Padaczka	ryczałt	3,2
Levetiracetamum	Polkepral, tabl. powl., 500 mg	100 szt.	5909991031640	58,32	71,88	71,88	Padaczka	ryczałt	3,56
Levetiracetamum	Polkepral, tabl. powl., 750 mg	50 szt.	5909991031886	43,2	54,47	54,47	Padaczka	ryczałt	3,2
Levetiracetamum	Polkepral, tabl. powl., 1000 mg	50 szt.	5909991031992	58,32	71,88	71,88	Padaczka	ryczałt	3,56
Levetiracetamum	Polkepral, tabl. powl., 1000 mg	100 szt.	5909991032043	116,64	137,11	137,11	Padaczka	ryczałt	7,11
Levetiracetamum	Symetra, tabl. powl., 250 mg	50 szt.	5909990973361	14,63	19,93	19,93	Padaczka	ryczałt	3,2
Levetiracetamum	Symetra, tabl. powl., 500 mg	50 szt.	5909990973446	31,1	39,77	39,77	Padaczka	ryczałt	3,2
Levetiracetamum	Symetra, tabl. powl., 750 mg	50 szt.	5909990973583	48,22	59,74	59,74	Padaczka	ryczałt	3,2
Levetiracetamum	Symetra, tabl. powl., 1000 mg	50 szt.	5909990973682	65,77	79,7	79,7	Padaczka	ryczałt	3,56
Levetiracetamum	Trund, tabl. powl., 250 mg	50 tabl.	5909990925858	14,63	19,93	19,93	Padaczka	ryczałt	3,2
Levetiracetamum	Trund, tabl. powl., 500 mg	50 tabl.	5909990925872	31,1	39,77	39,77	Padaczka	ryczałt	3,2
Levetiracetamum	Trund, tabl. powl., 500 mg	100 tabl.	5909990925889	64,8	78,68	78,68	Padaczka	ryczałt	3,56
Levetiracetamum	Trund, tabl. powl., 750 mg	50 tabl.	5909990925926	48,22	59,74	59,74	Padaczka	ryczałt	3,2
Levetiracetamum	Trund, tabl. powl., 1000 mg	50 tabl.	5909990925940	64,8	78,68	78,68	Padaczka	ryczałt	3,56
Levetiracetamum	Trund, tabl. powl., 1000 mg	100 tabl.	5909990925957	136,08	157,52	157,52	Padaczka	ryczałt	7,11
Levetiracetamum	Vetira, tabl. powl., 250 mg	50 szt.	5909990935956	17,5	22,95	19,93	Padaczka	ryczałt	6,22
Levetiracetamum	Vetira, tabl. powl., 500 mg	50 szt.	5909990936052	34,99	43,85	39,86	Padaczka	ryczałt	7,19
Levetiracetamum	Vetira, tabl. powl., 750 mg	50 szt.	5909990936151	49,68	61,27	59,79	Padaczka	ryczałt	4,68
Levetiracetamum	Vetira, tabl. powl., 1000 mg	50 szt.	5909990936250	66,24	80,19	79,72	Padaczka	ryczałt	4,03

Levetiracetamum	Zelta, tabl. powl., 250 mg	50 tabl.	5909990975105	14,58	19,88	19,88	Padaczka	ryczałt	3,2
Levetiracetamum	Zelta, tabl. powl., 500 mg	50 tabl.	5909990975174	28,08	36,59	36,59	Padaczka	ryczałt	3,2
Levetiracetamum	Zelta, tabl. powl., 750 mg	50 tabl.	5909990975204	42,12	53,34	53,34	Padaczka	ryczałt	3,2
Levetiracetamum	Zelta, tabl. powl., 1000 mg	50 tabl.	5909990975259	56,16	69,61	69,61	Padaczka	ryczałt	3,56
166.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - levetiracetam - płynne postacie farmaceutyczne									
Levetiracetamum	Cezarius, roztwór doustny, 100 mg/ml	300 ml	5909990928149	60,34	74,1	73,11	Padaczka	ryczałt	4,19
Levetiracetamum	Keppra, roztwór do stosowania doustnego, 100 mg/ml	300 ml (but.)	5909990006755	129,6	146,82	73,11	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	76,91
Levetiracetamum	Levetiracetam NeuroPharma, roztwór doustny, 100 mg/ml	300 ml (but.)	5909990958672	59,83	73,56	73,11	Padaczka	ryczałt	3,65
Levetiracetamum	Trund, roztwór do stosowania doustnego, 100 mg/ml	300 ml	5909990925841	59,4	73,11	73,11	Padaczka	ryczałt	3,2
Levetiracetamum	Vetira, roztwór doustny, 100 mg/ml	150 ml	5909990935895	30,16	38,85	36,56	Padaczka	ryczałt	5,49
Levetiracetamum	Vetira, roztwór doustny, 100 mg/ml	300 ml	5909990935901	67,5	81,62	73,11	Padaczka	ryczałt	11,71

### 3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Jako komparatory dla okskarbazepiny we wnioskowanej populacji w analizie wnioskodawcy wskazano 4 substancje: karbamazepina, walproinian sodu, kwas walproinowy + walproinian sodu oraz lewetyracetam. Zestawienie wybranych komparatorów, kluczowe argumenty, którymi wnioskodawca uzasadnił wybór każdego z komparatorów, wraz z komentarzem Agencji przedstawia poniższa tabela.

Tabela 9. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
<ul style="list-style-type: none"><li>• karbamazepina;</li><li>• walproinian sodu;</li><li>• kwas walproinowy + walproinian sodu;</li><li>• lewetyracetam</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• wytyczne praktyki klinicznej;</li><li>• zarejestrowane wskazania do stosowania;</li><li>• finansowanie ze środków publicznych w Polsce;</li><li>• częstość i koszt stosowania</li></ul>	Wybór zasadny

### 3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych wnioskodawca zidentyfikował:

- 1 opracowanie (badanie) wtórne będące przeglądem systematycznym z meta-analizą: Koch 2007;
- 1 opracowanie (badanie) wtórne będące przeglądem systematycznym bez meta-analizy: Arya 2013;
- 3 opracowania przeglądowe bez meta-analizy Beydoun 2000 Schmidt 2000 Kalis 2001 dotyczące zastosowania okskarbazepiny w leczeniu pacjentów z rozpoznaniem padaczki.

W niniejszej AWA odstąpiono od prezentacji wyników z ww 3 opracowań przeglądowych, ponieważ nie spełniają one kryteriów przeglądów systematycznych.

W toku wyszukiwania kontrolnego, analityk nie odnalazł dodatkowych przeglądów systematycznych spełniających kryteria włączenia do analizy klinicznej wnioskodawcy.



Tabela 10. Charakterystyka opracowań (badań) wtórnych włączonych do analizy klinicznej.

Badanie	Metodyka	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania
<b>Przegląd systematyczny z meta-analizą</b>			
<p><b>Koch 2007</b></p> <p><u>Źródła finansowania:</u> brak</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> porównanie skuteczności klinicznej oraz tolerancji monoterapii okskarbazepiną względem monoterapii karbamazepiną w leczeniu padaczki częściowej.</p> <p><u>Przeszukano bazy:</u> Cochrane Epilepsy Group Specialised Register (4 sierpnia 2009), Cochrane Central Register of Controlled Trials (Central, <i>The Cochrane Library</i> issue 3, 2009), MEDLINE (od stycznia 1966 do maja 2008)</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> badania RCT porównujące okskarbazepinę i karbamazepinę, badania zamaskowane (pojedynczo lub podwójnie) lub otwarte.</p> <p>W przeprowadzonej metaanalizie uwzględniono wszystkie badania kliniczne, które zostały włączone i opisane w analizie klinicznej wnioskodawcy.</p>	<p><u>Analizowana populacja:</u> dzieci oraz dorośli z wszystkimi typami padaczki częściowej (napad częściowy prosty, napad częściowy złożony, napad częściowy wtórnie uogólniony)</p> <p><u>Interwencje:</u> okskarbazepina (OKS) vs karbamazepina (KAR) w monoterapii.</p>	<p><u>Badania włączone:</u> 3 randomizowane badania kliniczne (Marson 2007, Dizdärer 2000, Donati 2007).</p> <p>W przeglądzie uwzględniono 3 badania kliniczne RCT (łącznie 723 pacjentów). Tylko w jednym z badań zastosowano właściwe punkty końcowe dotyczące skuteczności analizowanych leków, dlatego wyniki odnoszące się do efektywności klinicznej opierają się na pojedynczym badaniu. Wyniki dotyczące występujących działań niepożądanych pochodzą z porównania wszystkich trzech badań.</p> <p>Przeprowadzona metaanaliza nie wykazała różnic pomiędzy okskarbazepiną oraz karbamazepiną w odniesieniu do czasu do wycofania z udziału w badaniu (ang. <i>time to treatment withdrawal</i>) przez pacjentów (HR = 1,04 [95% CI: 0,78; 1,39]). Nie wykazano również istotnych różnic w odniesieniu do przypadków opuszczenia badania z powodu nieakceptowalnych działań niepożądanych (HR = 0,85 [95% CI: 0,59; 1,24]) oraz w odniesieniu do przypadków opuszczenia terapii z powodu niedostatecznej kontroli padaczki (HR = 1,33 [95% CI: 0,82; 2,15]). Działania niepożądane w postaci nudności lub wymiotów (lub nudności oraz wymiotów) istotnie rzadziej występowały u pacjentów leczonych karbamazepiną w bezpośrednim porównaniu do karbamazepiny (OR = 3,15 [95% CI: 1,39; 7,14]).</p> <p>Podsumowując, okskarbazepina oraz karbamazepina wykazują podobną skuteczność kliniczną oraz są dobrze tolerowane przez pacjentów. Niemniej jednak, jak podkreślają autorzy przeglądu, z uwagi na szerokie przedziały ufności dla uzyskanych wyników, nie można wykluczyć istnienia istotnych różnic między analizowanymi preparatami.</p>
<b>Przegląd systematyczny bez meta-analizy</b>			
<p><b>Arya 2013</b></p> <p><u>Źródła finansowania:</u> brak</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> przegląd badań dotyczących stosowania różnych terapii LPP u dzieci z padaczką częściową, z uwzględnieniem oceny klasy dowodów medycznych dla każdego z badań. Do zestawienia włączono zarówno leki stosowane w formie monoterapii, jak i terapii wspomagających.</p> <p><u>Przeszukano bazy:</u> PubMed (do lipca 2012).</p>	<p><u>Analizowana populacja:</u> dzieci do 18 roku życia z padaczką częściową.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> badania RCT, przeglądy systematyczne oraz metaanalizy dotyczące stosowania różnych leków przeciwpadaczkowych u dzieci z padaczką częściową.</p> <p><u>Interwencje:</u> okskarbazepina, karbamazepina, klobazam, lamotrygina, fenobarbital, fenytoina, topiramata, walproinian, wigaabtryna, zonisamid,</p>	<p><u>Badania włączone:</u> (3 badania dotyczące okskarbazepiny); Guerreiro i wsp. 1997, Muller i wsp. 2006, Novartis-Pharmaceutical 2004 (informacje na temat stosowania leku Trileptal).</p> <p>[pełna lista badań włączonych do analizy dostępna jest w bibliografii pracy źródłowej]</p> <p>Wyniki dla każdego z włączonych do analizy leków przeciwpadaczkowych zostały omówione osobno. W niniejszej analizie klinicznej przedstawiono tylko wyniki raportowane dla okskarbazepiny. Spośród wszystkich przeanalizowanych leków, tylko dla okskarbazepiny odnaleziono badanie o wysokim stopniu wiarygodności (dowód naukowy klasy I) potwierdzające jej wysoką skuteczność i efektywność kliniczną podczas stosowania w ramach monoterapii. W badaniu tym porównywano skuteczność okskarbazepiny i fenytoiny. Skuteczność kliniczna obydwu leków była podobna, natomiast analiza profilu bezpieczeństwa wskazała na korzyść stosowania okskarbazepiny.</p>

Badanie	Metodyka	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania
	W opracowaniu uwzględniono badania kliniczne, które zostały dodatkowo omówione w analizie klinicznej wnioskodawcy.	gabapentyna, lamotrygina, lewetyracetam.	Jeśli chodzi o terapie wspomagające, jako dowody naukowe klasy I określono wybrane badania kliniczne dotyczące zastosowania okskarbazepiny, gabapentyny, lamotryginy, lewetyracetamu oraz topiramatu. W badaniu dotyczącym okskarbazepiny porównującym jej skuteczność względem placebo wykazano istotne różnice między grupami, zarówno pod względem efektywności terapii, jak i jej profilu bezpieczeństwa. Wyniki analizy świadczą o tym, że tylko okskarbazepina posiada potwierdzone wiarygodne dowody naukowe z zakresu skuteczności klinicznej w analizowanym wskazaniu. Wyniki pozostałych badań klinicznych mogą sugerować wysoką efektywność innych ocenianych leków, jednak należy mieć na uwadze ich słabą wiarygodność.

Wyniki ww. przeglądów są zbieżne z wynikami analizy klinicznej wnioskodawcy.

### 3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

##### 3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

Strategię wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych wykonaną przez wnioskodawcę projektowano metodą ciągu prób i korekt przez dwóch analityków pracujących niezależnie. W strategii wyszukiwania wykorzystano indeksację synonimów MeSH oraz Emtree.

W celu odnalezienia najbardziej wiarygodnych doniesień naukowych, dotyczących efektywności klinicznej ocenianych schematów leczenia, przeprowadzono przegląd medycznych baz danych: *Medline* – dostęp przez *Pubmed*, *Embase* i *Cochrane Library*, oraz medycznych serwisów internetowych, m.in. Polskiego Towarzystwa Epileptologii ([www.epilepsy.org.pl](http://www.epilepsy.org.pl)), jak i Międzynarodowej Ligi Przeciwpadaczkowej (*International League Against Epilepsy*; ILAE; [www.ilae.org](http://www.ilae.org)) w celu odnalezienia doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych.

Wyszukiwanie pierwotnych badań klinicznych przeprowadzono w dniach 06.11.2014-05.05.2015 roku (data ostatniego wyszukiwania: 05.05.2015). Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

W wyniku przeprowadzonego w Agencji wyszukiwania kontrolnego analitycy Agencji zidentyfikowali 26 publikacji spełniające kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wnioskodawcy co zasygnalizowano w piśmie w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku. Wnioskodawca uwzględnił w uzupełnieniu część zgłoszonych przez Agencję publikacji natomiast w przypadku badań odrzuconych przedstawił stosowne uzasadnienie takiego postępowania.

Efektym wyszukiwania analityków Agencji była znacznie większa liczba rekordów, ale jednocześnie inne badania które powinny zostać włączone do analizy klinicznej wnioskodawcy, natomiast strategia wyszukiwania wnioskodawcy zwracała mniejszą liczbę publikacji. Biorąc pod uwagę ten fakt można sądzić że strategia wyszukiwania wnioskodawcy była za mało czuła.

##### 3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Tabela 11. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	dorośli i dzieci w wieku 6 lat i starsze z rozpoznaniem napadów padaczkowych częściowych z towarzyszącymi lub nie – wtórnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi, z wykluczeniem padaczki lekoopornej.	Nie definiowano	Zgodna z wnioskiem
Interwencja	podawanie produktu leczniczego Oxepilax (okskarbazepina) w monoterapii lub leczeniu wspomagającym (terapia <i>add-on</i> )	Nie definiowano	Zgodna z wnioskiem

<b>Komparatory</b>	karbamazepina, walproinian sodu/ kwas walproinowy + waproinian sodu, lewetyracetam	Nie definiowano	Brak uwag, dobór zasadny
<b>Punkty końcowe</b>	<p><b>skuteczność kliniczna:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• czas od randomizacji do zaprzestania stosowania badanego preparatu ze względu na brak skuteczności lub/i wystąpienie nieakceptowalnych działań niepożądanych lub konieczność włączenia innych leków przeciwpadaczkowych;</li> <li>• uzyskanie 12- lub 24-miesięcznej remisji napadów padaczkowych; czas do osiągnięcia 12- lub 24-miesięcznej remisji napadów padaczkowych;</li> <li>• brak napadów padaczkowych w określonym okresie obserwacji; redukcja częstości napadów padaczkowych;</li> <li>• czas do wystąpienia pierwszego napadu padaczkowego;</li> <li>• ryzyko zgonu;</li> <li>• rezygnacja z udziału w badaniu z powodu niepowodzenia leczenia, rezygnacją z udziału w badaniu z innych przyczyn, zmianą jakości życia, zmianą zdolności poznawczych i motorycznych, zmianą stanu emocjonalnego)</li> </ul> <p><b>profil bezpieczeństwa:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• poszczególne działania niepożądane;</li> <li>• ciężkie działania niepożądane (związane lub niezwiązane z zastosowanym leczeniem);</li> <li>• rezygnacja z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych;</li> <li>• zgon z powodu działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem.</li> </ul>	Nie definiowano	Dobór zasadny zgodny z celem leczenia padaczki.
<b>Typ badań</b>	randomizowane i nierandomizowane badania kliniczne dla oceny skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanej terapii oraz badania o niższej wiarygodności	Nie definiowano	Brak uwag
<b>Inne kryteria</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• badania w języku: angielskim, francuskim, niemieckim oraz polskim,</li> <li>• wyłącznie badania kliniczne z udziałem ludzi,</li> <li>• badania, w których populację docelową stanowili: dorośli i dzieci w wieku 6 lat i starsze z rozpoznaniem napadów padaczkowych częściowych z towarzyszącymi lub nie – wtórnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi (nie uwzględniono padaczki lekoopornej).</li> <li>• badania oceniające skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania okskarbazepiny (produkt leczniczy Oxepilax),</li> <li>• randomizowane badania kliniczne, a w przypadku braku takich badań dla danej populacji, również badania o niższej wiarygodności</li> <li>• ocena wiarygodności (poprawności metodologicznej) wyselekcjonowanych, randomizowanych badań klinicznych wynosiła co najmniej 2 punkty w skali <i>Jadad</i></li> </ul>	Nie definiowano	Brak uwag

Kryteria włączenia nie były nadmiernie zawężone lub poszerzone w stosunku do celu przeglądu. Zastosowane kryteria pozwalały na jednoznaczną kwalifikację badań jako spełniających albo niespełniających kryteriów włączenia do przeglądu systematycznego. Nie pominięto punktów końcowych istotnych klinicznie (liczba zgonów, poprawa jakości życia pacjenta. Zakres analizy klinicznej wnioskodawcy obejmował badania umożliwiające ocenę zarówno skuteczności klinicznej (badanie RCT) jak i praktycznej (badania obserwacyjne).

### 3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych wnioskodawca odnalazł:

- 2 randomizowane badania kliniczne bezpośrednio porównujące skuteczność kliniczną oraz bezpieczeństwo stosowania okskarbazepiny względem karbamazepiny w leczeniu napadów padaczkowych częściowych, opisane w publikacjach pełnotekstowych, badanie SANAD (Marson 2007a, Marson 2007b, Jacoby 2015, Bonnett 2012) oraz Donati 2006 i Donati 2007;

- 1 randomizowane badanie kliniczne bezpośrednio porównujące bezpieczeństwo stosowania okskarbazepiny względem karbamazepiny w analizowanym wskazaniu dostępne tylko w postaci abstraktu konferencyjnego – Dizdarer 2000;
- 1 randomizowane badanie kliniczne bezpośrednio porównujące efekty kliniczne zastosowania okskarbazepiny względem walproinianu sodu w leczeniu napadów padaczkowych częściowych, opisane w publikacjach pełnotekstowych: Donati 2006 Donati 2007;
- 1 randomizowane badanie kliniczne opisane w publikacji pełnotekstowej: Coppola 2007;
- 1 kontrolowane badanie kliniczne dostępne tylko w postaci abstraktu konferencyjnego Gniatkowska-Nowakowska 2010, w których bezpośrednio porównywano skuteczność kliniczną oraz bezpieczeństwo stosowania okskarbazepiny względem lewetyracetamu w leczeniu napadów padaczkowych częściowych.

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

W ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa stosowania okskarbazepiny uwzględniono:

- 2 randomizowane badania kliniczne bezpośrednio porównujące okskarbazepinę z karbamazepiną: Dam 1989 (monoterapia I rzutu), Reinikainen 1987 (monoterapia II rzutu)
- 1 randomizowane badanie bezpośrednio porównujące efekty kliniczne okskarbazepiny względem walproinianu sodu: Christe 1997 (monoterapia I rzutu).

Badania te nie zostały włączone do właściwej analizy skuteczności klinicznej okskarbazepiny ponieważ uwzględniały pacjentów nie tylko padaczką częściową, ale także chorych z napadami padaczkowymi pierwotnie uogólnionymi (wyniki przedstawione zostały łącznie).

W ramach dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa okskarbazepiny wnioskodawca opisał także wyniki:

- 2 randomizowanych badań klinicznych, w których okskarbazepina podawana była w obu analizowanych grupach pacjentów z napadami padaczkowymi częściowymi w ramach monoterapii II rzutu po konwersji z wcześniejszej, niedostatecznie skutecznej monoterapii karbamazepiną: Sachdeo 2001 i Albani 2004.
- 1 randomizowanego badania klinicznego dostępnego w postaci abstraktu, w którym porównywano okskarbazepinę i placebo w monoterapii I rzutu u dzieci z padaczką częściową: Lundgren 2003.

Wnioskodawca zidentyfikował ponadto:

- 8 prospektywnych badań klinicznych bez grupy kontrolnej dotyczących zastosowania okskarbazepiny w monoterapii I rzutu u chorych z nowo zdiagnozowaną padaczką częściową: Dogan 2008, Kim 2014, Pauletto 2006, Serdaroglu 2003, Franzoni 2006, Franzoni 2009, Tzidiridou 2005 i Azizova 2014.
- 1 prospektywne: Martinez 2006, Sachdeo 2006 oraz 5 retrospektywnych badań klinicznych bez grupy kontrolnej: Kothare 2006, Passarella 2005, Van Parys 1994, Friis 1993, Seneviratne 2008 dotyczących zastosowania okskarbazepiny w monoterapii I rzutu lub w II rzucie leczenia (po konwersji z wcześniejszej monoterapii innym lekiem przeciwpadaczkowym),
- 1 prospektywne badanie kliniczne z kohortą kontrolną dotyczące zastosowania okskarbazepiny w ramach terapii wspomagającej (ang. *add-on*) u chorych z napadami padaczkowymi częściowymi: Mazza 2007,
- 2 retrospektywne badania kohortowe oceniające częstość niepowodzenia monoterapii I rzutu za pomocą okskarbazepiny, lewetyracetamu lub walproinianu w populacji pediatrycznej: Bertsche 2014 i Kessler 2013;
- 1 retrospektywne badanie kohortowe oceniające efekty kliniczne stosowania okskarbazepiny, karbamazepiny, lewetyracetamu lub walproinianu w populacji pacjentów starszych: Arif 2010.

Należy zaznaczyć, że w badaniach Tzidiridou 2005, Passarella 2005, Van Parys 1994, Friis 1993, Bertsche 2014, Arif 2010 uwzględniono także pewien odsetek pacjentów z napadami padaczkowymi pierwotnie uogólnionymi. W badaniu Serdaroglu 2003 i Bertsche 2014 również uwzględniono chorych z padaczką pierwotnie uogólnioną, a dodatkowo w badaniu Pauletto 2006 – chorych z padaczką częściową lekooporną, niemniej wyniki dla obu subpopulacji zostały przedstawione oddzielnie.

Dodatkowo, poza wymienionymi już badaniami RCT (Dam 1989, Reinikainen 1987, Christe 1996 Sachdeo 2001, Albani 2004, Lundgren), w ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa stosowania okskarbazepiny uwzględniono raporty opracowane przez EMA oraz FDA, a także 5 retrospektywnych badań obserwacyjnych (Buggy 2010, Bourgeois 2005, Kutluay 2003, Ortenzi 2008, Chung 2007) oraz 7 innych, nierandomizowanych badań klinicznych Cansu 2012 Rattya 1999, Babacan 2012, Yilmaz 2014, Koo 2014, Lin 2010, Luef 2009 dotyczących oceny bezpieczeństwa stosowania okskarbazepiny w populacji chorych z rozpoznaniem padaczki częściowej z towarzyszącymi lub nie, napadami wtórnie uogólnionymi lub rozpoznaniem padaczki pierwotnie uogólnionej.

W analizie wnioskodawcy uwzględnione zostały również opracowania wtórne będące przeglądami systematycznymi z meta-analizą (Koch 2007) oraz bez meta-analzy (Arya 2013), a także 3 opracowania przeglądowe bez meta-analzy których nie opisano w niniejszej AWA bowiem nie spełniały kryteriów przeglądu systematycznego. Dodatkowo, na stronie rejestru badań klinicznych ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)) zidentyfikowano 2 badania nieopublikowane, dotyczące oceny efektów klinicznych okskarbazepiny w porównaniu do lewetyracetamu u chorych z rozpoznaniem padaczki częściowej NCT01498822 (badanie RCT zakończone, którego wyniki nie zostały jeszcze opublikowane), NCT01891890 (badanie RCT z trwającą aktualnie rekrutacją pacjentów).

Tabela 12. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<b>Ocena skuteczności klinicznej/ profilu bezpieczeństwa</b>				
<p><b>SANAD</b> [Marson 2007a, Marson 2007b, Jacoby 2015, Bonnett 2012] <u>Źródło finansowania:</u> grant NHS (program Health Technology Assessment), oraz GlaxoSmithKline, Janssen-Cilag, Novartis Pfizer, Sanofi-Synthelabo i fundacja WellcomeTrust.</p>	<p>Wieloośrodkowe (Wielka Brytania), randomizowane badanie z grupą kontrolną, bez zamaskowania, grupy równoległe, typ IIA<sup>^</sup> Typ hipotezy: non-inferiority Okres obserwacji: co najmniej 12 miesięcy. Ocena w skali Jadad: 3/5.</p>	<p><u>Grupa badana:</u> okskarbazepina, n=210 (populacja analizowana) <u>Grupa kontrolna 1:</u> karbamazepina, n=378 (populacja analizowana). <u>Grupa kontrolna 2:</u> gabapentyna, n=377. <u>Grupa kontrolna 3:</u> lamotrygina, n=378. <u>Grupa kontrolna 4:</u> topiramát, n=378. <u>Schemat leczenia:</u> Pacjentom podawano okskarbazepinę, karbamazepinę, gabapentynę, lamotryginę lub topiramát w odpowiednich dawkach zaleconych przez lekarzy prowadzących.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - wiek ≥ 4 lat, - dwa (lub więcej) niesporowokowane napady padaczkowe w roku poprzedzającym badanie, - pacjenci z nowo zdiagnozowaną padaczką lub pacjenci, u których poprzednia monoterapia przeciwpadaczkowa zakończyła się niepowodzeniem (pod warunkiem że stosowany wcześniej lek nie był jednym z leków uwzględnionych w randomizacji), lub pacjenci, u których poprzednie leczenie spowodowało remisję padaczki, jednak po zakończeniu leczenia objawy powróciły, <u>Kryteria wykluczenia:</u> - istnienie przeciwwskazań do leczenia, - jeśli wszystkie napady padaczkowe pacjenta były ostrymi napadami symptomatycznymi, - wiek ≤4 lat, - postępująca choroba neurologiczna w wywiadzie.</p>	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy</u> - czas od randomizacji do niepowodzenia leczenia (przerwanie terapii z powodu niedostatecznej skuteczności i/lub wystąpienia działań niepożądanych) - czas od randomizacji do osiągnięcia 12-miesięcznej remisji napadów padaczkowych. <u>Drugorzędowe punkty końcowe</u> - czas od randomizacji do wystąpienia pierwszego napadu padaczkowego, - czas od randomizacji do osiągnięcia 2-letniej remisji napadów padaczkowych, - częstość występowania istotnych klinicznie działań niepożądanych pojawiających się po randomizacji.</p>
<p><b>Dizdärer 2000</b> <u>Źródło finansowania:</u> bd</p>	<p>Randomizowane badanie z grupą kontrolną, bez zamaskowania, grupy równoległe, typ IIA<sup>^</sup> Okres obserwacji: 15,6 miesięcy oraz 15,4 w grupie 1. oraz 2. Typ hipotezy: non-inferiority Ocena w skali Jadad: niemożliwa do wykonania</p>	<p><u>Grupa badana:</u> okskarbazepina, n=26 (populacja analizowana). <u>Grupa kontrolna:</u> karbamazepina, n=26 (populacja analizowana). <u>Schemat leczenia:</u> Maksymalne dawki okskarbazepiny lub karbamazepiny wynosiły odpowiednio: 30 oraz 20 mg/kg masy ciała na dobę.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - wiek do 15 lat, - wystąpienie co najmniej 2 napadów padaczkowych częściowych. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - strukturalne zmiany w obrębie mózgowia.</p>	<p>- redukcja częstości/ ustąpienie napadów padaczkowych (brak danych), - ocena profilu bezpieczeństwa.</p>

<p><b>Donati 2006, Donati 2007</b> <u>Źródło finansowania:</u> Novartis Pharma AG.</p>	<p>Wieloośrodkowe, randomizowane badanie z grupą kontrolną, bez zamaskowania, grupy równoległe, typ IIA<sup>^</sup> Typ hipotezy: non-inferiority Okres obserwacji: 6 miesięcy. Ocena w skali Jadad: 3/5.</p>	<p><u>Grupa badana:</u> okskarbazepina, n=55 (populacja analizowana). <u>Grupa kontrolna:</u> karbamazepina, n=28 (populacja analizowana). <u>Grupa kontrolna 2:</u> walproinian sodu, n=29 (populacja analizowana). <u>Schemat leczenia:</u> Dawki okskarbazepiny, karbamazepiny lub walproinianu wynosiły odpowiednio: 19,6 mg; 14,4 mg oraz 20,7 mg/kg masy ciała na dobę.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - wiek 6-17 lat, - pacjenci nie leczeni wcześniej żadną terapią AED, - dwa (lub więcej) niesprokowane napady padaczkowe w wywiadzie (wszystkie typy prostych oraz złożonych napadów częściowych lub napadów częściowych rozwijających się w napady wtórnie uogólnione). <u>Kryteria wykluczenia:</u> - &gt;2 wtórnie uogólnione napady toniczno-kloniczne w okresie 3 miesięcy przed randomizacją, lub napady uogólnione w okresie 6 miesięcy przed randomizacją, - klinicznie istotne zaburzenia psychiatryczne, współistniejące choroby neurologiczne (inne niż padaczka) lub choroby wpływające na zdolności poznawcze pacjenta w wywiadzie.</p>	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy</u> - szybkość przetwarzania informacji (oceniona na podstawie testu CVST - <i>Computerized Visual Searching Task</i>), <u>Drugorzędowe punkty końcowe</u> - dodatkowa ocena szybkości psychomotorycznej, czujności, pamięci i zdolności do uczenia się oraz niewerbalnej inteligencji, - ocena profilu bezpieczeństwa.</p>
<p><b>Coppola 2008</b> <u>Źródło finansowania:</u> bd</p>	<p>Wieloośrodkowe (Włochy), randomizowane badanie z grupą kontrolną, bez zamaskowania, grupy równoległe, typ IIA<sup>^</sup> Typ hipotezy: non-inferiority Okres obserwacji: 18,5 miesięcy (zakres: 12-24 miesiące). Ocena w skali Jadad: 2/5.</p>	<p><u>Grupa badana:</u> okskarbazepina, n=18 (populacja analizowana). <u>Grupa kontrolna:</u> lewetyracetam, n=21 (populacja analizowana). <u>Schemat leczenia:</u> Maksymalne dawki obu leków wynosiły do 20 mg/kg masy ciała na dobę.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - wiek 3-12 lat, - rozpoznanie dziecięcej padaczki typu BECTS według kryteriów ILAE, - występowanie motorycznych napadów częściowych z lub bez wtórnego uogólnienia, - brak wcześniejszego leczenia, - brak deficytów neurologicznych oraz psychicznych. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - nieodpowiedni <i>compliance</i> ze strony rodziców/ opiekunów, - postępujące zaburzenia neurologiczne lub ogólnoustrojowe.</p>	<p>- zmiany częstości napadów padaczkowych/ miesiąc, - 100% redukcja napadów w czasie 18 miesięcy leczenia, - stężenie okskarbazepiny i lewetyracetamu w surowicy krwi, - ocena profilu bezpieczeństwa.</p>
<p><b>Gniatkowska-Nowakowska 2010 (abstrakt)</b> Sponsor: bd</p>	<p>Badanie z grupą kontrolną, grupy równoległe. Okres obserwacji: 2 lata. Badanie nieopublikowane. Typ hipotezy: brak informacji Ocena w skali Jadad: niemożliwa do wykonania.</p>	<p><u>Grupa badana:</u> okskarbazepina, n=37 (populacja analizowana). <u>Grupa kontrolna:</u> lewetyracetam, n=28, (populacja analizowana). <u>Schemat leczenia:</u> Dawka okskarbazepiny wynosiła 30-40 mg/kg/dzień, a dawka lewetyracetamu - 1000-3000 mg/dobę.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - wiek (6-17 lat), - zdiagnozowana padaczka częściowa złożona. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - brak danych.</p>	<p>- 100% redukcja napadów padaczkowych, - 75% redukcja napadów padaczkowych, - 50% redukcja napadów padaczkowych, - &lt;25% redukcja napadów padaczkowych, - ocena profilu bezpieczeństwa.</p>
<p><b>Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa</b></p>				

<p><b>Dam 1989</b> Sponsor: Ciba-Geigy, Ltd.</p>	<p>Wieloośrodkowe (20 ośrodków w Danii, Norwegii, Szwecji i Finlandii) badanie randomizowane z grupą kontrolną i podwójnym zamaskowaniem, typ IIA<sup>^</sup>. Typ hipotezy: non-inferiority Okres obserwacji/ leczenia: 52-56 tygodni. Ocena w skali Jadad: 3/5.</p>	<p><u>Grupa badana:</u> okskarbazepina n=94 (populacja analizowana). <u>Grupa kontrolna:</u> karbamazepina, n=100 (populacja analizowana). <u>Schemat leczenia:</u> Początkowa dawka okskarbazepiny wynosiła 300 mg/ dobę, a karbamazepiny - 200 mg/ dobę. Dawki były stopniowo zwiększane.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - kobiety lub mężczyźni w wieku 15-65 lat -pacjenci z nowo zdiagnozowaną i nie leczoną wcześniej padaczką, -napady padaczkowe pierwotnie uogólnione (tonicznie-kliniczne) lub napady padaczkowe częściowe z lub bez wtórnego uogólnienia (zaklasyfikowane zgodnie z wytycznymi Międzynarodowej Klasyfikacji Napadów Padaczkowych ICES). <u>Kryteria wykluczenia:</u> - kobiety w ciąży lub starające się o zajście w ciążę, - choroby wątroby, nerek, serca lub tarczycy w wywiadzie, -obniżony poziom leukocytów i/lub trombocytów, -obecność nieoperacyjnego guza, -nadwrażliwość na karbamazepinę lub trójcykliczne leki przeciwdepresyjne, -wcześniejsza terapia lekami, które wchodziły w interakcje z karbamazepiną.</p>	<p>- zmiany częstości napadów padaczkowych, - tolerancja leczenia (działania niepożądane obserwowane przez pacjenta lub lekarza, zmiany wyników badań laboratoryjnych), - zmiany stężenia okskarbazepiny oraz karbamazepiny w surowicy.</p>
<p><b>Reinikainen 1987</b> Sponsor: Ciba-Geigy, Ltd.</p>	<p>Jednoośrodkowe (ośrodek w Finlandii) badanie randomizowane z grupą kontrolną i podwójnym zamaskowaniem, typ IIA<sup>^</sup>. Typ hipotezy: non-inferiority Okres obserwacji/ leczenia podtrzymującego: 48-50 tygodni. Ocena w skali Jadad: 3/5.</p>	<p><u>Grupa badana:</u> okskarbazepina n=17 (populacja analizowana). <u>Grupa kontrolna:</u> karbamazepina, n=19 (populacja analizowana). <u>Schemat leczenia:</u> Początkowa dawka okskarbazepiny wynosiła 300 mg/ dobę, a karbamazepiny - 200 mg/ dobę. Dawki były stopniowo zwiększane.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - przewlekłe leczenie fenytoiną, które nie zapewniało odpowiedniej kontroli napadów padaczkowych lub/ i było źle tolerowane. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - kobiety w ciąży lub starające się o zajście w ciążę, - choroby serca, wątroby, nerek lub tarczycy w wywiadzie, -obniżony poziom leukocytów i/lub trombocytów we krwi, -obecność nieoperacyjnego guza, -nadwrażliwość na karbamazepinę lub trójcykliczne leki przeciwdepresyjne.</p>	<p>- zmiany częstości napadów padaczkowych, - tolerancja leczenia (działania niepożądane obserwowane przez pacjenta lub lekarza, zmiany wyników badań laboratoryjnych), - inne kryteria (zmiany stężenia okskarbazepiny oraz karbamazepiny w surowicy).</p>
<p><b>Randomizowane badanie kliniczne; okskarbazepina vs walproinian sodu</b></p>				
<p><b>Christe 1997</b> Sponsor: bd</p>	<p>Wieloośrodkowe (ośrodki w Belgii, Brazylii, Francji, Niemczech, Holandii, Południowej Afryce, Hiszpanii i Wielkiej Brytanii), randomizowane, podwójnie zamaskowane badanie z grupami równoległymi, typ IIA<sup>^</sup>. Typ hipotezy: non-inferiority Okres obserwacji: 56 tygodni. Ocena w skali Jadad: 4/5.</p>	<p><u>Grupa badana:</u> okskarbazepina, n=128 (populacja analizowana). <u>Grupa kontrolna:</u> walproinian sodu, n=121 (populacja analizowana). <u>Schemat leczenia:</u> Początkowa dawka obu leków wynosiła 300 mg/dobę. Dawka była stopniowo przez okres 8 tygodni.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - wiek: 15-65 lat, - zdiagnozowana padaczka częściowa lub uogólnione napady tonicznie-kliniczne bez początku częściowego, - minimum dwa napady padaczkowe w odstępie czasu 48 h w okresie 6 miesięcy przed badaniem. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - stosowanie wcześniej innej terapii AED, -ciąża lub prawdopodobieństwo bycia w ciąży, - stan padaczkowy, ciężka choroba psychiczna lub ciężkie upośledzenie umysłowe, postępująca choroba neurologiczna, a alkoholizm lub nadużywanie narkotyków oraz wszelkie inne istotne choroby organiczne w wywiadzie.</p>	<p>- redukcja częstości napadów padaczkowych, - ocena profilu bezpieczeństwa.</p>



Randomizowane badanie kliniczne; okskarbazepina w obu grupach (brak poszukiwanego komparatora)				
<p><b>Sachdeo 2001</b> Sponsor: <i>Novartis Pharmaceuticals.</i></p>	<p>Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zamaskowane badanie z grupami równoległymi, typ IIA<sup>^</sup>. Okres leczenia: 126 dni (w ramach fazy z podwójnym zamaskowaniem). Ocena w skali Jadad: 5/5.</p>	<p><u>Grupa badana:</u> okskarbazepina w dawce 2400 mg/ dobę, n=49 (populacja analizowana). <u>Grupa kontrolna:</u> okskarbazepina w dawce 300 mg/ dobę, n=45 (populacja analizowana). <u>Schemat leczenia:</u> Dawka okskarbazepiny wynosiła 1200 mg lub 300 mg na dobę.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - mężczyźni i kobiety w wieku <math>\geq 12</math> lat i o masie ciała co najmniej 41 kg, -częściowe napady padaczkowe (napady częściowe proste, napady częściowe złożone, napady wtórnie uogólnione), - wcześniejsza monoterapia karbamazepiną o niedostatecznej skuteczności lub/i źle tolerowana, -udokumentowana częstość napadów padaczkowych w ilości 2-40 w ciągu 28-dniowej fazy badań przesiewowych, -stężenie sodu w surowicy <math>&gt; 130</math> mmol/L, -potwierdzony rezonansem magnetycznym lub tomografią komputerową brak uszkodzeń mózgu, -zapis EEG z lokalizacją ogniska padaczkowego; <u>Kryteria wykluczenia:</u> - ciąża oraz laktacja, - stan padaczkowy w okresie 3 miesięcy przed terapią, - drgawki nie padaczkowe; pochodzenia toksycznego, drgawki wywołane zaburzeniami metabolicznymi lub drgawki w przebiegu choroby infekcyjnej, -nie przestrzeganie zaleceń poprzedniej terapii AED, -istotne klinicznie choroby psychiatryczne lub neurologiczne w wywiadzie. -alkoholizm lub inne uzależnienia, -częste stosowanie benzodiazepin, -istotne klinicznie nieprawidłowości w badaniu EKG, -stosowanie badanego leku w okresie 60 dni przed włączeniem do próby, -oddanie krwi w okresie 30 dni przed włączeniem, -stosowanie leków z grupy dihydropirydynowych blokerów kanałów wapniowych, -nadwrażliwość na okskarbazepinę, jej metabolity lub karbamazepinę.</p>	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy</u> - czas do uzyskania jednego z czterech wstępnie zdefiniowanych zdarzeń (1.podwójny wzrost miesięcznej częstości napadów padaczkowych w każdym okresie 28-dniowym poczynszy od fazy początkowej badania; 2.podwójny wzrost najwyższej 2-dniowej częstości napadów padaczkowych; 3.wystąpienie napadów uogólnionych, jeśli nie wystąpiły podczas fazy wstępnej badania; 4.przedłużenie czasu trwania napadów uogólnionych, które w opinii lekarskiej wymagało interwencji). <u>Drugorzędowe punkty końcowe</u> - odsetek pacjentów, u którego wystąpiły ww. zdarzenia, - ocena profilu bezpieczeństwa.</p>
<p><b>Albani 2004</b> Sponsor: bd</p>	<p>Wieloośrodkowe (41 ośrodków we Włoszech), randomizowane, podwójnie zamaskowane badanie z grupami równoległymi, typ IIA<sup>^</sup>. Okres leczenia: 2 miesiące. Ocena w skali Jadad: 2/5.</p>	<p><u>Grupa badana:</u> okskarbazepina wprowadzona „z dnia na dzień” (ang. <i>overnight switch</i>), n=140 (populacja analizowana). <u>Grupa kontrolna:</u> okskarbazepina wprowadzana stopniowo (ang. <i>progressive switch</i>), n=146 (populacja analizowana). <u>Schemat leczenia:</u> Średnia dawka okskarbazepiny podawana na zakończeniu badania wynosiła 1186,0 oraz 1138,5 mg/ dobę, odpowiednio w grupie 1. oraz 2.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - mężczyźni i kobiety w wieku <math>\geq 14</math> lat, -częściowe napady padaczkowe (napady częściowe proste, napady częściowe złożone, napady wtórnie uogólnione), - wcześniejsza monoterapia karbamazepiną o niedostatecznej skuteczności lub/i źle tolerowana. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - występowanie napadów padaczkowych pierwotnie uogólnionych lub napadów rzekomo padaczkowych, - stan padaczkowy w czasie ostatnich 6 miesięcy, - napady padaczkowe występujące po sobie w okresie 30 minut, - progresywne zmiany zobrazowane w badaniu MRI lub CT,</p>	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy</u> - zmiany liczby napadów padaczkowych/ miesiąc w czasie od randomizacji do końca trwania badania. <u>Drugorzędowe punkty końcowe</u> -różnica częstości napadów padaczkowych w trakcie leczenia okskarbazepiną oraz przed konwersją (w czasie leczenia karbamazepiną), - ocena profilu bezpieczeństwa.</p>

			<ul style="list-style-type: none"> <li>- jakiegokolwiek inne schorzenia mogące wpływać na przebieg leczenia w ramach badania,</li> <li>- ciąża lub okres karmienia piersią,</li> <li>- występowanie zaburzeń psychicznych wymagających interwencji lekarskiej w czasie ostatnich 6 miesięcy,</li> <li>- nadwrażliwość na okskarbazepinę.</li> </ul>	
<p><b>Lundgren, 2003 (abstrakt)</b> Sponsor: bd</p>	<p>Wieloośrodkowe badanie randomizowane z grupą kontrolną i podwójnym zamaskowaniem, typ IIA<sup>^</sup>. Okres leczenia: 16 tygodni.</p>	<p><u>Grupa badana:</u> okskarbazepina n=9 (populacja analizowana). <u>Grupa kontrolna:</u> placebo, n=13 (populacja analizowana). <u>Schemat leczenia:</u> Początkowa dawka okskarbazepiny wynosiła 600-1500 mg/ dobę (18-37 mg/kg/dobę).</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - rozpoznanie padaczki częściowej, - co najmniej 2 napady padaczkowe w czasie ostatnich 6 miesięcy, - brak wcześniejszego leczenia za pomocą AED. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - brak danych.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- zmiany częstości napadów padaczkowych,</li> <li>- ocena profilu bezpieczeństwa.</li> </ul>

Tabela 13. Charakterystyka badań klinicznych o niższej wiarygodności włączonych do analizy klinicznej.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
<b>Ocena skuteczności klinicznej/ profilu bezpieczeństwa</b>				
<b>Badania prospektywne bez grupy kontrolnej</b>				
<p><b>Dogan 2008</b> Sponsor: Akdeniz University Research Foundation.</p>	<p>Jednoośrodkowe, prospektywne, otwarte badanie kliniczne bez grupy kontrolnej i zamaskowania, typ IVC<sup>^</sup>. Okres obserwacji: 18 miesięcy (zakres: 14-32). Ocena w skali Jadad/ NOS: nd</p>	<p>Pacjenci w wieku 20-82 lat z nowo zdiagnozowaną padaczką częściową (napady częściowe proste, napady częściowe złożone), wcześniej nieleczeni. Grupa badana: okskarbazepina, n=147 (populacja analizowana). Schemat leczenia: Pacjentom podawano okskarbazepinę w początkowej dawce 600 mg dziennie, po 2 tygodniach dawkę zwiększono do 900 mg dziennie, kolejne decyzje o zwiększaniu lub zmniejszaniu dawek leku w zależności od stopnia odpowiedzi podejmował lekarz prowadzący.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- zmiany częstości napadów padaczkowych,</li> <li>- remisja choroby definiowana jako całkowity brak napadów padaczkowych przez co najmniej 12 miesięcy,</li> <li>- ocena bezpieczeństwa terapii na podstawie zgłaszanych działań niepożądanych.</li> </ul>	<p>Kryteria włączenia: - wiek (20-82 lat), - dwa lub więcej niesprokowane napady padaczkowe częściowe proste i/lub złożone (z lub bez uogólnienia wtórnego) w wywiadzie, - przynajmniej jeden napad padaczkowy w przebiegu ostatnich dwóch miesięcy. Kryteria wykluczenia: - brak danych.</p>
<p><b>Kim 2014</b> Sponsor: Korean Health Technology R&amp;D Project.</p>	<p>Wieloośrodkowe, prospektywne, otwarte badanie kliniczne bez grupy kontrolnej i zamaskowania, typ IVC<sup>^</sup>. Okres obserwacji: 231,8 dni (zakres: 182-348). Ocena w skali Jadad/ NOS: nd</p>	<p>Pacjenci z nowo zdiagnozowaną padaczką częściową. Grupa badana: okskarbazepina, n=99 (populacja analizowana). Schemat leczenia: Pacjentom podawano okskarbazepinę w dawkach indywidualnie dobieranych przez lekarza; średnia dawka okskarbazepiny wynosiła 693,8 mg (±208,9) na</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ocena funkcji poznawczych pacjentów poddanych terapii (m.in. za pomocą skali inteligencji Wechslera),</li> <li>- ocena nastroju, stopnia odczuwanego niepokoju oraz niepełnosprawności umysłowej, a także ocena jakości życia pacjentów przed i po terapii okskarbazepiną.</li> </ul>	<p>Kryteria włączenia: - pacjenci z nowo zdiagnozowaną padaczką częściową, - 2 lub więcej niesprokowane napady padaczkowe częściowe (z uwzględnieniem napadów częściowych przechodzących w napady wtórnie uogólnione) w ciągu ostatnich dwóch lat. Kryteria wykluczenia: - objawy postępujących zaburzeń neurologicznych,</p>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
		dobę.		<ul style="list-style-type: none"> <li>- ciężkie zaburzenia psychiczne w wywiadzie,</li> <li>- uzależnienie od alkoholu lub innych substancji w wywiadzie,</li> <li>- choroby przewlekłe w wywiadzie,</li> <li>- ciągłe stosowanie jakiegokolwiek leku wpływającego na ośrodkowy układ nerwowy,</li> <li>- urazy głowy z utratą przytomności w wywiadzie,</li> <li>- wcześniejszy udział w badaniach neuropsychologicznych obejmujących badania tożsame z badaniami prezentowanymi w publikacji,</li> <li>- wcześniejsze stosowanie terapii AED,</li> <li>- wynik IQ poniżej 70,</li> <li>- jakiegokolwiek warunki, mogące zakłócać obiektywne przeprowadzenie testów.</li> </ul>
<b>Pauletto 2006</b> Sponsor: bd	Wieloośrodkowe (18 ośrodków we Włoszech), prospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej i zamaskowania, typ IVC <sup>^</sup> . Okres obserwacji: 12 miesięcy. Ocena w skali Jadad/ NOS: nd	Pacjenci dorośli (w wieku od 17 do 83 lat) z nowo zdiagnozowaną lub lekooporną (wyniki nieopisane) padaczką częściową. Grupa badana: okskarbazepina, n=202, w tym 54 chorych z nowo zdiagnozowaną padaczką częściową (populacja analizowana). Schemat leczenia: Pacjentom podawano okskarbazepinę w zakresie dawek: 300-3000 mg/ dobę; większość pacjentów otrzymywała dawki poniżej 1000 mg dziennie.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- zmiany miesięcznej częstości występowania napadów padaczkowych,</li> <li>- ocena profilu bezpieczeństwa.</li> </ul>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pacjenci dorośli (wiek <math>\geq 17</math> lat),</li> <li>- zdiagnozowana padaczka częściowa,</li> <li>- pacjenci laboratoryjni przychodni w ośrodkach biorących udział w badaniu.</li> </ul> <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- choroba hematologiczna lub zaburzenia elektrolitów (poziom sodu w osoczu <math>&lt;130</math> mEq/L) w wywiadzie,</li> <li>- ciąża lub laktacja,</li> <li>- ciężkie zaburzenia psychiczne w wywiadzie,</li> <li>- uzależnienia w wywiadzie,</li> <li>- nadwrażliwość na karbamazepinę lub substancje pomocnicze tabletek z okskarbazepiną.</li> </ul>
<b>Serdaroglu 2003</b> Sponsor: bd	Wieloośrodkowe, prospektywne badanie otwarte, bez randomizacji, bez grupy kontrolnej i bez zamaskowania, typ IVC <sup>^</sup> . Okres obserwacji: 6 miesięcy. Ocena w skali Jadad/ NOS: nd	Dzieci (w wieku powyżej 4 lat) z padaczką częściową i padaczką uogólnioną (wyniki nieopisane). Grupa badana: okskarbazepina, n=42, w tym 17 chorych z padaczką częściową (populacja analizowana). Schemat leczenia: Początkowa dawka okskarbazepiny wynosiła 10 mg/kg, po czym została zwiększona do 20 mg/kg oraz 30 mg/kg masy ciała/dobę, odpowiednio w 2. i 3. tygodniu terapii. W przypadku niedostatecznej kontroli napadów padaczkowych dawkę zwiększano do 45 mg/kg masy ciała/dobę.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- zmiany miesięcznej częstości występowania napadów padaczkowych,</li> <li>- ocena profilu bezpieczeństwa.</li> </ul>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wiek dziecka - co najmniej 4 lata,</li> <li>- nowo zdiagnozowana padaczka częściowa,</li> <li>- pacjenci ambulatoryjni z 2 napadami padaczki częściowej lub uogólnionej w wywiadzie.</li> </ul> <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wcześniejsze stosowanie terapii AED.</li> </ul>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
Franzoni 2006, Franzoni 2009 (abstrakt) Sponsor: bd	Prospektywne badanie otwarte, bez randomizacji, bez grupy kontrolnej i bez zamaskowania, typ IVC <sup>^</sup> . Okres obserwacji: 24 miesiące / 36 miesięcy Ocena w skali Jadad/ NOS: nd	Dzieci (średnia wieku – 7,75 lat) z nowo zdiagnozowaną padaczką częściową. Grupa badana: okskarbazepina, n=36, w tym: 25 dzieci (69,5%) z padaczką idiopatyczną, 8 (22,2%) – z padaczką symptomatyczną oraz 3 chorych (8,3%) z padaczką kryptogenną (populacja analizowana). Schemat leczenia: Po upływie 3 miesięcy od rozpoczęcia monoterapii dawka leku wynosiła 15,4 mg/kg masy ciała/dobę (zakres: 10,2-23,5). W przypadku nieodpowiedniej kontroli napadów dawkę leku zwiększano do 10 mg/kg masy ciała/dobę.	- zmiany częstości występowania napadów padaczkowych, - odpowiedź na leczenie, - monitorowanie czynności bioelektrycznej mózgu (badanie EEG), - zmiany stężenia MHD w surowicy krwi, - ocena profilu bezpieczeństwa, w tym zmiany parametrów biochemicznych w badaniu laboratoryjnym, - wycofanie z badania z powodu braku skuteczności terapii lub złej tolerancji.	Kryteria włączenia: - wiek $\geq 2$ lat, - rozpoznanie symptomatycznej, idiopatycznej lub kryptogennej padaczki częściowej z lub bez wtórnego uogólnienia, zgodnie z klasyfikacją ILAE, - brak wcześniejszego leczenia za pomocą AED, - co najmniej 2 napady padaczkowe w czasie ostatniego miesiąca, - pisemna zgoda rodziców lub opiekunów na udział dziecka w badaniu. Kryteria wykluczenia: - nieodpowiednie stosowanie się do zaleceń lekarskich przez rodziców lub opiekunów dzieci, - napady miokloniczne lub napady nieświadomości, - napady padaczkowe pierwotnie uogólnione.
Tzitiridou 2005 Sponsor: Novartis Pharmaceuticals.	Jednoośrodkowe, prospektywne badanie otwarte, bez randomizacji i zamaskowania, typ IIIA <sup>^</sup> (jeden wskaźnik psychometryczny porównywano z wynikami uzyskanymi w grupie dzieci zdrowych). Okres obserwacji: 18 miesięcy. Ocena w skali Jadad/ NOS: nd	Dzieci (w wieku od 5,2 do 11,6 lat) z nowo rozpoznaną padaczką typu BECTS. Grupa badana: okskarbazepina, n=70, w tym: 74% dzieci z epizodyczną padaczką częściową, 13% z epizodyczną padaczką częściową i napadami wtórnie uogólnionymi oraz 13% z napadami pierwotnie uogólnionymi (populacja analizowana). Schemat leczenia: Początkowa dawka okskarbazepiny wynosiła 10 mg/kg, po czym została zwiększona do 20 mg/kg oraz 25 mg/kg masy ciała/dobę, odpowiednio w 2. i 3. tygodniu terapii. W przypadku niedostatecznej kontroli napadów padaczkowych w 4. tygodniu terapii dawkę zwiększano do 30 mg/kg masy ciała/dobę.	- monitorowanie aktywności bioelektrycznej mózgu (badanie EEG), - ocena funkcji poznawczych i behawioralnych za pomocą badań neuropsychologicznych - częstości występowania napadów padaczkowych, - zmiany stężenia MHD w surowicy krwi, - ocena profilu bezpieczeństwa.	Kryteria włączenia: - nowo zdiagnozowana padaczka typu BECTS, - dwa lub więcej napadów padaczkowych w czasie ostatnich 6 miesięcy, uwzględniając napady nocne oraz napady w stanie świadomości wymagające leczenia, - brak wcześniejszego leczenia za pomocą AED, - wykonanie badania obrazowego mózgu za pomocą rezonansu magnetycznego. Kryteria wykluczenia: - rozpoznanie chorób lub zaburzeń funkcjonowania serca, wątroby, nerek, układu endokrynnego, pokarmowego, - rozpoznanie schorzeń onkologicznych, - napady padaczkowe wywołane chorobami metabolicznymi, nowotworami lub aktywnymi infekcjami.
<b>Azizova 2014 (abstrakt)</b> Sponsor: bd	Jednoośrodkowe, prospektywne badanie otwarte, bez randomizacji i zamaskowania, typ IVC <sup>^</sup> (w badaniu wyodrębniono 3 grupy chorych stosujących różne początkowe dawki okskarbazepiny). Okres obserwacji: 6 tygodni. Badanie niepublikowane. Ocena w skali Jadad/ NOS: nd	Pacjenci dorośli (średnia wieku 33,8 $\pm$ 15,3 lat) z rozpoznaniem padaczki częściowej. Grupa badana: okskarbazepina, n=48, (populacja analizowana). Schemat leczenia: Okskarbazepinę w monoterapii podawano w dawkach początkowych wynoszących: 300 mg/dobę; 600 mg/dobę lub 1200 mg/dobę (maksymalnie 2400 mg/dobę).	- wpływ leczenia na funkcje poznawcze, - monitorowanie aktywności bioelektrycznej mózgu (badanie EEG), - zmiany częstości występowania napadów padaczkowych, - ocena profilu bezpieczeństwa.	Kryteria włączenia: - nowo zdiagnozowana padaczka częściowa, - brak wcześniejszego leczenia za pomocą AED. Kryteria wykluczenia: - brak danych.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
<b>Martinez 2006, Sachdeo 2006</b> Sponsor: bd	Wieloośrodkowe (70 ośrodków w Stanach Zjednoczonych), prospektywne badanie otwarte, bez grupy kontrolnej i zamaskowania, typ IVC <sup>^</sup> . Okres obserwacji: 16 tygodni. Ocena w skali Jadad/ NOS: nd	Pacjenci w wieku $\geq 12$ lat z padaczką częściową (napady częściowe proste lub złożone lub wtórnie uogólnione napady toniczno-kloniczne) stosujący okskarbazepinę po konwersji z poprzedniej terapii z powodu niskiej skuteczności lub złej tolerancji. Grupa badana: okskarbazepina, n=241, (populacja analizowana). Schemat leczenia: Początkowa dawka okskarbazepiny wynosiła 8-10 mg/kg/dzień u dzieci, oraz 600 mg dziennie u osób dorosłych, przy czym dawkę tą zwiększano w okresie pierwszych 4 tygodni terapii, w miarę obniżania dawki wcześniej stosowanej terapii AED. Średnia dawka okskarbazepiny wynosiła 1200 mg/ dobę.	Pierwszorzędowy punkt końcowy: - zmiana miesięcznej częstości napadów padaczkowych ( $\geq 50\%$ , $\geq 75\%$ lub 100% redukcja napadów padaczkowych), Drugorzędowe punkty końcowe: - ocena bezpieczeństwa terapii, - wpływ terapii na jakość życia chorych oceniana za pomocą kwestionariusza QOLIE-31.	Kryteria włączenia: - wiek $\geq 12$ lat, - pacjenci stosujący terapię AED inną niż okskarbazepina i wymagający zmiany tej terapii z powodu niskiej skuteczności lub działań niepożądanych, - 2-40 napadów padaczkowych miesięcznie w okresie 3 miesięcy przed rozpoczęciem badania, - wyniki badań laboratoryjnych w normie, w tym poziom sodu w osoczu $> 130$ mEq/L. Kryteria wykluczenia: - napady padaczkowe wywołane zaburzeniami metabolicznymi, ekspozycją na toksyny lub infekcją, - drgawki nie padaczkowe, - stan padaczkowy w okresie 2 miesięcy przed terapią, - próby samobójcze, uzależnienia, choroby neurologiczne i psychiatryczne w wywiadzie.
<b>Badania retrospektywne bez grupy kontrolnej</b>				
Kothare 2006 Sponsor: bd	Jednoośrodkowe, retrospektywne badanie bez grupy kontrolnej i zamaskowania, typ IVC <sup>^</sup> . Okres obserwacji: 3 mies. - 8 lat. Ocena w skali Jadad/ NOS: nd	Dzieci i młodzież w wieku od 6 do 18 lat z rozpoznaniem padaczki częściowej o różnej etiologii, poddani monoterapii okskarbazepiną. Grupa badana: okskarbazepina, n=61 (populacja analizowana). Schemat leczenia: Zakres dawek okskarbazepiny wynosił 6-71 mg/kg masy ciała na dobę (średnia dawka: $26,3 \pm 11,4$ mg/ kg masy ciała/ dobę).	- zmiana częstości występowania napadów padaczkowych, - ocena profilu bezpieczeństwa.	Kryteria włączenia: - rozpoznanie padaczki częściowej o różnej etiologii, - stosowanie okskarbazepiny w monoterapii. Kryteria wykluczenia: - brak danych.
Passarella 2005 Sponsor: bd	Jednoośrodkowe, retrospektywne badanie bez grupy kontrolnej i zamaskowania, typ IVC <sup>^</sup> . Okres obserwacji: 12 miesięcy. Ocena w skali Jadad/ NOS: nd	Pacjenci w wieku $\geq 16$ lat z nowo zdiagnozowaną padaczką częściową (napad częściowy prosty lub napad częściowy złożony z wtórnym uogólnieniem) lub uogólnioną, lub z padaczką leczoną wcześniej inną terapią AED niż okskarbazepina. Grupa badana: okskarbazepina, n=61 (populacja analizowana). Schemat leczenia: Początkowa dawka okskarbazepiny wynosiła 300 mg dziennie (podanie doustne) i była stopniowo zwiększana w zależności od stopnia odpowiedzi na lek, nawet do 1800 mg/ dobę.	- zmiana częstości występowania napadów padaczkowych, - ocena profilu bezpieczeństwa.	Kryteria włączenia: - wiek $\geq 16$ lat, - pacjenci ambulatoryjni, - nowo zdiagnozowana padaczka częściowa (napad częściowy prosty lub napad częściowy złożony z wtórnym uogólnieniem) lub uogólniona, lub padaczka leczona wcześniej inną niż okskarbazepina terapią AED. Kryteria wykluczenia: - nadwrażliwość na okskarbazepinę, karbamazepinę, trójcykliczne leki przeciwdepresyjne, - blok przedsionkowo-komorowy lub supresja szpiku kostnego w wywiadzie,

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
				- trwające leczenie inhibitorami oksydazy monoaminowej, - ciąża lub laktacja.
Van Parys 1994 Sponsor: bd	Jednoośrodkowe (ośrodek w Holandii), retrospektywne badanie bez grupy kontrolnej i zamaskowania, typ IVC <sup>^</sup> . Okres obserwacji: średnio 43 mies. Ocena w skali Jadad/ NOS: nd	Pacjenci z padaczką (bez ograniczeń wiekowych) leczeni okskarbazepiną, którzy z różnych przyczyn zrezygnowali z wcześniejszej terapii karbamazepiną lub którzy wcześniej nie stosowali terapii AED. Grupa badana: okskarbazepina, n=260 (populacja analizowana). Schemat leczenia: Pacjentom podawano okskarbazepinę w dawkach indywidualnie dobieranych przez lekarza prowadzącego dany przypadek.	- zmiana częstości występowania napadów padaczkowych, - ocena bezpieczeństwa terapii na podstawie odnotowywanych działań niepożądanych.	Kryteria włączenia: - pacjenci, którzy z różnych przyczyn zrezygnowali z terapii karbamazepiną lub którzy nigdy nie stosowali terapii AED. Kryteria wykluczenia: - brak danych.
Friis 1993 Sponsor: bd	Wieloośrodkowe (8 ośrodków w Danii), retrospektywne badanie bez grupy kontrolnej i zamaskowania, typ IVC <sup>^</sup> . Okres obserwacji: średnio 22,5 mies. Ocena w skali Jadad/ NOS: nd.	Pacjenci w wieku od 2 do 90 lat ze zdiagnozowaną padaczką (napady częściowe złożone z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia, napady częściowe proste z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia, napady pierwotnie uogólnione oraz inne typy napadów padaczkowych). Grupa badana: okskarbazepina, n=947 (populacja analizowana). Schemat leczenia: Średnia dzienna dawka okskarbazepiny wynosiła 30 mg/kg u dzieci, 18 mg/kg u osób dorosłych oraz 15 mg/kg u osób starszych. 63% pacjentów stosowało okskarbazepinę jako monoterapię, a 37% - w ramach leczenia skojarzonego.	- zmiana częstości występowania napadów padaczkowych, - ocena profilu bezpieczeństwa.	Kryteria włączenia: - zdiagnozowana padaczka (różne typy), - pacjenci ambulatoryjni. Kryteria wykluczenia: - brak danych.
Seneviratne 2008 Sponsor: Novartis Pharmaceuticals Australia.	Jednoośrodkowe, retrospektywne badanie bez grupy kontrolnej i zamaskowania, typ IVC <sup>^</sup> . Okres obserwacji: średnio 15,71±8,19 miesięcy w monoterapii oraz 13,11 ± 8,49 miesięcy w terapii add-on. Ocena w skali Jadad/ NOS: nd	Pacjenci dorośli w wieku powyżej 16 lat z rozpoznaniem padaczki częściowej leczonej wcześniej za pomocą leku innego niż okskarbazepina. Grupa badana: okskarbazepina, n=98 (populacja analizowana). Schemat leczenia: Średnia dzienna dawka okskarbazepiny wynosiła 947 ± 492 mg. 14,3% pacjentów stosowało okskarbazepinę jako monoterapię, a 85,7% - w ramach leczenia skojarzonego.	- zmiana częstości występowania napadów padaczkowych, - wskaźnik ciągłości terapii (ang. retention rates), - ocena profilu bezpieczeństwa.	Kryteria włączenia: - zdiagnozowana padaczka częściowa, - wiek >16 lat, - pacjenci ambulatoryjni. Kryteria wykluczenia: - brak danych.
<b>Badanie prospektywne z kohortą kontrolną</b>				

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
<b>Mazza 2007</b> Sponsor: bd	Jednoośrodkowe, prospektywne badanie z równoczesną kohortą kontrolną, bez zamaskowania, typ IIIA <sup>^</sup> . Okres obserwacji: 3 miesiące. Ocena w skali NOS: wysoka.	Dorośli pacjenci z padaczką częściową. Grupa badana: okskarbazepina + inny lek przeciwpadaczkowy (AED), n=40 (populacja analizowana). Grupa kontrolna: AED, n=40. Schemat leczenia: Średnia stosowana dawka okskarbazepiny wynosiła 1215 mg (±470) na dobę.	- nasilenie objawów depresji i stanów lękowych oceniane za pomocą: skali depresji Hamiltona (HDRS), skali dystymii Cornella (CDRS), skali depresji Becka (BDI) oraz skali oceny lęku Hamiltona (HARS).	Kryteria włączenia: - wiek (pacjenci dorośli), - zdiagnozowana padaczka częściowa. Kryteria wykluczenia: - zaburzenia funkcji poznawczych uniemożliwiające wypełnienie testów psychologicznych, - zmiany strukturalne w mózgu (np. guzy mózgu).
<b>Badania retrospektywne z kohortą kontrolną</b>				
<b>Bertsche 2014</b> Sponsor: Lesmüller-Stiftung München, Förderinitiative Pharmazeutische Betreuung Berlin.	Jednoośrodkowe, retrospektywne badanie z równoczesną kohortą kontrolną, bez zamaskowania, typ IIIC <sup>^</sup> . Okres obserwacji: do 12 miesięcy (lub czas do zaprzestania terapii, zmiany leku na inny lub dodania drugiego leku do istniejącej terapii). Ocena w skali NOS: średnia.	Pacjenci w wieku od 6. miesiąca życia do 18 lat z padaczką częściową (ogniskową) lub uogólnioną. Grupa badana: okskarbazepina, n=34. Grupa kontrolna: lewetyracetam, n=61. Grupa kontrolna: walproinian, n=49 (populacje analizowane). Schemat leczenia: bd, szeroki zakres dawek.	- częstość niepowodzenia monoterapii I rzutu z powodu braku skuteczności leczenia lub/i działań niepożądanych.	Kryteria włączenia: - zdiagnozowana padaczka ogniskowa lub uogólniona, - rozpoczęcie terapii okskarbazepiną, lewetyracetamem lub walproinianem, - co najmniej 1 badanie EEG wykonane w ośrodku klinicznym, - leczenie szpitalne lub ambulatoryjne nadzorowane przez lekarzy z danego ośrodka klinicznego. Kryteria wykluczenia: - napady nieświadomości, - badanie EEG wykonane w danym ośrodku klinicznym lecz dalsza terapia nadzorowana przez lekarzy z innego ośrodka, - stosowanie leków przeciwpadaczkowych z powodu innych wskazań np. migreny.
<b>Kessler 2013 (abstrakt)</b> Sponsor: bd	Jednoośrodkowe, retrospektywne badanie z równoczesną kohortą kontrolną, bez zamaskowania, typ IIIC <sup>^</sup> . Okres obserwacji: brak informacji. Badanie nieopublikowane. Ocena w skali NOS: niemożliwa do wykonania.	Pacjenci w wieku od 1. roku życia do 17 lat (średni wiek – 7,3 lat) z nowo rozpoznaną padaczką ogniskową (częściową). Grupa badana: okskarbazepina, n=127. Grupa kontrolna: lewetyracetam, n=93 (populacje analizowane). Schemat leczenia: Brak informacji.	- niepowodzenie leczenia z powodu złej tolerancji, - niepowodzenie leczenia z powodu braku skuteczności, - czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia, - ogólny wskaźnik niepowodzenia leczenia.	Kryteria włączenia: - rozpoznanie padaczki ogniskowej. Kryteria wykluczenia: - stan padaczkowy lub hospitalizacja dłuższa niż 48 godzin od rozpoznania napadu padaczkowego.
<b>Arif 2010</b> Sponsor: GlaxoSmithKline, American Epilepsy Society, Pfizer, UCB Pharma, Novartis, Ortho-McNeill.	Jednoośrodkowe, retrospektywne badanie z równoczesną kohortą kontrolną, bez zamaskowania, typ IIIC <sup>^</sup> . Okres obserwacji: co najmniej 12 miesięcy. Ocena w skali NOS: średnia.	Pacjenci w wieku ≥55. roku życia rozpoczynający leczenie za pomocą analizowanych AED: chorzy z padaczką lekooporną oraz nie-lekooporną, łącznie – 417 chorych w tym 77,6% z padaczką częściową. Grupa badana: okskarbazepina, n=52, w tym 92% chorych z padaczką częściową (populacja	- wskaźnik ciągłości terapii (ang. retention rates) w okresie 12 miesięcy, - zmiana częstości napadów padaczkowych w czasie 12 miesięcy, - ocena profilu bezpieczeństwa, w	Kryteria włączenia: - wiek ≥55 lat, - dostępność danych/wyników w okresie obserwacji wynoszącym co najmniej 12 miesięcy. Kryteria wykluczenia: - brak danych.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
		<p>analizowana).</p> <p>Grupa kontrolna: karbamazepina, n=119, w tym 87% z padaczką częściową.</p> <p>Grupa kontrolna: lewetyracetam, n=155, w tym 82% z padaczką częściową.</p> <p>Grupa kontrolna: walproinian, n=71, w tym 51% z padaczką częściową (populacje analizowane).</p> <p>Schemat leczenia: Brak informacji.</p>	<p>tym częstość działań niepożądanych prowadzących do zmiany/ zaprzestania terapii.</p>	
<b>Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa</b>				
<p><b>Buggy 2010</b> Sponsor: Novartis Pharmaceuticals</p>	<p>Badanie obserwacyjne, postmarketingowe na podstawie danych statystycznych pochodzących z procedury preskrypcyjnej PEM (Wie ka Brytania).</p> <p>Okres obserwacji: co najmniej 6 miesięcy od wypisania recepty na okskarbazepinę.</p> <p>Ocena w skali Jadad/ NOS: nd</p>	<p>Wszyscy pacjenci (średni wiek: 40,4 lat, zakres wieku 2-99 lat, 46,3% stanowili mężczyźni) którym przepisano okskarbazepinę ze względu na różne wskazania (w tym leczenie padaczki).</p> <p>Grupa badana: okskarbazepina, n=2243 (populacja analizowana).</p> <p>Schemat leczenia: bd</p>	<p>- ocena profilu bezpieczeństwa.</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pacjenci, którym lekarz pierwszego kontaktu przepisał okskarbazepinę,</li> <li>- pacjenci, dla których formularz udziału w badaniu został odesłany i poprawnie wypełniony.</li> </ul> <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- brak danych.</li> </ul>
<p><b>Bourgeois 2005</b> Sponsor: bd</p>	<p>Badanie obserwacyjne/ opisowe na podstawie danych z programu badań klinicznych (randomizowanych oraz bez grupy kontrolnej) oraz programu rozszerzonego dostępu.</p> <p>Okres obserwacji: średnio 18,9 mies. (zakres 0,03 - 95,9 mies.).</p> <p>Ocena w skali Jadad/ NOS: nd</p>	<p>Dzieci (≤16 lat), które brały udział w badaniach klinicznych dotyczących stosowania okskarbazepiny w leczeniu padaczki częściowej.</p> <p>Grupa badana: okskarbazepina, n=1059 (populacja analizowana).</p> <p>Dane z badań klinicznych uwzględniały grupę kontrolną otrzymującą placebo (n=144).</p> <p>Schemat leczenia: Zróżnicowany (zależny od typu badania).</p>	<p>- ocena profilu bezpieczeństwa.</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wiek (≤16 lat),</li> <li>- uczestnictwo w badaniach klinicznych dotyczących zastosowania okskarbazepiny,</li> <li>- obecność w bazach danych CDP lub programu rozszerzonego dostępu.</li> </ul> <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- brak danych.</li> </ul>
<p><b>Kutluay 2003</b> Sponsor: bd</p>	<p>Badanie obserwacyjne/ opisowe na podstawie danych z 21 randomizowanych badań klinicznych umieszczonych w bazie danych „Novartis Safety Database”.</p> <p>Okres obserwacji: 236 dni (zakres: 3-1506 dni) w grupie osób starszych oraz 340 dni (1-2086) w grupie osób dorosłych.</p> <p>Ocena w skali Jadad/ NOS: nd</p>	<p>Dorośli oraz starsi pacjenci z padaczką, biorący udział w randomizowanych badaniach klinicznych dotyczących stosowania okskarbazepiny, przydzieleni do 2 grup wiekowych (18-64 lat oraz ≥65 lat).</p> <p>Grupa badana: okskarbazepina, n=1626 (populacja analizowana).</p> <p>Schemat leczenia: Średnia dawka okskarbazepiny wynosiła 874 mg/dobę (600-3000 mg) u chorych starszych oraz 1540 mg (150-5400 mg) u chorych dorosłych.</p>	<p>- ocena profilu bezpieczeństwa.</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wiek ≥18 lat,</li> <li>- udział w randomizowanych badaniach klinicznych dotyczących stosowania okskarbazepiny,</li> <li>- obecność w bazie danych „Novartis Safety Database”.</li> </ul> <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pacjenci z istotnymi klinicznie chorobami ogólnoustrojowymi, neurologicznymi i psychicznymi,</li> <li>- nieprawidłowości w ECG lub badaniach laboratoryjnych,</li> <li>- poziom sodu w osoczu &lt;130 mEq/L,</li> <li>- stosowanie dihydropirydynowych blokerów kanału wapniowego lub inhibitorów oksydazy monoaminowej.</li> </ul>



Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
<b>Ortenzi 2008</b> Sponsor: bd	Jednoośrodkowe, retrospektywne badanie kliniczno-kontrolne, typ IIID <sup>Δ</sup> . Okres obserwacji: I.2002-XII. 2006. Ocena w skali NOS: średnia.	Pacjenci z rozpoznaniem padaczki (u 98% chorych występowała padaczka częściowa) stosujący okskarbazepinę w ramach monoterapii (po konwersji z poprzedniej monoterapii) lub jako leczenie wspomagające. Grupa badana: okskarbazepina, n=414 (populacja analizowana); kohorta chorych u których wystąpiły działania niepożądane oraz kohorta chorych, u których nie wystąpiły działania niepożądane. Schemat leczenia: okskarbazepina w początkowej dawce 300 mg/dobę, zwiększanej do dawki 900-1800 mg/ dobę.	- ocena profilu bezpieczeństwa okskarbazepiny; zależność pomiędzy częstością występowania działań niepożądanych, a wiekiem chorych, dawką leku, stężeniem aktywnego metabolitu we krwi oraz równoczesnym stosowaniem innych AED.	Kryteria włączenia: - stosowanie okskarbazepiny (monoterapia po zmianie z poprzedniej monoterapii lub terapia wspomagająca). Kryteria wykluczenia: - wiek <10 lat, - objawowa encefalopatia, - poważne choroby ogólnoustrojowe, - zaburzenia psychiczne, - rzekome napady drgawkowe, - równoczesne stosowanie leków oddziałujących na kanały sodowe.
<b>Chung 2007</b> Sponsor: bd	Jednoośrodkowe, retrospektywne badanie z równoczesną kohortą kontrolną, bez zamaskowania, typ IIIC <sup>Δ</sup> . Okres obserwacji: od 4 do 104 tygodni. Ocena w skali NOS: średnia	Pacjenci z rozpoznaniem padaczki częściowej (80%) lub pierwotnie uogólnionej (20%), stosujący różne leki przeciwpadaczkowe w monoterapii lub w ramach terapii skojarzonej. Grupa badana: okskarbazepina, n=97 (populacja analizowana). Grupa kontrolna: lewetyracetam, n=196 (populacja analizowana). Schemat leczenia: bd	- wskaźnik ciągłości terapii (ang. retention rates), - długoterminowa ocena profilu bezpieczeństwa okskarbazepiny, w tym częstość rezygnacji z terapii z powodu określonych działań niepożądanych, - zmiany dawkowania AED.	Kryteria włączenia: - zaprzestanie terapii określonym lekiem w czasie 2 lat od jej rozpoczęcia lub kontynuacja leczenia przez okres 2 lat i dłużej. Kryteria wykluczenia: - brak danych.
<b>Cansu 2012</b> Sponsor: Çocuk ve Ergen Obezite Dernegi (lokalna organizacja).	Jednoośrodkowe, prospektywne badanie z równoczesną kohortą kontrolną, bez zamaskowania, typ IIIA <sup>Δ</sup> . Okres obserwacji: bd. Ocena w skali NOS: średnia.	Dzieci w wieku od 2 do 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką idiopatyczną. Grupa badana: okskarbazepina, n=36 (populacja analizowana). Grupa kontrolna: walproinian, n=40. Schemat leczenia: bd	- wpływ zastosowanego leczenia na proces linearnego wzrostu u dzieci (analiza dzieci w okresie przed pokwitaniem oraz młodzieży w okresie pokwitania).	Kryteria włączenia: - nowo rozpoznana padaczka idiopatyczna, - brak stosowania innych leków przeciwpadaczkowych oraz leków mogących oddziaływać na układ endokrynnny i metabolizm, - brak poważnych/ przewlekłych schorzeń neurologicznych, kardiologicznych, metabolicznych, - prawidłowa funkcja nerek, tarczycy, wątroby. Kryteria wykluczenia: - defekty neurologiczne, - niedoczynność tarczycy (wysoki poziom THS, niski poziom tyroksyny).
<b>Rättyä1999</b> Sponsor: bd	Jednoośrodkowe, prospektywne badanie z równoczesną kohortą kontrolną, bez zamaskowania, typ IIIA <sup>Δ</sup> . Okres leczenia: 1,9 lat (zakres: 0,9-3,6).	Dziewczęta w wieku 8-18 lat, z rozpoznaniem padaczki (napady częściowe lub uogólnione). Grupa badana: okskarbazepina, n=17 (populacja analizowana). Grupa badana 1.: walproinian, n=40. Grupa badana 2.: karbamazepina, n=19.	- wpływ zastosowanego leczenia na proces dojrzewania u dziewcząt, - wiek kości dziewcząt w poszczególnych grupach, oceniony metodą Greulich i Pyle, - etapy dojrzewania dziewcząt w poszczególnych grupach oceniane	Kryteria włączenia: - dziewczęta w wieku 8 – 18 lat, - przyjmowanie okskarbazepiny, walproinianu lub karbamazepiny w ramach monoterapii padaczki. Kryteria wykluczenia: - poważne choroby w wywiadzie,

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	Ocena w skali NOS: średnia.	Grupa kontrolna: brak interwencji u osób zdrowych, n=49 (populacja analizowana). Schemat leczenia: Średnia stosowana dawka okskarbazepiny wynosiła 21,3 mg/kg masy ciała.	według skali Tannera i Whitehouse.	- stosowanie doustnych środków antykoncepcyjnych lub innych leków z wyjątkiem AED, - stosowanie politerapii AED.
<b>Babacan 2012</b> Sponsor: bd	Jednoośrodkowe, prospektywne badanie z równoczesną kohortą kontrolną, bez zamaskowania, typ IIIA <sup>^</sup> . Okres leczenia: średnio 16 mies. (zakres: 12-23). Ocena w skali NOS: średnia.	Dzieci od 5 do 15 roku życia z rozpoznaniem padaczki częściowej, przyjmujące okskarbazepinę w ramach monoterapii I rzutu. Grupa badana: okskarbazepina, n=44 (populacja analizowana). Grupa kontrolna: brak interwencji u osób zdrowych, n=33 (populacja analizowana). Schemat leczenia: Brak danych.	- ocena biochemicznych markerów metabolizmu kostnego oraz zmian gęstości mineralnej kości (Bone Mineral Density; BMD).	Kryteria włączenia: - dzieci i młodzież w wieku 5 – 15 lat, - przyjmowanie okskarbazepiny przez co najmniej 12 miesięcy. Kryteria wykluczenia: - niedobory wzrostu i wagi, - stosowanie innych leków przeciwpadaczkowych, - równoczesne przyjmowanie leków oddziałujących na metabolizm kostny, - ciężkie/ przewlekłe schorzenia.
<b>Yilmaz 2014</b> Sponsor: bd	Wieloośrodkowe, retrospektywne badanie z równoczesną kohortą kontrolną, bez zamaskowania, typ IIIC <sup>^</sup> . Okres leczenia: 12 miesięcy. Ocena w skali NOS: średnia.	Dzieci w wieku od 3. miesiąca życia do 18 lat z nowo rozpoznaną padaczką częściową (32,2%) lub pierwotnie uogólnioną (65,5%), poddane monoterapii. Grupa badana: okskarbazepina, n=14 (populacja analizowana). Grupa kontrolna: karbamazepina, n=36, Grupa kontrolna: walproinian, n=129, Grupa kontrolna: lewetyracetam, n=11 (populacje analizowane). Schemat leczenia: Brak informacji.	- ocena wpływu leczenia na funkcjonowanie tarczycy.	Kryteria włączenia: - rozpoznanie idiopatycznej padaczki częściowej lub pierwotnie uogólnionej, - brak napadów padaczkowych przez co najmniej 12 miesięcy w czasie stosowania AED w monoterapii. Kryteria wykluczenia: - postępujące zaburzenia/ choroby neurologiczne, - choroby tarczycy lub inne zaburzenia metaboliczne, - padaczka lekooporna, - stosowanie jakichkolwiek leków w czasie ostatnich 6 miesięcy, które mogły wpłynąć na funkcje tarczycy, - rodzinna niedoczynność tarczycy lub inne zaburzenia endokrynologiczne, - niedobory masy ciała.
<b>Koo 2014</b> Sponsor: granty koreańskiego Ministerstwa Zdrowia.	Wieloośrodkowe (3 ośrodki w Korei Południowej), prospektywne badanie bez grupy kontrolnej i zamaskowania, typ IVC <sup>^</sup> . Okres obserwacji: średnio 11,6 ± 6,0 miesięcy. Ocena w skali Jadad/ NOS: nd	Pacjenci dorośli z nowo zdiagnozowaną padaczką częściową (z lub bez wtórnego uogólnienia) stosujący okskarbazepinę, wcześniej nieleczeni. Grupa badana: okskarbazepina, n=41 (populacja analizowana). Schemat leczenia: Średnia przyjmowana dawka okskarbazepiny wynosiła 824 ± 334 mg dziennie.	- ocena i porównanie gęstości mineralnej kości (BMD) oraz biochemicznych markerów metabolizmu kostnego przed terapią i po terapii u pacjentów długotrwale stosujących okskarbazepinę.	Kryteria włączenia: - wiek (≥18 lat), - nowo zdiagnozowana padaczka częściowa (z lub bez wtórnego uogólnienia), - stosowanie okskarbazepiny w ramach leczenia I rzutu. Kryteria wykluczenia: - stosowanie suplementów wapniowych, - osteoporoza w wywiadzie, - nieprawidłowości wyników badań laboratoryjnych.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
<b>Lin 2010</b> Sponsor: bd	Jednośrodkowe, prospektywne badanie bez grupy kontrolnej i zamaskowania, typ IVC <sup>^</sup> . Okres obserwacji: bd. Ocena w skali Jadad/ NOS: nd	Pacjenci powyżej 17 roku życia z rozpoznaniem padaczki, stosujący okskarbazepinę w ramach monoterapii lub terapii skojarzonej. Grupa badana: okskarbazepina, n=73 (populacja analizowana). Schemat leczenia: Przyjmowana dawka okskarbazepiny wynosiła od 300 do 2250 mg/dobę.	- określenie czynników ryzyka wystąpienia hiponatremii podczas terapii okskarbazepiną na podstawie pomiarów poziomu sodu w osoczu pacjentów przed i w trakcie terapii.	Kryteria włączenia: - wiek >17 lat, - stosowanie okskarbazepiny (monoterapia lub terapia wspomagająca). Kryteria wykluczenia: - hiponatremia przed rozpoczęciem stosowania okskarbazepiny w wywiadzie, - przyjmowanie okskarbazepiny we wskazaniach innych niż padaczka.
<b>Luef 2009</b> Sponsor: bd	Badanie opisowe na podstawie danych z prospektywnych badań bez grupy kontrolnej i obserwacji postmarketingowych. Okres obserwacji: 12 tygodni. Ocena w skali Jadad/ NOS: nd	Pacjenci dorośli płci męskiej z rozpoznaniem padaczki częściowej z lub bez napadów wtórnie uogólnionych, poddani leczeniu okskarbazepiną w monoterapii i rzutu lub po konwersji z terapii innym lekiem. Grupa badana: okskarbazepina, n=673 (populacja analizowana). Schemat leczenia: Początkowa dawka okskarbazepiny wynosiła 300 mg/dobę (zwiększana o maksymalnie 600 mg po 1. tygodniu leczenia).	- wpływ terapii okskarbazepiną na funkcje seksualne u mężczyzn, - zmiany częstości napadów padaczkowych, - ocena profilu bezpieczeństwa, - wycofanie z leczenia z jakichkolwiek przyczyn.	Kryteria włączenia: - stosowanie okskarbazepiny w monoterapii. Kryteria wykluczenia: - brak danych.

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

### 3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Wiarygodność badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia do analizy została określona na podstawie skali Jadad (randomizowane badania kliniczne) oraz skali NOS (badania kohortowe).

Włączone do analizy wnioskodawcy badania kliniczne SANAD, Donati 2006/2007, Dizdärer 2000, Coppola 2007, a także badania Dam 1989, Reinikainen 1987, Christe 1997, w których bezpośrednio porównywano okskarbazepinę w wybranych komparatorami tj. karbamazepiną, walproinianem sodu lub lewetyracetamem były badaniami eksperymentalnymi z randomizacją (podtyp IIA wg klasyfikacji doniesień naukowych) typu *non-inferiority* (autorzy badania Coppola 2007 określili je jako badanie typu *equivalence*). Badania RCT SANAD, Donati 2006/2007, Coppola 007 uzyskały 2-3 punkty w 5-stopniowej skali Jadad, głównie ze względu na otwarty charakter tj. brak zamaskowania. Badania kliniczne Dam 1989, Reinikainen 1987, Christe 1997, które zostały włączone tylko do analizy bezpieczeństwa stosowania okskarbazepiny uzyskały 3-4 punkty w 5-stopniowej skali Jadad ponieważ zostały one przeprowadzone z podwójnym zamaskowaniem, niemniej w referencyjnych publikacjach nie przedstawiono opisu metod randomizacji lub/i zamaskowania próby. Pełna ocena wiarygodności badań Dizdärer 2000, Gniatkowska-Nowakowska 2010 w skali Jadad nie była możliwa do przeprowadzenia ze względu na fakt, że są one dostępne jedynie w postaci abstraktów. Wiarygodność prospektywnego badania non-RCT z równoczesową grupą kontrolną Mazza 2007, w skali NOS określono jako wysoką. Z kolei, wiarygodność prospektywnych badań kohortowych Cnsu 2012, Rattya 1999, Babacan 2012 została oceniona jako średnia, ponadto w trzech ww. badaniach nie przeprowadzano analizy porównawczej względem grupy kontrolnej, a wyniki raportowane w każdej z grup pacjentów zestawiano oddzielnie względem stanu/wartości początkowych. Wiarygodność retrospektywnych badań kohortowych Bertsche 2014, Arif 2010, Chung 2007, Yilmaz 2014 oraz retrospektywnego badania kliniczno-kontrolnego Ortenzi 2008 również została oceniana jako średnia. Ocena wiarygodności badania kohortowego Kessler 2013 w skali NOS była niemożliwa ze względu na brak pełnotekstowej publikacji. Powyższe oceny badań wykonane przez wnioskodawcę potwierdził analityk Agencji.

#### Ograniczenia jakości badań włączonych do analizy wg wnioskodawcy:

- brak zamaskowania w randomizowanych badaniach klinicznych: SANAD; Donati 2006 i Donati 2007; Coppola 2007,
- brak danych z zakresu oceny skuteczności klinicznej w badaniu Dizdärer 2000 (wyniki pozostają niedostępne),
- w abstrakcie referencyjnym Gniatkowska-Nowakowska 2010 brak jest informacji o metodzie przeprowadzenia badania (czy badanie było randomizowane czy nie),
- w publikacjach referencyjnych dotyczących badania RCT o akronimie SANAD nie podano dokładnych informacji o długości okresów leczenia/ obserwacji, a także nie przedstawiono schematu dawkowania porównywanych leków przeciwpadaczkowych podkreślając jedynie, że ich dawkowanie było zgodne z wytycznymi oraz powszechną praktyką kliniczną,
- mediana wieku uczestników badania SANAD wynosiła  $38 \pm 18$  lat, a blisko 87,6% z nich miało padaczkę objawową lub skrytopochodną, podczas gdy idiopatyczną padaczkę ogniskową - tylko 1,4%. Sugeruje to, że badana populacja składała się głównie z dorosłych, co ogranicza możliwość odniesienia uzyskanych wyników do dzieci,
- ze względu na sposób przedstawienia wyników badania SANAD z zakresu oceny zależności efektów klinicznych od różnych czynników prognostycznych w publikacji Bonnett 2012 (badanie SANAD), analiza porównawcza (okskarbazepina vs karbamazepina) w odniesieniu do ww. punktów końcowych była niemożliwa do wykonania,
- do badań klinicznych dotyczących porównania efektywności klinicznej okskarbazepiny z lewetyracetamem Coppola 2007, Gniatkowska-Nowakowska 2010 włączono relatywnie małą liczbę pacjentów,
- do prospektywnego badania bez grupy kontrolnej Tziritidou 2005 włączono pacjentów pediatrycznych z padaczką typu BECTS, z których: 74% chorych wykazywało napady padaczkowe częściowe, 13% - napady częściowe, wtórnie uogólnione, a 13% - tylko napady padaczkowe pierwotnie uogólnione; wyniki przedstawiono łącznie,
- w retrospektywnym badaniu kohortowym Bertsche 2014 dwie grupy kontrolne tworzyli pacjenci stosujący walproinian lub lewetyracetam, niemniej autorzy badania nie zestawili wyników porównujących walproinian i okskarbazepinę, ale odrębnie: okskarbazepinę vs lewetyracetam w padaczcze ogniskowej oraz lewetyracetam vs walproinian w padaczcze ogniskowej lub uogólnionej,
- do badania Bertsche 2014 włączono chorych w wieku od 6. miesiąca życia do 18 lat, co nie jest w pełni zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym produktu leczniczego Oxepilax (wskazanie do stosowania u dzieci powyżej 6. roku życia); prawdopodobnie część dzieci otrzymywała analizowane preparaty w

- formie zawiesiny, jakkolwiek w publikacji nie podano informacji o formie podawanych leków,
- w badaniu Bertsche 2014, liczba chłopców w analizowanych grupach była większa niż liczba dziewczynek, ponadto w badaniu tym odzwierciedlającym rzeczywistą praktykę kliniczną analizowane preparaty podawano w szerokim zakresie dawek (ryzyko błędu oszacowania skuteczności i tolerancji leku w przypadku możliwości zwiększenia lub zmniejszenia dawki),
  - w retrospektywnym, kohortowym badaniu Arif 2010 analizowano populację pacjentów z padaczką lekooporną i nie-lekooporną, natomiast w niniejszej analizie uwzględniono wyniki raportowane tylko w subpopulacji chorych z padaczką inną niż lekooporna. Ponadto, analizowano chorych z napadami padaczkowymi częściowymi i pierwotnie uogólnionymi, a wyniki podano łącznie, niemniej pacjenci z padaczką częściową stanowili 77,6% analizowanej populacji,
  - w nierandomizowanych badaniach włączonych do dodatkowej oceny bezpieczeństwa stosowania okskarbazepiny Cansu 2012, Rattya 1999 oceniano wpływ leczenia okskarbazepiną, walproinianem lub karbamazepiną na procesy wzrostu/ dojrzewania u dzieci i młodzieży, niemniej w ramach ww. badań nie przeprowadzono analizy porównawczej pomiędzy kohortami, ale oceniano zmiany w obrębie poszczególnych grup chorych względem wartości/ stanu początkowego Cansu 2012 lub względem dodatkowej kohorty osób zdrowych Rattya 1999,
  - w retrospektywnym badaniu kohortowym włączonym do dodatkowej oceny bezpieczeństwa stosowania okskarbazepiny Yilmaz 2014, w którym badano wpływ terapii okskarbazepiną, karbamazepiną, walproinianem lub lewetyracetamem na funkcjonowanie tarczycy u dzieci również nie przeprowadzono szczegółowej analizy porównawczej pomiędzy kohortami, ale przedstawiono zmiany analizowanych parametrów w poszczególnych grupach pacjentów względem wartości początkowych,
  - w retrospektywnym, kohortowym badaniu klinicznym Chung 2007 włączonym do dodatkowej oceny bezpieczeństwa okskarbazepiny względem lewetyracetamu analizowano populację chorych z napadami padaczkowymi częściowymi oraz pierwotnie uogólnionymi, a wyniki podano łącznie; należy jednak zaznaczyć, że pacjenci z padaczką częściową stanowili 80% analizowanej populacji. Dodatkowo, w publikacji nie podano informacji czy uwzględniono także pewien chorych z padaczką lekooporną, a połowa pacjentów z analizowanej populacji stosowała wcześniej  $\leq 4$  AED,
  - zidentyfikowane badania kliniczne z randomizacją Sachdeo 2001, Albani 2004 nie zostały włączone do zasadniczej części niniejszej analizy klinicznej ponieważ w obu porównywanych grupach stosowano okskarbazepinę w różnym schemacie dawkowania (brak poszukiwanego komparatora); w związku z powyższym wyniki ww. badań RCT opisano oddzielnie w rozdziałach 6.2. i 7.2 analizy wnioskodawcy,
  - zidentyfikowane badanie RCT dostępne w postaci abstraktu Lundgren 2003 i porównujące efekty kliniczne okskarbazepiny w monoterapii I rzutu względem placebo u dzieci z padaczką częściową uwzględniono tylko w dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa okskarbazepiny,
  - randomizowane badania kliniczne SANAD, Donati 2006 i Donati 2007, Coppola 2007 bezpośrednio porównujące okskarbazepinę z wybranymi komparatorami w analizowanym wskazaniu klinicznym uzyskały umiarkowaną ocenę stopnia wiarygodności w skali Jadad (2-3/ 5 punktów), głównie ze względu na brak zamaskowania próby,
  - ocena badania RCT Dizdarer 2000 w skali Jadad jest niemożliwa ze względu na brak pełnotekstowej publikacji.

#### **Ograniczenia jakości badań włączonych do analizy wg analityka Agencji:**

Nie zidentyfikowano.

#### **3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy**

W przypadku dostępnych w badaniach informacji na temat zmiennych dychotomicznych, wyniki przedstawiono w formie: korzyści względnej (ang. *Relative Benefit*, RB) i 95% przedziału ufności (95% CI, ang. *Confidence Interval*) dla pozytywnych punktów końcowych oraz parametru bezwzględnego – NNT (ang. *Number Needed to Treat*; liczba osób, które należy leczyć, aby u jednej uzyskać pozytywny efekt terapeutyczny w określonym czasie) lub NNH (ang. *Number Needed to Harm*; liczba osób, których poddanie określonej technologii wnioskowanej przez określony czas wiąże się z brakiem wystąpienia jednego dodatkowego, korzystnego punktu końcowego) i 95% przedziału ufności oraz wartości p. Dla negatywnych punktów końcowych wyniki przedstawiono za pomocą ryzyka względnego (ang. *Relative Risk*, RR) i 95% przedziału ufności (95% CI, ang. *Confidence Interval*), parametru bezwzględnego – NNT (ang. *Number Needed to Treat*; liczba osób, które należy leczyć, aby uzyskać pozytywny efekt terapeutyczny w określonym czasie obserwacji) lub NNH (ang. *Number Needed to Harm*; liczba osób, u których podanie określonej

technologii wnioskowanej wiąże się z wystąpieniem niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie obserwacji) i 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości p. W przypadku, gdy w jednej grupie terapeutycznej nie odnotowano wystąpienia danego dychotomicznego punktu końcowego, wyniki przedstawiono za pomocą ilorazu szans (ang. *Odds Ratio*, OR) obliczanego metodą Peto. Wyniki dla zmiennych typu czas do wystąpienia (ang. *Time to Event*) przedstawiano w formie wartości hazardu względnego (ang. *Hazard Ratio*; HR) wraz z podaniem 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości p. Wyniki dla zmiennych ciągłych przedstawiano w formie wartości średniej i błędów standardowych/ odchylenia standardowego, a porównania pomiędzy grupami dokonywano za pomocą wartości średniej ważonej różnicy (ang. *Weighted Mean Difference*, WMD) z 95% przedziałem ufności (95% CI) oraz wartości p.

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

Jeżeli było to możliwe, wnioskodawca dokonywał obliczeń dotyczących wartości RB/RR/Peto OR oraz wartości p; jeżeli nie można było obliczyć jednej lub więcej wartości, wtedy wyszukiwano odpowiednie wartości w artykułach referencyjnych. Wyniki porównania w przypadku punktów końcowych dychotomicznych przedstawiano w postaci parametrów względnych (RB/RR/Peto OR) oraz w postaci parametrów bezwzględnych (NNT/NNH). Należy dodać, iż na podstawie parametru NNT/NNH wnioskowano o istotności klinicznej wyniku. Parametr NNT/NNH obliczano jedynie wówczas, gdy wartości p dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami była istotna statystycznie ( $p < 0,05$ ).

Próbę agregacji wyników przeprowadzono dla tych prób klinicznych, które charakteryzowały się: podobnym poziomem wiarygodności badań klinicznych, zbliżoną charakterystyką analizowanych populacji, zastosowaniem analogicznej procedury medycznej, tego samego lub bardzo zbliżonego schematu podawania oraz dawkowania analizowanych preparatów, zbliżonego okresu badania klinicznego, analizą tych samych punktów końcowych badania klinicznego w porównywalnym okresie obserwacji.

Wnioskodawca przeprowadził ocenę heterogeniczności klinicznej i metodologicznej badań włączonych do poszczególnych analiz, jednakże ze względu na zidentyfikowane różnice w obrębie włączonych badań, odstąpił od przeprowadzenia meta-analizy.

#### Ograniczenia analizy klinicznej wg wnioskodawcy:

- zidentyfikowano małą liczbę badań klinicznych o najwyższym stopniu wiarygodności, porównujących efekty kliniczne stosowania okskarbazepiny względem wybranych komparatorów w analizowanym wskazaniu klinicznym: okskarbazepina vs. karbamazepina – 3 badania RCT: SANAD; Donati 2006 i Donati 2007; Dizdärer 2000; okskarbazepina vs. walproinian sodu – 1 badanie RCT Donati 2006 i Donati 2007; okskarbazepina vs. lewetyracetam – 1 badanie RCT Coppola 2007 + 1 badanie kontrolowane Gniatkowska-Nowakowska 2010,
- badania opisane w abstraktach konferencyjnych: Dizdärer 2000 (okskarbazepina vs. karbamazepina), Gniatkowska-Nowakowska 2010 (okskarbazepina vs. lewetyracetam) nie zostały nigdy opublikowane,
- w wyniku przeszukiwania medycznych baz danych nie odnaleziono żadnych randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących okskarbazepinę z kwasem walproinowym w połączeniu z walproinianem sodu (należy jednocześnie podkreślić, że zgodnie z indeksacją MeSH oraz Emtree walproinian oraz kwas walproinowy są synonimami, stąd wyszukiwanie badań klinicznych przeprowadzono łącznie dla obu komparatorów tj. walproinianu sodu oraz kwasu walproinowego w połączeniu z walproinianem sodu; ponadto w anglojęzycznych publikacjach badań autorzy posługiwali się określeniem valproate [bez podawania nazwy handlowej preparatu], w związku z powyższym założono, że preparatem analizowanym jest walproinian),
- inne odnalezione badania RCT porównujące efektywność kliniczną okskarbazepiny względem karbamazepiny Dam 1989, Reinikainen 1987 lub walproinianu sodu Christe 1997 uwzględniały także pacjentów z napadami padaczkowymi pierwotnie uogólnionymi, stąd też wyniki z zakresu skuteczności klinicznej nie zostały włączone do zasadniczej części niniejszej analizy, jakkolwiek dane dotyczące oceny bezpieczeństwa porównywanych opcji terapeutycznych zostały szczegółowo opisane w odpowiednim rozdziale,
- ze względu na różnice w zakresie m.in.: charakterystyki populacji chorych, schematu dawkowania, okresu obserwacji lub definicji analizowanych punktów końcowych przeprowadzenie meta-analizy wyników z zakresu skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa stosowania okskarbazepiny względem karbamazepiny lub lewetyracetamu było przeciwwskazane,

- w jedynym zidentyfikowanym badaniu RCT bezpośrednio porównującym okskarbazepinę z walproinianem sodu Donati 2006 i Donati 2007 analizowano tylko 1 punkt końcowy z zakresu oceny skuteczności klinicznej leczenia, poza tym celem badania była analiza wpływu zastosowanej terapii na funkcje poznawcze u dzieci i młodzieży. Z kolei, w odnalezionym badaniu RCT (Christe 1997) również porównującym okskarbazepinę z walproinianem sodu uwzględniono chorych w wieku od 15 do 65 lat lecz z rozpoznaniem zarówno padaczki częściowej lub padaczki pierwotnie uogólnionej (przedstawiono 1 wynik dla subpopulacji chorych z napadami padaczkowymi częściowymi),
- porównanie efektywności klinicznej okskarbazepiny względem lewetyracetamu w analizowanym wskazaniu również oparte jest na wynikach jedynego badania RCT przeprowadzonego w populacji pediatrycznej (analogicznie jak przypadku porównania okskarbazepiny z walproinianem sodu); dodatkowo do analizy włączono wyniki kontrolowanego badania klinicznego przeprowadzonego również w populacji dzieci i opisanego tylko w postaci abstraktu konferencyjnego,
- wyniki wiarygodnego porównania efektywności klinicznej okskarbazepiny i lewetyracetamu można więc odnieść tylko do populacji dzieci i młodzieży z określonym typem padaczki częściowej tj. z łagodną padaczką typu BECTS (Coppola 2007) lub napadami padaczkowymi złożonymi (Gniatkowska-Nowakowska 2010),
- odnaleziono 2 badania kohortowe porównujące częstość niepowodzenia monoterapii okskarbazepiną lub lewetyracetamem u pacjentów pediatrycznych z padaczką ogniskową (częściową) Bertsche 2014 Kessler 2013, niemniej cechują się one niskim poziomem wiarygodności ze względu na brak randomizacji oraz retrospektywną analizę wyników (dodatkowo, badanie Kessler 2013 dostępne jest tylko w postaci abstraktu),
- zestawienie efektów klinicznych (głównie w zakresie oceny profilu bezpieczeństwa) okskarbazepiny oraz wybranych komparatorów tj. karbamazepiny, walproinianu lub lewetyracetamu przedstawiono także w innych badaniach o niższej wiarygodności, uwzględniających bardziej zróżnicowaną populację pacjentów z padaczką: Arif 2010, (okskarbazepina vs karbamazepina vs walproinian vs lewetyracetam), Chung 2007 (okskarbazepina vs lewetyracetam), Cansu 2012 (okskarbazepina vs walproinian), Rattya 1999 (okskarbazepina vs karbamazepina vs walproinian), Yilmaz 2014 (okskarbazepina vs walproinian vs lewetyracetam),
- w wyniku przeszukiwania medycznych baz danych nie odnaleziono żadnych randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio oceniających zastosowanie okskarbazepiny w ramach terapii wspomagającej (typu add-on) w porównaniu do wybranych komparatorów w analizowanym wskazaniu; zidentyfikowano tylko 1 nierandomizowane badanie kohortowe, w którym oceniano wpływ terapii wspomagającej (okskarbazepina + inny LPP vs. LPP) na zmiany nastroju u pacjentów dorosłych z padaczką częściową Mazza 2007 oraz 1 badanie retrospektywne bez grupy kontrolnej Seneviratne 2008, w którym 85,7% uwzględnionych pacjentów stosowało okskarbazepinę w terapii add-on. Zidentyfikowane badania RCT dotyczące oceny efektów klinicznych okskarbazepiny podawanej w ramach terapii add-on były przeprowadzone w populacji pacjentów z częściową padaczką lekooporną (por. opis w dyskusji),
- badania RCT włączone do niniejszej analizy klinicznej dotyczyły zastosowania okskarbazepiny i wybranych komparatorów przede wszystkim w monoterapii I rzutu; efekty kliniczne okskarbazepiny stosowanej w monoterapii II rzutu (najczęściej po terapii karbamazepiną) oceniano tylko w badaniach o niższej wiarygodności bez grupy kontrolnej oraz w 2 badaniach RCT, w których analizowany preparat podawano w obu grupach pacjentów (brak poszukiwanego komparatora w grupie równoległej); dodatkowo, około 14-18% pacjentów w badaniu RCT o akronimie SANAD było wcześniej poddanych monoterapii innym lekiem przeciwpadaczkowym, jakkolwiek wszystkie wyniki raportowane w badaniu przedstawiono łącznie dla całej populacji chorych,
- w prospektywnym Tziritidou 2005 i retrospektywnych badaniach klinicznych Passarella 2005, Van Parys 1994, Arif 2010 włączonych do niniejszej analizy uwzględniono także pewien odsetek pacjentów z napadami padaczkowymi pierwotnie uogólnionymi, a wyniki przedstawiono łącznie,
- w retrospektywnym badaniu kohortowym Bertsche 2014 uwzględniono pacjentów w wieku od 6. miesiąca życia do 18 lat z napadami padaczkowymi ogniskowymi (częściowymi) lub uogólnionymi; porównanie okskarbazepiny z lewetyracetamem przeprowadzono tylko w subpopulacji pacjentów z padaczką częściową,
- retrospektywne badania obserwacyjne oraz inne nierandomizowane badania kliniczne uwzględnione tylko w ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa stosowania okskarbazepiny obejmowały pacjentów zarówno z padaczką częściową, jak i chorych z napadami padaczkowymi pierwotnie uogólnionymi, a wyniki przedstawiono łącznie,
- w analizie uwzględniono jedynie publikacje w języku: angielskim, francuskim, niemieckim i polskim.

### Ograniczenia analizy klinicznej zidentyfikowane przez oceniającego:

- Wnioskodawca nie podawał dokładnej wartości obliczonego parametru p, podawał ją jedynie jako mniejsze bądź większe od 0,05.

### 3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

Wyniki istotne statystycznie pogrubiono.

### SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA: OKSKARBAZEPINA VS KARBAMAZEPINA

#### Badanie SANAD

Tabela 14. Skuteczność kliniczna okskarbazepiny względem karbamazepiny; wycofanie pacjentów z okresu obserwacji (zakończenie dalszego udziału w badaniu) z jakichkolwiek przyczyn (ITT).

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

Okres obserwacji: bd. \*Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych. <sup>^</sup>zmiana miejsca zamieszkania.

Analiza wykazała, że podanie okskarbazepiny w porównaniu do karbamazepiny wiąże się z **brakiem istotnych statystycznie** ( $p > 0,05$ ) różnic w zakresie ryzyka wycofania pacjentów z badania: z jakichkolwiek przyczyn, a także z powodu potwierdzenia braku analizowanej jednostki chorobowej.

Tabela 15. Skuteczność kliniczna okskarbazepiny względem karbamazepiny; wycofanie pacjentów z badania (zakończenie udziału w badaniu) z powodu zdarzeń raportowanych w okresie analizowanym jako „czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia” (ITT).

Punkt końcowy Wycofanie z badania	OKS N=210	KAR N=378	RR/ Peto OR [95% CI]*	Wartość p*
Nieodpowiednia kontrola napadów (ang. <i>inadequate seizure control</i> ; ISC)	24 (11,4%)	43 (11,4%)	1,00 [0,63; 1,59]	>0,05
Nieakceptowalne działania niepożądane (ang. <i>unacceptable adverse events</i> ; UAE)	49 (23,3%)	102 (27,0%)	0,86 [0,64; 1,16]	>0,05
Nieadekwatna kontrola napadów oraz nieakceptowalna toksyczność (ISC+UAE)	11 (5,2%)	20 (5,3%)	0,99 [0,49; 1,99]	>0,05
Brak stosowania się do zaleceń (ang. <i>non-compliance</i> )	2 (1,0%)	2 (0,5%)	1,80 [0,32; 10,13]	>0,05
Zgon związany z padaczką	1 (0,5%)	0 (0,0%)	16,44 [0,28; 982,83]	>0,05
Raportowane działania niepożądane	1 (0,5%)	2 (0,5%)	0,90 [0,12; 6,83]	>0,05
Ciąża	1 (0,5%)	0 (0,0%)	16,44 [0,28; 982,83]	>0,05
Decyzja pacjenta o zakończeniu badania	1 (0,5%)	1 (0,3%)	1,80 [0,19; 17,18]	>0,05
Remisja napadów padaczkowych <sup>^</sup>	2 (1,0%)	7 (1,9%)	RB=0,51 [0,12; 2,15]	>0,05
Całkowita liczba pacjentów wycofanych z udziału w badaniu z powodu zdarzeń związanych z niepowodzeniem leczenia	92 (44%)	177 (47%)	0,96 [0,79; 1,15]	>0,05

Okres obserwacji: bd. \*Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych. <sup>^</sup>czas trwania remisji krótszy od 12 miesięcy.

Analiza wykazała, że podanie okskarbazepiny w porównaniu do karbamazepiny wiąże się z:

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

Tabela 16. Skuteczność kliniczna okskarbazepiny względem karbamazepiny; wycofanie pacjentów z badania (zakończenie udziału w badaniu) z powodu zdarzeń raportowanych w momencie zakończenia okresu analizowanego jako „czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia” (ITT).



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

Okres obserwacji: bd. \*Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Analiza wykazała, że podanie okskarbazepiny w porównaniu do karbamazepiny wiąże się z:

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

Tabela 17. Skuteczność kliniczna okskarbazepiny względem karbamazepiny; zgon z jakichkolwiek przyczyn (ITT).

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

Okres obserwacji: bd. \*Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Analiza wykazała, że podanie okskarbazepiny w porównaniu do karbamazepiny wiąże się z:

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

Tabela 18. Skuteczność kliniczna (punkty końcowe typu *time to event*) okskarbazepiny względem karbamazepiny; czas od randomizacji do wystąpienia niepowodzenia leczenia (ITT).

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

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

Analiza wykazała, że podanie okskarbazepiny w porównaniu do karbamazepiny wiąże się z **brakiem istotnych statystycznie** ( $p > 0,05$ ) różnic w zakresie czasu do wystąpienia niepowodzenia leczenia ogółem, w tym niepowodzenia leczenia definiowanego jako nieodpowiednia kontrola napadów padczkowych (ISC) lub wystąpienie nieakceptowalnych, klinicznie istotnych działań niepożądanych (UAE).

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

Tabela 19. Skuteczność kliniczna (punkty końcowe typu *time to event*) okskarbazepiny względem karbamazepiny; czas od randomizacji do osiągnięcia remisji trwającej 12 miesięcy.

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

Okres obserwacji: bd. \*Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych. \*\*Dane przedstawione w publikacji referencyjnej.

Analiza wykazała, że podanie okskarbazepiny w porównaniu do karbamazepiny wiąże się z **brakiem istotnych statystycznie** ( $p>0,05$ ) różnic w zakresie czasu do osiągnięcia 12-miesięcznej remisji napadów padaczkowych (zarówno w populacji ITT, jak i PP).

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

Tabela 20. Skuteczność kliniczna (punkty końcowe typu *time to event*) okskarbazepiny względem karbamazepiny; czas od randomizacji do osiągnięcia remisji trwającej 24 miesiące.

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

Okres obserwacji: bd. \*Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych. \*\*Dane przedstawione w publikacji referencyjnej.

Analiza wykazała, że podanie okskarbazepiny w porównaniu do karbamazepiny wiąże się z **brakiem istotnych statystycznie** ( $p>0,05$ ) różnic w zakresie czasu do osiągnięcia 24-miesięcznej remisji napadów padaczkowych (zarówno w populacji ITT, jak i PP).

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

Tabela 21. Skuteczność kliniczna (punkty końcowe typu *time to event*) okskarbazepiny względem karbamazepiny; czas od randomizacji do wystąpienia pierwszego napadu padaczkowego w okresie leczenia.

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

Okres obserwacji: bd. \*Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych. \*\*Dane przedstawione w publikacji referencyjnej.

Analiza wykazała, że podanie okskarbazepiny w porównaniu do karbamazepiny wiąże się z **brakiem istotnych statystycznie** ( $p>0,05$ ) różnic w zakresie czasu do wystąpienia pierwszego napadu padaczkowego (zarówno w populacji ITT, jak i PP).

Tabela 22. Skuteczność kliniczna okskarbazepiny względem karbamazepiny; zmiany jakości życia.

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

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

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

Tabela 23. Skuteczność kliniczna okskarbazepiny względem karbamazepiny; zmiany jakości życia.

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

Okres obserwacji: 2 lata. \*Wartości podane w publikacji referencyjnej.

Dla zmiennych dychotomicznych dotyczących oceny niepokoju związanego z przeszłymi lub przyszłymi napadami padaczkowymi, poczucia ograniczenia w życiu społecznym – możliwe odpowiedzi obejmowały: tak (1)/ nie (0). Dla zmiennych z zakresu oceny ogólnej percepcji zdrowia – możliwe odpowiedzi obejmowały: doskonała/ bardzo dobra/ dobra (0), średnia/ słaba (1). Dla zmiennych dotyczących oszacowania kierunku zmian stanu zdrowia – możliwe odpowiedzi obejmowały: lepszy/ taki sam (0), gorszy (1). Dla ogólnej oceny stanu zdrowia – możliwe odpowiedzi obejmowały: słaba (1)/ dobra (0).

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

#### Badanie RCT – Donati 2006 i Donati 2007

Tabela 24. Skuteczność kliniczna okskarbazepiny względem karbamazepiny; brak napadów padaczkowych (ang. *seizure-free*) (ITT).

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

Okres obserwacji: 6 miesięcy. \*Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Przeprowadzona analiza wykazała, że podanie okskarbazepiny w porównaniu do karbamazepiny wiąże się z **brakiem istotnych statystycznie** ( $p > 0,05$ ) różnic w zakresie prawdopodobieństwa braku napadów padaczkowych w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy.

W ww. analizowano przede wszystkim wpływ zastosowanego leczenia na funkcje poznawcze u dzieci i młodzieży.

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

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

Tabela 25. Skuteczność kliniczna okskarbazepiny względem karbamazepiny; ocena funkcji poznawczych (PP).

Parametr	Średnia zmiana względem wartości wyjściowych (SD)		Wartość p dla różnicy zmian między grupami**
	OKS N=47	KAR N=26	
<b>Sprawność psychomotoryczna i czujność:</b> test szybkiego, powtarzanego łączenia kciuka i palca wskazującego (ang. <i>finger-tapping task</i> ); - ręka dominująca - ręka niedominująca	0,15 (3,4) <sup>†</sup> -0,48 (3,3) <sup>†</sup>	-1,03 (5,0) <sup>†</sup> -0,47 (3,9) <sup>†</sup>	>0,05
<b>Aktywacja poznawcza:</b>			>0,05

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

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

Analiza wykazała, że podanie okskarbazepiny w porównaniu do karbamazepiny wiąże się z **brakiem istotnych statystycznie ( $p>0,05$ )** różnic w zakresie wpływu zastosowanego leczenia na analizowane funkcje poznawcze w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy.

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

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

Tabela 26. Skuteczność kliniczna okskarbazepiny względem karbamazepiny; ocena testu na inteligencję (PP).

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

Okres obserwacji: 6 miesięcy. \*\*Na podstawie danych przedstawionych w publikacji.

Analiza wykazała, że podanie okskarbazepiny w porównaniu do karbamazepiny wiąże się z **brakiem istotnych statystycznie ( $p>0,05$ )** różnic w zakresie wpływu zastosowanego leczenia na stopień inteligencji badanych pacjentów pediatrycznych.

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

## SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA: OKSKARBAZEPINA VS WALPROINIAN SODU

Tabela 27. Skuteczność kliniczna okskarbazepiny względem walproinianu sodu; brak napadów padaczkowych (ang. *seizure-free*) (ITT).

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

Okres obserwacji: 6 miesięcy. \*Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Analiza wykazała, że podanie okskarbazepiny w porównaniu do walproinianu sodu wiąże się z **brakiem istotnych statystycznie ( $p>0,05$ )** różnic w zakresie prawdopodobieństwa: braku napadów padaczkowych w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy.

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

**Tabela 28. Skuteczność kliniczna okskarbazepiny względem walproinianu sodu; ocena funkcji poznawczych (PP).**

Parametr	Średnia zmiana względem wartości wyjściowych (SD)		Wartość p dla różnicy zmian między grupami**
	OKS N=47	WS N=24	
<b>Sprawność psychomotoryczna i czujność:</b> test szybkiego, powtarzanego łączenia kciuka i palca wskazującego (ang. <i>finger-tapping task</i> ); - ręka dominująca - ręka niedominująca	0,15 (3,4) † -0,48 (3,3) †	-0,45 (2,9) † -1,05 (2,5) †	>0,05
<b>Aktywacja poznawcza:</b> test czasu reakcji wizualnej (ang. <i>visual reaction time [ms]</i> ); - ręka dominująca - ręka niedominująca	-20,5 (85,5) † -16,4 (96,6) †	-13,4 (48,2) † 23,2 (81,1) †	>0,05
<b>Informacja percepcyjno-psychiczna, szybkość przetwarzania informacji, uwaga:</b> - średni czas reakcji w trakcie binarnego wyboru (ang. <i>mean binary choice reaction time [ms]</i> ) - komputerowa wizualizacja wyszukiwania zadań (ang. <i>computerised visual searching task; CVST [s]</i> )	-21,4 (113,3) † -3,9 (7,1) †	-41,4 (105,5) † -0,1 (3,0) †	>0,05
<b>Pamięć i uczenie się:</b> - rozpoznawanie słowa - rozpoznawanie kształtu - sluchowo-werbalny test uczenia się – przywoływanie natychmiastowe (ang. <i>Rey AVLT immediate recall</i> ) - sluchowo-werbalny test uczenia się – przywoływanie odroczone (ang. <i>Rey AVLT delayed recall</i> )	-0,7 (3,7) † -1,4 (3,6) † 1,2 (7,3) † -0,3 (2,8) †	0,4 (4,0) † -1,0 (4,7) † 1,3 (9,8) † -0,8 (3,1) †	>0,05

Okres obserwacji: 6 miesięcy. \*\*Na podstawie danych przedstawionych w publikacji. AVLT; ang. *auditory-verbal learning test – sluchowo-werbalny test uczenia się opracowany przez Rey’a*. † trend w kierunku poprawy; ‡ trend w kierunku pogorszenia względem wartości wyjściowych.

Analiza wykazała, że podanie okskarbazepiny w porównaniu do walproinianu sodu wiąże się z **brakiem istotnych statystycznie** ( $p>0,05$ ) różnic w zakresie wpływu zastosowanego leczenia na analizowane funkcje poznawcze w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy.

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

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

**Tabela 29. Skuteczność kliniczna okskarbazepiny względem walproinianu sodu; ocena testu na inteligencję (PP).**

Parametr	Średnia zmiana względem wartości wyjściowych (SD)		Wartość p dla różnicy zmian między grupami**
	OKS N=45	WS N=21	
<b>Liczba poprawnych odpowiedzi</b>	2,2 (5,20)	3,7 (4,27)	>0,05

Okres obserwacji: 6 miesięcy. \*\*Na podstawie danych przedstawionych w publikacji.

Analiza wykazała, że podanie okskarbazepiny w porównaniu do walproinianu sodu wiąże się z **brakiem istotnych statystycznie** ( $p>0,05$ ) różnic w zakresie wpływu zastosowanego leczenia na stopień inteligencji badanych pacjentów pediatrycznych w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy.

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

## ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ OKSKARBAZEPINY W BEZPOŚREDNIM PORÓWNANIU Z LEWETYRACETAMEM

### Badanie RCT - Coppola 2007

Tabela 30. Skuteczność kliniczna okskarbazepiny względem lewetyracetamu; brak napadów padaczkowych.

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

Okres obserwacji: 18 miesięcy. \*Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych. \*\*Dane przedstawione w publikacji.

Analiza wykazała, że podanie okskarbazepiny w porównaniu do lewetyracetamu wiąże się z **brakiem istotnych statystycznie** ( $p > 0,05$ ) różnic w zakresie prawdopodobieństwa braku napadów padaczkowych w okresie obserwacji wynoszącym 18 miesięcy.

### Badanie kliniczne - Gniatkowska-Nowakowska 2010

Tabela 31. Skuteczność kliniczna okskarbazepiny względem lewetyracetamu; brak lub redukcja częstości napadów padaczkowych.

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

Okres obserwacji: 24 miesiące. \*Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Przeprowadzona analiza wykazała, że podanie okskarbazepiny w porównaniu do lewetyracetamu wiąże się z **brakiem istotnych statystycznie** ( $p > 0,05$ ) różnic w zakresie prawdopodobieństwa braku napadów padaczkowych, a także 75%, 50% oraz <25% redukcji częstości napadów padaczkowych w okresie obserwacji wynoszącym 24 miesiące.

### 3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

#### Dane z ChPL Oxepilax

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

#### Dane z analizy wnioskodawcy

#### Analiza profilu bezpieczeństwa Oxepilaxu w bezpośrednim porównaniu do karbamazepiny

#### Badanie SANAD

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

Tabela 32. Profil bezpieczeństwa okskarbazepiny względem karbamazepiny; istotne klinicznie działania niepożądane (ITT).

Punkt końcowy	OKS N=210	KAR N=378	RR/ Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/ NNH [95%CI]*
Całkowita liczba pacjentów raportujących min. 1 działanie niepożądane	100 (48%)	183 (48%)	0,98 [0,82; 1,17]	>0,05	-

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

Okres obserwacji: 12 miesięcy. \*Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

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

<sup>§</sup> brak wartości p w analizie wnioskodawcy.

Analiza ITT wykazała, że podanie okskarbazepiny w porównaniu do karbamazepiny wiąże się z:

- **istotnie statystycznie (p<0,05) mniejszym** ryzykiem pogorszenia napadów padaczkowych,
- **brakiem istotnych statystycznie (p>0,05) różnic** w zakresie ryzyka wystąpienia: działań niepożądanych ogółem, a także: zmęczenia/ znużenia/ senności/ letargu, depresji, bólu głowy, wysypki alergicznej, zaburzeń pamięci, zawrotów głowy, innych zaburzeń psychiatrycznych, neurologicznych lub zaburzeń ogólnych, zmiany zachowania/ osobowości/ agresji, ataksji, stanu splątania/ dezorientacji, niepokoju/ pobudzenia/ nerwowości, utraty masy ciała, wzrostu masy ciała, przypadkowego zranienia/ urazu, uczucia mrowienia/ zaburzeń czucia, zaburzeń snu, a także innych działań niepożądanych,
- **istotnie statystycznie (p<0,05) większym** ryzykiem wystąpienia: nudności oraz ryzykiem podwójnego widzenia.

Tabela 33. Profil bezpieczeństwa okskarbazepiny względem karbamazepiny; istotne klinicznie działania niepożądane (PP).

Punkt końcowy	OKS N=197	KAR N=358	RR/ Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/ NNH [95%CI]*
Całkowita liczba pacjentów raportujących min. 1 działanie niepożądane	88 (45%)	144 (40%)	1,11 [0,91; 1,35]	>0,05	-

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

Okres obserwacji: 12 miesięcy. \*Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Analiza PP wykazała, że podanie okskarbazepiny w porównaniu do karbamazepiny wiąże się z:

- **istotnie statystycznie (p<0,05) mniejszym** ryzykiem wzrostu masy ciała,
- **brakiem istotnych statystycznie (p>0,05) różnic** w zakresie ryzyka wystąpienia: działań niepożądanych ogółem, a także: zmęczenia/ znużenia/ senności/ letargu, bólu głowy, wysypki alergicznej, zaburzeń pamięci, zawrotów głowy, innych zaburzeń psychiatrycznych, neurologicznych lub zaburzeń ogólnych, pogorszenia napadów padaczkowych zmiany zachowania/ osobowości/ agresji, ataksji, stanu splątania/ dezorientacji, niepokoju/ pobudzenia/ nerwowości, utraty masy ciała, przypadkowego zranienia/ urazu, uczucia mrowienia/ zaburzeń czucia, zaburzeń snu, a także innych działań niepożądanych,
- **istotnie statystycznie (p<0,05) większym** ryzykiem wystąpienia: nudności oraz ryzykiem podwójnego widzenia.

#### Badanie RCT - Donati 2006 i Donati 2007

Tabela 34. Profil bezpieczeństwa okskarbazepiny względem karbamazepiny; jakiegokolwiek lub ciężkie działania niepożądane oraz działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem.

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

Okres obserwacji: 6 miesięcy. \*Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Analiza wykazała, że podanie okskarbazepiny w porównaniu do karbamazepiny wiąże się z **brakiem istotnych statystycznie (p>0,05) różnic** w zakresie ryzyka wystąpienia jakiegokolwiek działań



niepożądanych, ciężkich (ang. *serious*) działań niepożądanych, a także działań niepożądanych prawdopodobnie związanych z zastosowanym leczeniem w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy.

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

**Tabela 35. Profil bezpieczeństwa okskarbazepiny względem karbamazepiny; działania niepożądane raportowane z częstością  $\geq 5\%$  w każdej z analizowanych grup w czasie leczenia.**

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

Okres obserwacji: 6 miesięcy. \*Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

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

## Dizdärer 2000

**Tabela 36. Profil bezpieczeństwa okskarbazepiny względem karbamazepiny; jakiegokolwiek działania niepożądane.**

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

Okres obserwacji: 15,4-15,6 miesięcy. \*Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Analiza wykazała, że podanie okskarbazepiny w porównaniu do karbamazepiny wiąże się z:

- **istotnie statystycznie** ( $p < 0,05$ ) mniejszym ryzykiem wystąpienia jakiegokolwiek działań niepożądanych, w tym wystąpienia zmęczenia/ senności/ sedacji,
- **brakiem istotnych statystycznie** ( $p > 0,05$ ) różnic w zakresie ryzyka wystąpienia: wysypki alergicznej, zawrotów głowy, a także nudności i wymiotów w okresie obserwacji wynoszącym średnio 15,5 miesięcy.

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

## Analiza profilu bezpieczeństwa Oxepilaxu w bezpośrednim porównaniu do walproinianu sodu

### Badanie RCT: Donati 2006 i Donati 2007

**Tabela 37. Profil bezpieczeństwa okskarbazepiny względem walproinianu sodu; jakiegokolwiek lub ciężkie działania niepożądane oraz działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem.**

Punkt końcowy	OKS N=55	WS N=29	RR [95% CI]*	Wartość p*
Jakiegokolwiek działania niepożądane	31 (56,4%)	17 (58,6%)	0,96 [0,67; 1,46]	>0,05
Działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem	17* (30,9%)	13* (44,8%)	0,69 [0,40; 1,23]	>0,05
Ciężkie działania niepożądane	1 (1,8%*)	1 (3,4%*)	0,53 [0,06; 4,97]	>0,05

Okres obserwacji: 6 miesięcy. \*Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Analiza wykazała, że podanie okskarbazepiny w porównaniu do walproinianu sodu wiąże się z **brakiem istotnych statystycznie** ( $p>0,05$ ) różnic w zakresie ryzyka wystąpienia jakiegokolwiek działań niepożądanych, ciężkich działań niepożądanych, a także działań niepożądanych prawdopodobnie związanych z zastosowanym leczeniem w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy.

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

**Tabela 38. Profil bezpieczeństwa okskarbazepiny względem walproinianu sodu; działania niepożądane raportowane z częstością  $\geq 5\%$  w każdej z analizowanych grup w czasie leczenia.**

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

Okres obserwacji: 6 miesięcy. \*Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Analiza wykazała, że podanie okskarbazepiny w porównaniu do walproinianu sodu wiąże się z:

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

## Analiza profilu bezpieczeństwa Oxepilaxu w bezpośrednim porównaniu do lewetyracetamu

### Badanie RCT: Coppola 2007

**Tabela 39. Profil bezpieczeństwa okskarbazepiny względem lewetyracetamu; jakiegokolwiek działania niepożądane.**

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

Okres obserwacji: 18 miesięcy. \*Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Analiza wykazała, że podanie okskarbazepiny w porównaniu do lewetyracetamu wiąże się z **brakiem istotnych statystycznie** ( $p>0,05$ ) różnic w zakresie ryzyka wystąpienia jakiegokolwiek działań niepożądanych w okresie obserwacji wynoszącym 18 miesięcy.

Do działań niepożądanych raportowanych w grupie stosującej okskarbazepinę należały: ból głowy u jednego pacjenta oraz sedacja u drugiego chorego. Obserwowany ból głowy nie był przyczyną wycofania z badania jednak utrzymywał się przez okres 24 miesięcy pomimo zmniejszenia dawki leku, niemniej jego nasilenie uległo zmniejszeniu względem stanu raportowanego w czasie pierwszej wizyty kontrolnej po 3 miesiącach leczenia. Wystąpienie nasilonej sedacji w przypadku drugiego pacjenta, stanowiło przyczynę wycofania z dalszego udziału w badaniu po upływie 3 miesięcy leczenia.

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

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

### Badanie kliniczne Gniatkowska-Nowakowska 2010

Tabela 40. Profil bezpieczeństwa okskarbazepiny względem lewetyracetamu; jakiegokolwiek działania niepożądane.

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

Okres obserwacji: 24 miesiące. \*Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Analiza wykazała, że podanie okskarbazepiny w porównaniu do lewetyracetamu wiąże się z **brakiem istotnych statystycznie ( $p>0,05$ )** różnic w zakresie ryzyka wystąpienia jakiegokolwiek działań niepożądanych w okresie obserwacji wynoszącym 24 miesiące.

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

### PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI

Skuteczność kliniczna okskarbazepiny w leczeniu padaczki częściowej była oceniana w szeregu randomizowanych badań klinicznych z podwójnym zamaskowaniem, jakkolwiek odniesienie raportowanych wyników na sytuację w rzeczywistej praktyce klinicznej może być ograniczone ze względu na kilka czynników. Przede wszystkim większość z nich przeprowadzona została z uwzględnieniem pacjentów z padaczką lekooporną, co generalnie nie odzwierciedla przeciętnej populacji chorych w praktyce klinicznej. Ponadto, zróżnicowanie w zakresie etiologii padaczki, będące jednym z najbardziej istotnych czynników wpływających na skuteczność terapii, nie jest badane w odniesieniu do analizowanych efektów klinicznych. Często także, okres obserwacji w badaniach RCT nie jest wystarczająco długi aby móc oszacować np. wskaźnik retencji będący ważną determinantą w odniesieniu do skuteczności długoletniej, podtrzymującej terapii danym lekiem przeciwpadaczkowym. Jednocześnie, w wielu badaniach okres wolny od napadów padaczkowych wynoszący 6 miesięcy został wybrany jako jeden z kryteriów oceny skuteczności klinicznej leku, jednakże kryterium to będąc zależne od charakterystyki badanej populacji chorych, wydaje się być mniej czułe w przypadku choroby przewlekłej jaką jest padaczka (Dogan 2008).

**W celu poszerzenia oceny efektywności klinicznej okskarbazepiny stosowanej w leczeniu napadów padaczkowych częściowych w zróżnicowanej populacji chorych, wnioskodawca przedstawił najważniejsze obserwacje z badań o niższej wiarygodności.**

Wyniki badania **Dogan 2008** potwierdziły, że analizowany preparat stanowi skuteczną i dobrze tolerowaną opcję terapeutyczną w analizowanej populacji pacjentów. Odsetek chorych bez napadów padaczkowych w okresie 12 miesięcy obserwacji wynosił 75% oraz 51,9%, odpowiednio u pacjentów z rozpoznaniem padaczki kryptogennej oraz padaczki symptomatycznej, a raportowana różnica była istotna statystycznie. Łącznie 62,6% chorych uzyskało remisję napadów padaczkowych. Efekty leczenia były szczególnie korzystne w subpopulacji chorych w starszym wieku; u 73,6% pacjentów obserwowano brak napadów padaczkowych w okresie co najmniej 12 miesięcy leczenia. Efekt terapeutyczny został osiągnięty w wyniku

zastosowania dawki wynoszącej średnio 1200 mg/dobę, a w przypadku pacjentów starszych – dawki 900 mg/dobę. W przypadku chorych z padaczką symptomatyczną, najmniej korzystne efekty kliniczne (niski wskaźnik remisji) obserwowano w przypadku pacjentów z guzami mózgu, jednocześnie pacjenci ze schorzeniami związanymi z krążeniem mózgowym wykazywali istotnie statystycznie lepszą kontrolę napadów padaczkowych względem pozostałych chorych. Terapia była dobrze tolerowana, jedynie 8,8% chorych zrezygnowało z dalszego leczenia z powodu działań niepożądanych.

W badaniu **Franzoni 2006**, **Franzoni 2009** uwzględniono 36 dzieci z rozpoznaniem wszystkich typów padaczki częściowej tj.: idiopatycznej (w tym padaczki typu BECTS lub łagodnej padaczki niemowlęcej), symptomatycznej oraz kryptogennej. Mediana wieku pacjentów wynosiła 7,75 lat. W badaniu wykazano, że okskarbazepina stosowana w monoterapii I rzutu jest skuteczna i dobrze tolerowana u dzieci z padaczką idiopatyczną i symptomatyczną (mała liczba chorych z padaczką kryptogenną uniemożliwia wyciągnięcie jednoznacznych wniosków dla tej subpopulacji). W okresie pierwszych 3 miesięcy terapii, brak napadów padaczkowych raportowano u 58,3% dzieci, u 8,3% obserwowano co najmniej 50% redukcję częstości napadów (taki sam odsetek chorych wykazywał <50% redukcję częstości napadów), podczas gdy u 5,6% pacjentów nastąpiło pogorszenie kontroli napadów, a u 19,5% pozostawała ona bez zmian. Po upływie 12 miesięcy leczenia aż 72,2% pacjentów pediatrycznych pozostawało wolnych od napadów padaczkowych, a odsetek pacjentów wykazujących odpowiedź na leczenie definiowaną jako  $\geq 50\%$  redukcja częstości napadów padaczkowych wzrósł do 77,7%. Po upływie 36 miesięcy trwania badania, łącznie 20 pacjentów (55,6%) pozostawało wolnych od napadów padaczkowych, z czego 9 chorych zrezygnowało z dalszej terapii okskarbazepiną ze względu na brak napadów padaczkowych przez okres co najmniej 2 lat.

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

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

Efektywność kliniczną okskarbazepiny stosowanej w ramach monoterapii I rzutu u dzieci i młodzieży >4 rż z rozpoznaniem napadów padaczkowych częściowych lub pierwotnie uogólnionych analizowano również w innym prospektywnym badaniu bez grupy kontrolnej **Serdaroglu 2003**. Średnia wieku pacjentów pediatrycznych wynosiła 11,9 lat. W badaniu potwierdzono dobrą tolerancję okskarbazepiny w badanej populacji chorych (najczęściej raportowano nadmierną senność), a w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy, brak napadów padaczkowych raportowano łącznie u 81,2% chorych z padaczką częściową oraz u 91,7% pacjentów z padaczką pierwotnie uogólnioną.

W prospektywnym badaniu **Tzitiridou 2005** uwzględniającym pacjentów pediatrycznych (średnia wieku  $8,4 \pm 1,2$  lat) z nowo rozpoznaną padaczką typu BECTS, u większości których napady padaczkowe miały charakter częściowy, obserwowano, że długotrwała monoterapia okskarbazepiną wiąże się nie tylko z redukcją częstości napadów padaczkowych, ale także z normalizacją aktywności bioelektrycznej mózgu (w badaniu EEG), jak i zachowaniem (brakiem pogorszenia) lub nawet poprawą funkcji poznawczych i umiejętności behawioralnych w analizowanej grupie dzieci.

Wyniki badania **Kothare 2006** (dzieci i młodzież w wieku 5-18 lat) wykazały, że stosowanie okskarbazepiny w zakresie dawek 18,8-86 mg/kg masy ciała wiąże się z uzyskaniem odpowiedniej kontroli napadów padaczkowych i jest dobrze tolerowane. Łącznie u 85% pacjentów obserwowano  $\geq 50\%$  redukcję częstości napadów padaczkowych, w tym u 42% chorych wykazano brak napadów w okresie obserwacji wynoszącym średnio 16,7 miesięcy. Co istotne, więcej pacjentów otrzymujących okskarbazepinę w ramach leczenia I rzutu osiągnęło  $\geq 50\%$  redukcję częstości napadów padaczkowych w porównaniu do chorych, którzy stosowali uprzednio monoterapię karbamazepiną (89% vs 79%;  $p=0,048$ ).

Populację pacjentów w wieku  $\geq 12$  lat z rozpoznaniem padaczki częściowej, którzy rozpoczęli monoterapię okskarbazepiną po wcześniejszym stosowaniu innych leków przeciwpadaczkowych w monoterapii, które nie zapewniały odpowiedniej kontroli napadów padaczkowych lub/i były źle tolerowane analizowano w prospektywnym, wielośrodkowym badaniu **Martinez 2006** i **Sachdeo 2006**. Obserwacje z badania wskazały, że po konwersji na leczenie okskarbazepiną, połowa pacjentów doświadczyła  $\geq 50\%$  poprawy w zakresie częstości napadów padaczkowych, a 18% chorych pozostawało wolnych od napadów w okresie

leczenia/ obserwacji wynoszącym 16 tygodni. Raportowane wyniki wskazują, że okskarbazepina może być skuteczną opcją terapeutyczną u pacjentów z padaczką częściową nieodpowiednio kontrolowaną za pomocą innych leków, a w szczególności w trakcie stosowania karbamazepiny. Spośród pacjentów poddanych konwersji z karbamazepiny z powodu braku skuteczności leczenia, u 47% obserwowano  $\geq 50\%$  redukcję miesięcznej częstości napadów padaczkowych, a 6% chorych pozostawało wolnych od napadów w trakcie monoterapii okskarbazepiną. Zmiana terapii prowadziła nie tylko do redukcji częstości napadów padaczkowych, ale wiązała się także z lepszą tolerancją leczenia. W badaniu Martinez 2006 u 65% pacjentów, którzy zrezygnowali z terapii karbamazepiną z powodu jej złej tolerancji obserwowano poprawę profilu tolerancji okskarbazepiny.

Efekty kliniczne stosowania okskarbazepiny, zarówno w ramach monoterapii, jak i terapii wspomagającej analizowano retrospektywnie w badaniu obserwacyjnym **Pauletto 2006**, do którego włączono 202 pacjentów w wieku do 17 do 83 lat z padaczką częściową, nowo rozpoznaną lub lekooporną. W badaniu potwierdzono wysoką skuteczność kliniczną oraz dobry profil bezpieczeństwa okskarbazepiny w leczeniu padaczki częściowej, niezależnie od typu napadów, jak i sposobu podawania leku (tj. w monoterapii lub jako lek dodany). W zakresie redukcji liczby napadów padaczkowych w miesiącu, największą korzyść odnieśli pacjenci z nowo zdiagnozowaną padaczką poddani monoterapii; blisko u 3 na 4 pacjentów nie wystąpiły napady padaczkowe (72,2%), a co najmniej 50% redukcję częstości napadów padaczkowych raportowano u 90,7% chorych z tej subpopulacji. Wykazano również, że monoterapia okskarbazepiną może zapewniać odpowiednią kontrolę napadów padaczkowych u pacjentów, którzy nie odpowiadali na wcześniejszą monoterapię innym lekiem przeciwpadaczkowym lub jej zaprzestali ze względu na złą tolerancję. W tej grupie, 50% redukcję częstości napadów padaczkowych/miesiąc obserwowano u 72% chorych, a całkowitą redukcję napadów – u 40% pacjentów. Ponadto, zastosowanie okskarbazepiny w skojarzeniu z innym AED również wpłynęło na poprawę kontroli napadów (u 56,9% oraz 10,3% chorych obserwowano, odpowiednio  $\geq 50\%$  oraz 100% redukcję częstości napadów), a korzyści terapeutyczne nie tylko utrzymywały się w długim okresie leczenia, lecz wręcz narastały w miarę trwania terapii, szczególnie po 6 pierwszych miesiącach od jej rozpoczęcia ( $p < 0,0001$ ). Obserwowane korzyści kliniczne były osiągnięte przy zastosowaniu umiarkowanie wysokiej okskarbazepiny dawki wynoszącej średnio 1200 mg/dobę. Obserwowane wyniki pozostają lepsze niż te raportowane w dużym, wieloośrodkowym retrospektywnym badaniu Friis 2003 uwzględniającym 947 pacjentów z rozpoznaniem różnych typów padaczki i poddanych monoterapii I lub II rzutu lub terapii wspomagającej w okresie obserwacji wynoszącym 9 lat. W badaniu tym, poprawę kontroli choroby tj. redukcję częstości napadów padaczkowych w wyniku zastosowania okskarbazepiny raportowano u 32-48% pacjentów, a u 51-66% pacjentów częstość ta nie uległa zmianie. W subpopulacji chorych z rozpoznaniem napadów padaczkowych częściowych, prostych lub złożonych (z towarzyszącymi lub nie – napadami wtórnie uogólnionymi) odsetki pacjentów, u których częstość napadów uległa redukcji wynosiły, odpowiednio: 32,1-38,2% oraz 32,6-39,8%.

W innym retrospektywnym badaniu **Van Parys 1994** uwzględniającym, podobnie jak w badaniu **Friis 1993** zróżnicowaną populację 260 pacjentów poddanych uprzednio nieskutecznej i/lub źle tolerowanej monoterapii karbamazepiną, jedynie u 8% chorych raportowano brak napadów padaczkowych w okresie 12 miesięcy, a u 32% pacjentów obserwowano co najmniej 50% redukcję częstości napadów względem stanu początkowego.

W badaniu retrospektywnym **Seneviratne 2008** uwzględniającym pacjentów tylko z padaczką częściową, którzy rozpoczęli stosowanie okskarbazepiny (14,3% - monoterapia, 85,7% - terapia *add-on*) z powodu braku skuteczności/ złej tolerancji poprzedniej terapii, brak napadów padaczkowych w okresie obserwacji wynoszącym 3,5 roku raportowano u 12,2% chorych z ogólnej populacji, w tym u 50% pacjentów poddanych monoterapii oraz 6,0% pacjentów stosujących okskarbazepinę w ramach terapii *add-on*. Z powodu działań niepożądanych z dalszej terapii zrezygnowało 2 pacjentów, a 12-miesięczny oraz 3-letni wskaźnik retencji pozostawał wysoki, co świadczy o dobrej tolerancji okskarbazepiny, szczególnie w przypadku leczenia skojarzonego.

Skuteczność kliniczną okskarbazepiny w leczeniu napadów padaczkowych częściowych lub uogólnionych u chorych wcześniej nieleczonych lub poddanych nieskutecznej/ źle tolerowanej terapii karbamazepiną lub innym lekiem przeciwpadaczkowym analizowano także w ramach obserwacyjnego, retrospektywnego badania **Passarella 2005**. Okskarbazepinę w dawce do 1800 mg/dobę przez 12 miesięcy stosowało 61 pacjentów, w tym 52 chorych poddanych było monoterapii, a 9 pacjentów stosowało terapię wspomagającą. Zastosowane leczenie było dobrze tolerowane, a skuteczność kliniczna mierzona prawdopodobieństwem 100% redukcji napadów padaczkowych był większa niż ta obserwowana w podobnych badaniach retrospektywnych **Van Parys 1994**, **Friis 1993**, mianowicie odsetek pacjentów bez napadów padaczkowych

w okresie obserwacji wynoszącym 12 miesięcy wynosił 76,9% w przypadku stosowania okskarbazepiny w monoterapii.

W prospektywnym badaniu klinicznym **Kim 2014** przeprowadzonym bez grupy kontrolnej oceniano wpływ monoterapii okskarbazepiną na funkcje poznawcze oraz funkcjonowanie psychospołeczne u 52 wcześniej nieleczonych pacjentów z rozpoznaniem padaczki częściowej. W okresie obserwacji wynoszącym od 6 do 12 miesięcy nie raportowano żadnych istotnych statystycznie ani klinicznie zmian w zakresie: subiektywnego odczucia upośledzenia, nastroju depresyjnego, zaburzeń psychologicznych, funkcji poznawczych, jak i ogólnej jakości życia, które mogłyby wynikać z długotrwałego stosowania okskarbazepiny. Niemniej, analiza zależności parametrów demograficznych i klinicznych wykazała, że płeć żeńska koreluje z pogorszeniem jakości życia społecznego i osobistego oraz zaburzeniem samo-percepcji oraz nastojami depresyjnymi. Co istotne, w wyniku zastosowanej terapii w analizowanej grupie chorych z nowo rozpoznaną padaczką nie obserwowano pogorszenia objawów choroby w okresie od 6 do 12 miesięcy od postawienia diagnozy. Korzystny wpływ okskarbazepiny w dawce 1200 mg/dobę na funkcje poznawcze u pacjentów dorosłych z nowo rozpoznaną padaczką częściową raportowano także w badaniu **Azizova 2014** dostępnym aktualnie tylko w postaci abstraktu.

Analizę wpływu terapii okskarbazepiną na jakość życia pacjentów z padaczką częściową przedstawiono w publikacji **Sachdeo 2006** odnoszącej się do prospektywnego, nierandomizowanego badania **Martinez 2006**, do którego włączono chorych poddanych konwersji z terapii innym lekiem przeciwpadaczkowym na monoterapię okskarbazepiną. Oceny jakości życia pacjentów dokonano w oparciu o kwestionariusz QOLIE-31 (ang. *Quality of Life in Epilepsy Inventory-31*), oparty na analizie 7 czynników takich jak: problemy z występowaniem napadów, samopoczucie emocjonalne, problemy związane z energetycznym poziomem zachowania i zmęczeniem, funkcje poznawcze, skutki działania leków, funkcjonowanie społeczne oraz ogólna jakość życia. U wszystkich pacjentów, którzy skompletowali kwestionariusz przed rozpoczęciem leczenia oraz po upływie 16 tygodni leczenia raportowano istotną statystycznie poprawę jakości życia, ocenianą zarówno łącznie, jak i na podstawie poszczególnych subskal. Istotną poprawę raportowano także w odniesieniu od jakości życia związanej ze zdrowiem (ang. *health-related QOL*) w przypadku pacjentów wolnych od napadów padaczkowych lub z  $\geq 50\%$  redukcją częstości napadów w czasie monoterapii okskarbazepiną. Poprawa jakości życia była niezależna od przyczyny zaprzestania wcześniejszej terapii karbamazepiną (brak skuteczności/ zła tolerancja).

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

Celem analizy przeprowadzonej w badaniu **Mazza 2007** była prospektywna ocena, czy terapia okskarbazepiną jest skorelowana z ilościową poprawą nastroju oraz zmniejszeniem objawów lękowych u dorosłych pacjentów z napadami padaczkowymi częściowymi. W badaniu uwzględniono grupę kontrolną, składającą się z 40 pacjentów z padaczką leczonych innymi lekami niż okskarbazepina, oraz grupę 40 pacjentów, którym podawano okskarbazepinę jako lek dodany do stosowanej dotychczas terapii. W okresie obserwacji wynoszącym 3 miesiące w grupie chorych przyjmujących okskarbazepinę wykazano istotną poprawę nastroju ocenianego w skali CDRS (ang. *Cornell Dysthymia Rating Scale*). Ponadto, u chorych poddanych terapii okskarbazepiną wykazano poprawę wyników analizowanych w skalach oceny nasilenia depresji (ang. *Beck Depression Inventory*; BDI) oraz niepokoju (ang. *Hamilton Anxiety Rating Scale*; HARS), jakkolwiek raportowane różnice nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej. Ponadto, w grupie 28 spośród 40 pacjentów leczonych okskarbazepiną, którzy prezentowali cechy dystymii według kryteriów skali CDRS na początku badania, stwierdzono poprawę nastroju zgodną z efektem przeciwdepresyjnym stosowanego leczenia. Raportowane wyniki potwierdzają doniesienia o istnieniu zależności między stosowaniem okskarbazepiny, a poprawą nastroju u pacjentów z napadami padaczkowymi częściowymi.

W retrospektywnym badaniu kohortowym **Bertsche 2014** analizowano częstość występowania niepowodzenia monoterapii I rzutu za pomocą okskarbazepiny, lewetyracetamu lub walproinianu u pacjentów pediatrycznych w wieku od 6. miesiąca życia do 16,9 lat z rozpoznaniem padaczki ogniskowej (częściowej) lub uogólnionej. W subpopulacji dzieci i młodzieży z napadami padaczkowymi częściowymi przeprowadzono tylko porównanie okskarbazepiny z lewetyracetamem (porównanie lewetyracetamu z walproinianem analizowano w ogólnej populacji chorych). Niepowodzenie monoterapii definiowano jako zaprzestanie dalszego leczenia, konieczność zmiany leku na inny lub/i dodania drugiego leku do istniejącej terapii, ze względu na brak odpowiedniej skuteczności oraz odrębnie – ze względu na wystąpienie działań niepożądanych. Wyniki 5-letniej obserwacji wykazały, że w przybliżeniu u 50% chorych leczonych

lewetyracetamem konieczna była modyfikacja terapii głównie ze względu na brak skuteczności. Ryzyko to było istotnie większe niż w przypadku monoterapii okskarbazepiną. Niemniej, częstość niepowodzenia leczenia z powodu działań niepożądanych w kohorcie pacjentów otrzymujących lewetyracetam była zbliżona do tej obserwowanej wśród chorych leczonych okskarbazepiną.

Z kolei, wyniki retrospektywnej analizy **Kessler 2013** wskazały, że czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia był krótszy w grupie dzieci stosujących lewetyracetam niż w przypadku monoterapii okskarbazepiną, co wynikało przed wszystkim z większej częstości niepowodzenia terapii z powodu gorszej tolerancji lewetyracetamu. Analogicznie, ogólny wskaźnik niepowodzenia terapii z jakichkolwiek przyczyn był wyższy wśród pacjentów stosujących lewetyracetam względem populacji pediatrycznej otrzymującej okskarbazepinę. Pomimo retrospektywnego charakteru ww. analiz oraz szeregu innych ograniczeń (brak zrównoważenia grup pod względem demograficznym, subiektywna ocena „niepowodzenia leczenia” dokonywana przez lekarzy oraz rodzinę), w badaniach tych istotna pozostaje ocena zastosowanego leczenia w rzeczywistej praktyce klinicznej w odniesieniu do pacjentów pediatrycznych („*real-life scenario*”).

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

W ramach analizy wnioskodawcy, uwzględniono także dodatkowe 2 badania **Sachdeo 2001, Albani 2004** przeprowadzone z randomizacją, które nie spełniły kryteriów włączenia do zasadniczej części analizy klinicznej ze względu na brak poszukiwanego komparatora. W obu badaniach porównywano okskarbazepinę w różnym schemacie podawania/ dawkowania u pacjentów z napadami padaczkowymi częściowymi, nieskutecznie kontrolowanymi podczas wcześniejszej monoterapii karbamazepiną. W związku z powyższym, najważniejsze wyniki z zakresu oceny skuteczności klinicznej raportowane w ww. badaniach RCT przedstawiono w niniejszym rozdziale.

W wieloośrodkowym badaniu **Sachdeo 2001** przeprowadzonym z podwójnym zamaskowaniem porównywano efekty kliniczne okskarbazepiny stosowanej w monoterapii w dawce 2400 mg/ dobę oraz 300 mg/dobę. W okresie obserwacji wynoszącym 126 dni (podwójnie zamaskowana faza leczenia) oceniano 4 kryteria: podwójny wzrost częstości napadów padaczkowych/ miesiąc względem stanu początkowego; podwójny wzrost częstości napadów padaczkowych występujących w ciągu 2 kolejnych dni względem otwartej/wstępnej fazy badania; wystąpienie napadów wtórnie uogólnionych oraz wydłużenie czasu trwania napadów uogólnionych wymagających dodatkowej interwencji. Wyniki analizy wskazały na większą skuteczność okskarbazepiny stosowanej w dawce 2400 mg/ dobę przy jednocześnie dobrej tolerancji leczenia.

W otwartym badaniu RCT **Albani 2004** również badano populację pacjentów z padaczką częściową, którzy stosowali uprzednio karbamazepinę w monoterapii, która nie zapewniała odpowiedniej kontroli napadów padaczkowych. Autorzy badania porównywali skuteczność okskarbazepiny stosowanej w monoterapii II rzutu wprowadzonej do terapii bezpośrednio/ od razu po zakończeniu przyjmowania karbamazepiny (ang. *overnight switch*) lub stopniowo (ang. *progressive switch*).

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

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

## INNE ŹRÓDŁA DANYCH Z ZAKRESU OCENY BEZPIECZEŃSTWA STOSOWANIA OKSKARBAZEPINY

W ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa stosowania okskarbazepiny uwzględniono 2 randomizowane badania kliniczne bezpośrednio porównujące okskarbazepinę z karbamazepiną **Dam 1989, Reinikainen 1987** oraz 1 randomizowane badanie bezpośrednio porównujące okskarbazepinę z walproinianem sodu **Christe 1997** przeprowadzone w populacji pacjentów z padaczką częściową, z towarzyszącymi lub nie napadami wtórnie uogólnionymi lub padaczką pierwotnie uogólnioną. Ponadto, opisano także wyniki 2 randomizowanych badań klinicznych, w których okskarbazepina podawana była w obu analizowanych grupach pacjentów z napadami padaczkowymi częściowymi Sachdeo 2001, Albani 2004 oraz wyniki

randomizowanego badania porównującego okskarbazepinę z placebo w monoterapii I rzutu u pacjentów pediatrycznych z padaczką (abstrakt) Lundgren 2003.

W niniejszym rozdziale uwzględniono ponadto 5 retrospektywnych badań obserwacyjnych Buggy 2010, Bourgeois 2005, Kutluay 2003, Ortenzi 2008, Chung 2007 oraz 7 innych, nierandomizowanych badań klinicznych Cansu 2012, Rättyä 1999, Babacan 2012, Yilmaz 2014, Koo 2014, Lin 2010, Luef 2009 w których oceniano bezpieczeństwo stosowania okskarbazepiny u chorych z rozpoznaniem padaczki, zarówno częściowej, jak i pierwotnie uogólnionej.

## Randomizowane badania kliniczne

### Dam 1989

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

**Tabela 41. Profil bezpieczeństwa okskarbazepiny względem karbamazepiny; jakiegokolwiek działania niepożądane oraz działania niepożądane o ciężkim nasileniu (ITT).**

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

Okres obserwacji: 56 tygodni. \*Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych. \*\*Dane przedstawione w publikacji referencyjnej.

Analiza wykazała, że podanie okskarbazepiny w porównaniu do karbamazepiny wiąże się z:

- **istotnie statystycznie (p<0,05)** mniejszym ryzykiem wycofania pacjentów z dalszego udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych o ciężkim nasileniu,
- **brakiem istotnych statystycznie (p>0,05)** różnic w zakresie ryzyka wystąpienia jakiegokolwiek działań niepożądanych w okresie obserwacji wynoszącym 56 tygodni.

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

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

**Tabela 42. Profil bezpieczeństwa okskarbazepiny względem karbamazepiny; ocena tolerancji zastosowanej terapii dokonywana przez pacjentów oraz lekarzy (ITT).**

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

Okres obserwacji: 56 tygodni. \*Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych. \*\*Dane przedstawione w publikacji referencyjnej.

Analiza wykazała, że podanie okskarbazepiny w porównaniu do karbamazepiny wiąże się z:

- **istotnie statystycznie (p<0,05)** większym prawdopodobieństwem bardzo dobrej lub dobrej tolerancji zastosowanego leczenia,
- **brakiem istotnych statystycznie (p>0,05)** różnic w zakresie ryzyka słabej lub bardzo słabej tolerancji zastosowanego leczenia.

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

### Reinikainen 1987



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

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

**Tabela 43. Profil bezpieczeństwa okskarbazepiny względem karbamazepiny; jakiegokolwiek działania niepożądane (ITT).**

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

Okres obserwacji: 54-56 tygodni. \*Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych. \*\*Dane przedstawione w publikacji referencyjnej.

Analiza wykazała, że podanie okskarbazepiny w porównaniu do karbamazepiny wiąże się z **brakiem istotnych statystycznie ( $p>0,05$ )** różnic w zakresie ryzyka wystąpienia jakiegokolwiek działań niepożądanych, w tym: senności/ sedacji, zawrotów głowy (obserwowano silny trend na korzyść stosowania okskarbazepiny), bólu głowy, oczopląsu, nudności, świądu, parestezji, zaburzeń cyklu miesiączkowego oraz zaburzeń akomodacji oka.

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

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

## Christe 1997

**Tabela 44. Profil bezpieczeństwa okskarbazepiny względem walproinianu sodu; wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych.**

Punkt końcowy	OKS N=128	WS N=121	RR [95% CI]*	Wartość p*
Wycofanie z badania z powodu jakiegokolwiek działań niepożądanych	15 (11,7%*)	10 (8,3%*)	1,42 [0,68; 2,99]	>0,05

Okres obserwacji: 56 tygodni. \*Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Analiza wykazała, że podanie okskarbazepiny w porównaniu do walproinianu sodu wiąże się z **brakiem istotnych statystycznie ( $p>0,05$ )** różnic w zakresie ryzyka wycofania z dalszego udziału w badaniu z powodu jakiegokolwiek działań niepożądanych w okresie obserwacji wynoszącym 56 tygodni.

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

czwartego oraz piątego chorego przyczyną wycofania udziału w badaniu były odpowiednio: ból głowy oraz zaburzenia mowy. W grupie chorych stosujących walproinian sodu, do innych działań niepożądanych będących przyczyną wycofania w badania należały: zator tętniczy u jednego pacjenta oraz dyspepsja u drugiego chorego.

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

**Tabela 45. Profil bezpieczeństwa okskarbazepiny względem walproinianu sodu; najczęściej raportowane (z częstością  $\geq 5\%$ ) działania niepożądane.**

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

Okres obserwacji: 56 tyg. \*Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych. <sup>^</sup>niezależnie od związku z zastosowanym leczeniem.

Analiza wykazała, że podanie okskarbazepiny w porównaniu do walproinianu sodu wiąże się z

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

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

**Tabela 46. Profil bezpieczeństwa okskarbazepiny względem walproinianu sodu; ocena tolerancji zastosowanej terapii dokonywana przez pacjentów oraz lekarzy za pomocą 4-stopniowej skali opisowej.**

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

Okres obserwacji: 56 tygodni. \*Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Analiza wykazała, że podanie okskarbazepiny w porównaniu do walproinianu sodu wiąże się z **brakiem istotnych statystycznie ( $p>0,05$ )** różnic w zakresie prawdopodobieństwa doskonałej lub dobrej tolerancji zastosowanego leczenia, w ocenie pacjentów oraz lekarzy.

#### Sachdeo 2001

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

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

Do działań niepożądanych raportowanych przez co najmniej 10% pacjentów w podwójnie zamaskowanej fazie leczenia po randomizacji (n=96) należały: ból głowy występujący u 29,4 chorych otrzymujących okskarbazepinę w dawce 2400 mg/dobę oraz 11,1% chorych stosujących preparat w dawce 300 mg/dobę, zawroty głowy obserwowane odpowiednio u 11,8% oraz 6,7% pacjentów oraz nudności raportowane przez 11,8% oraz 2,2% pacjentów. Powyższe działania niepożądane były jedynymi raportowanymi w częstością  $\geq 10\%$  w każdej z grup. Żaden pacjent nie został wycofany z zamaskowanej fazy badania z powodu wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych. Do ciężkich działań niepożądanych zaliczono wzrost częstości napadów drgawkowych, które wystąpiły łącznie u 4 pacjentów (u dwóch chorych w każdej grupie). W badaniu raportowano jeden przypadek zgonu związany z chorobą niedokrwinną serca u chorego stosującego okskarbazepinę w dawce 2400 mg/dobę. Zdarzenie to wystąpiło po randomizacji ale przed rozpoczęciem przyjmowania leku i zostało określone jako niezwiązane z zastosowaną terapią.

### **Albani 2004**

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

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

### **Lundgren 2003 (abstrakt)**

Wystąpienie działań niepożądanych raportowano u 89% dzieci (8/9) stosujących okskarbazepinę oraz 62% chorych (8/13) stosujących placebo. Nie wykazano istotnych różnic między grupami w zakresie rodzaju oraz nasilenia działań niepożądanych. Do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych w grupie chorych stosujących okskarbazepinę lub placebo należały: ból głowy (3 vs. 3), zapalenie migdałków (2 vs. 1), nudności (2 vs. 1), wysypka skórna (2 vs. 1), zmęczenie (1 vs. 3) oraz infekcje wirusowe (0 vs. 3). Podsumowując, wyniki badania wskazują, że okskarbazepina w monoterapii stanowi dobrze tolerowaną opcję terapeutyczną w nowo zdiagnozowanej padaczce częściowej u dzieci powyżej 4 roku życia.

## **Badania obserwacyjne, retrospektywne**

### **Buggy 2010**

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

Bez względu na wskazanie do stosowania okskarbazepiny, w początkowym etapie leczenia najczęściej odnotowywano: senność, sedację, nudności, wymioty oraz zawroty głowy. Z kolei, do zdarzeń

raportowanych w trakcie terapii i określonych jako prawdopodobnie związane z zastosowanym leczeniem należały wysypka skórna i hiponatremia.

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

### **Bourgeois 2005**

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

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

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

W przypadku subpopulacji pacjentów przyjmujących okskarbazepinę w ramach randomizowanych, podwójnie zamaskowanych badań klinicznych, do najczęściej raportowanych działań niepożądanych należały: ból głowy (45%) oraz senność (25,6%). Inne działania niepożądane obserwowane w grupie leczonej okskarbazepiną lub grupie przyjmującej placebo występowały z porównywalną częstością, za wyjątkiem zawrotów głowy oraz gorączki w grupie badanej oraz zmęczenie, zapalenie żołądka i jelit oraz nerwowość. Wśród chorych wcześniej nieleczonych nie obserwowano ciężkich działań niepożądanych bezpośrednio wynikających z zastosowanego leczenia okskarbazepiną. W grupie leczonych uprzednio pacjentów otrzymujących okskarbazepinę w ramach terapii wspomagającej lub konwersji do monoterapii alternatywnej, najczęściej obserwowano: wymioty, ból głowy, senność, zawroty głowy oraz nudności. Łącznie u 5 wcześniej leczonych pacjentów (3%) obserwowano wystąpienie ciężkich działań niepożądanych, takich jak: drgawki, wymioty, choreoatetoza (niezależne skurcze mięśni), ataksja, podwójne widzenie, oczopląs oraz zawroty głowy.

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

### **Kutluay 2003**

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

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

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

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

### **Ortenzi 2008**

Łącznie, 87 chorych (21%) raportowało wystąpienie co najmniej jednego działania niepożądanego w czasie stosowania okskarbazepiny. Do najczęściej obserwowanych zdarzeń należały: hiponatremia (9,2%), zawroty głowy (2,9%) oraz senność (2,6%). Z powodu działań niepożądanych leczenie okskarbazepiną zakończyło 27 pacjentów (6,5%). Spośród 19 pacjentów (4,6%), którzy zrezygnowali z dalszego leczenia z powodu hiponatremii, tylko u jednego chorego była ona objawowa (astenia). W pozostałych przypadkach rezygnacja z dalszego leczenia była związana z jednoczesnym stosowaniem innych leków przeciwpadaczkowych. W czasie zwiększania dawki okskarbazepiny u chorych poddanych wcześniejszej innej monoterapii nie odnotowano żadnych działań niepożądanych ani incydentów wysypki skórnej.

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

### **Chung 2007**

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

## **Inne badania nierandomizowane**

### **Cansu 2012**

Wyniki badania przeprowadzonego w grupie pacjentów pediatrycznych z padaczką idiopatyczną wykazały, że okskarbazepina może stymulować wzrost poprzez zwiększenie stężenia insulinopodobnego czynnika wzrostu IGF-1 w surowicy krwi oraz stężenia białka wiążącego ten czynnik w surowicy krwi IGFBP-3. Takiego

efektu nie obserwowano w przypadku stosowania walproinian, a jednocześnie terapia ta wiązała się z obniżeniem poziomu greliny będącej ligandem dla receptora uwalniającego hormon wzrostu.

#### **Rättyä 1999**

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

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

Podsumowując, wyniki badania wskazują, że zarówno terapia okskarbazepiną, ale także stosowanie karbamazepiny lub walproinianu nie oddziałuje na linearny wzrost oraz rozwój płciowy dziewcząt z rozpoznaniem padaczki. Jednocześnie obserwowano, że pacjentki otrzymujące walproinian miały wyższy wskaźnik BMI niż w grupie kontrolnej, podczas gdy chore leczone okskarbazepiną lub karbamazepiną miały wagę zbliżoną do zdrowych osób z grupy kontrolnej.

#### **Babacan 2012**

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

#### **Yilmaz 2014**

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

Autorzy badania podsumowują, że wszystkie leki przeciwpadaczkowe, za wyjątkiem lewetyracetamu, stosowane przewlekłe wykazują szkodliwy wpływ na tarczycę, przy czym większe zaburzenia funkcjonowania narządu obserwuje się w wyniku stosowania karbamazepiny lub walproinianu niż po leczeniu okskarbazepiną lub fenobarbitalem.

#### **Koo 2014**

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

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

#### **Lin 2010**

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

#### Luef 2009

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

#### 3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

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

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

- Europejską Agencję ds. Leków (EMA),
- Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA),
- Brytyjską Agencję Regulacyjną ds. Leków i Produktów Medycznych (MHRA),
- Health Canada,
- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb,
- Thompson Micromedex.

Na ww stronach internetowych nie znaleziono żadnych komunikatów czy ostrzeżeń dotyczących stosowania produktu leczniczego Oxepilax. Wnioskodawca opisał jedynie informacje z ChPL Oxepilax i z ulotki informacyjnej z FDA.

#### 3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej

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

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

- **istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ,  $N=588$ ) mniejszym ryzykiem** wystąpienia zgonu niezwiązanego z padaczką (SANAD),
- **brakiem istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ,  $N=588$ ) różnic w zakresie ryzyka:** zgonu z jakichkolwiek przyczyn lub zgonu związanego z padaczką u pacjentów dorosłych (SANAD),
- **brakiem istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnic w zakresie czasu:** do wystąpienia niepowodzenia leczenia ogółem, w tym niepowodzenia leczenia definiowanego jako nieodpowiednia kontrola napadów padaczkowych lub wystąpienie nieakceptowalnych, klinicznie istotnych działań niepożądanych ( $N=409$ ), do osiągnięcia rocznej lub 2-letniej remisji napadów padaczkowych, oraz czasu do wystąpienia pierwszego napadu padaczkowego u pacjentów dorosłych ( $N=406$ ) (SANAD),
- **brakiem istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ,  $N=83$ ) różnic w zakresie prawdopodobieństwa:** braku napadów padaczkowych u pacjentów pediatrycznych w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy

(Donati 2006, Donati 2007),

- **brakiem istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ,  $N=588$ ) różnic w zakresie ryzyka:** wycofania pacjentów z badania z jakichkolwiek przyczyn, wycofania pacjentów z dalszego udziału w badaniu z powodu zdarzeń związanych z niepowodzeniem leczenia (raportowanych w okresie analizowanym jako czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia), w tym wycofania z badania z powodu: nieadekwatnej kontroli napadów padaczkowych, wystąpienia nieakceptowalnych działań niepożądanych, braku stosowania się do zaleceń lekarskich, wystąpienia zgonu związanego z padaczką, wystąpienia określonych działań niepożądanych, zająca w ciąży, a także samodzielnej decyzji pacjenta o zakończeniu udziału w badaniu (SANAD),
- **brakiem istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ,  $N=588$ ) różnic w zakresie ryzyka:** wycofania pacjentów z dalszego udziału w badaniu z powodu zdarzeń niezwiązanych z niepowodzeniem leczenia (raportowanych w momencie zakończenia okresu analizowanego jako czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia), w tym: wycofania zgody na udział w badaniu, wystąpienia zgonu niezwiązanego z padaczką, utraty z okresu obserwacji, wycofania z badania z innych przyczyn (SANAD),
- **brakiem istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ,  $N=588$ ) różnic w zakresie prawdopodobieństwa:** wycofania pacjentów z badania z powodu remisji choroby trwającej krócej lub dłużej niż 12 miesięcy (SANAD),
- **brakiem istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ,  $N=435$ ) różnic w zakresie** zmian jakości życia u pacjentów dorosłych w okresie obserwacji wynoszącym 2 lata (SANAD),
- **brakiem istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ,  $N=73$ ) różnic w zakresie** wpływu zastosowanego leczenia na analizowane funkcje poznawcze jak i na stopień inteligencji badanych pacjentów pediatrycznych w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy (Donati 2006, Donati 2007).

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

- **istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ,  $N=588$ ) mniejszym ryzykiem:** pogorszenia napadów padaczkowych (analiza ITT) oraz wzrostu masy ciała (analiza PP) u chorych dorosłych w okresie obserwacji wynoszącym 12 mies. (SANAD), a także wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych, w tym: zmęczenia/ senności/ sedacji u pacjentów pediatrycznych w okresie obserwacji wynoszącym średnio 15,5 mies. (Dizdärer 2000),
- **istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ,  $N=190$ ) mniejszym ryzykiem** wycofania pacjentów z dalszego udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych o ciężkim nasileniu u pacjentów dorosłych w okresie obserwacji wynoszącym 56 tyg. (Dam 1989),
- **istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ,  $N=190$ ) większym prawdopodobieństwem** bardzo dobrej lub dobrej tolerancji zastosowanego leczenia u chorych dorosłych w okresie obserwacji wynoszącym 56 tyg. (Dam 1989),
- **istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ,  $N=588$ ) większym ryzykiem:** wystąpienia nudności oraz podwójnego widzenia u pacjentów dorosłych w okresie obserwacji wynoszącym 12 miesięcy (SANAD) (analiza ITT i PP),
- **brakiem istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ,  $N=588$ ) różnic w zakresie ryzyka:** wystąpienia działań niepożądanych ogółem, a także: zmęczenia/ znużenia/ senności/ letargu, depresji, bólu głowy, wysypki alergicznej, zaburzeń pamięci, zawrotów głowy, innych zaburzeń psychiatrycznych, neurologicznych lub zaburzeń ogólnych, zmiany zachowania/ osobowości/ agresji, ataksji, stanu splątania/ dezorientacji, niepokoju/ pobudzenia/ nerwowości, utraty masy ciała, wzrostu masy ciała, przypadkowego zranienia/ urazu, uczucia mrowienia/ zaburzeń czucia, zaburzeń snu, a także innych działań niepożądanych u chorych dorosłych w okresie obserwacji wynoszącym 12 miesięcy (analiza ITT) [oraz wystąpienia pogorszenia napadów padaczkowych (analiza PP)] (SANAD), a także wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych u pacjentów dorosłych w okresie obserwacji wynoszącym 56 tygodni (Dam 1989) lub 54-56 tyg. (Reinikainen 1987), w tym: wystąpienia senności/ sedacji, zawrotów głowy, bólu głowy, oczopląsu, nudności, świądu, parestezji, zaburzeń cyklu miesięczkowego oraz zaburzeń akomodacji oka (Reinikainen 1987),
- **brakiem istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ,  $N=83$ ) różnic w zakresie ryzyka:** wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych, ciężkich działań niepożądanych, a także działań niepożądanych prawdopodobnie związanych z zastosowanym leczeniem u pacjentów pediatrycznych w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy (Donati 2006, Donati 2007),
- **brakiem istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ,  $N=83$ ) różnic w zakresie ryzyka:** wystąpienia zmęczenia, bólu głowy, wysypki, zawrotów głowy, zwiększenia apetytu, gorączki, zapalenia błony śluzowej nosa, bólu brzucha, infekcji układu oddechowego, zapalenia gardła, wyłysienia, pobudzenia psychomotorycznego oraz sedacji u pacjentów pediatrycznych w okresie obserwacji wynoszącym 6



mies. (Donati 2006, Donati 2007), a także wystąpienia wysypki alergicznej, zawrotów głowy, nudności i wymiotów u pacjentów pediatrycznych w okresie obserwacji wynoszącym średnio 15,5 mies. (Dizdärer 2000).

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

- **brakiem istotnych statystycznie ( $p>0,05$ ) różnic w zakresie prawdopodobieństwa:** braku napadów padaczkowych u pacjentów pediatrycznych w okresie obserwacji wynoszącym 6 mies. (Donati 2006, Donati 2007, N=84), a także braku napadów padaczkowych u chorych dorosłych w okresie leczenia podtrzymującego trwającego 48 tyg. (Christe 1997, N=154),
- **brakiem istotnych statystycznie ( $p>0,05$ , N=84) różnic w zakresie wpływu zastosowanego leczenia** na analizowane funkcje poznawcze jak i na stopień inteligencji badanych pacjentów pediatrycznych w okresie obserwacji wynoszącym 6 mies. (Donati 2006, Donati 2007, N=84).

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

- **istotnie statystycznie ( $p<0,05$ ) mniejszym ryzykiem** wyłysienia u pacjentów pediatrycznych w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy (Donati 2006, Donati 2007, N=84) oraz u pacjentów dorosłych w okresie obserwacji wynoszącym 56 tygodni (Christe 1997, N=249), a także wystąpienia zwiększonego apetytu lub drżenia u chorych dorosłych w okresie obserwacji wynoszącym 56 tyg. (Christe 1997, N=154),
- **brakiem istotnych statystycznie ( $p>0,05$ ) różnic w zakresie ryzyka:** wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych, ciężkich działań niepożądanych, działań niepożądanych prawdopodobnie związanych z zastosowanym leczeniem oraz wystąpienia: zmęczenia, bólu głowy, wysypki, zawrotów głowy, zwiększenia apetytu, gorączki, zapalenia błony śluzowej nosa, bólu brzucha, infekcji układu oddechowego, zapalenia gardła, pobudzenia psychomotorycznego oraz sedacji u pacjentów pediatrycznych w okresie obserwacji wynoszącym 6 mies. (Donati 2006, Donati 2007, N=84), a także wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych, w tym: senności, wzrostu masy ciała, zmęczenia, bólu głowy, zawrotów głowy, nudności, bólu brzucha, upośledzenia koncentracji oraz biegunki u chorych dorosłych w okresie obserwacji wynoszącym 56 tyg. (Christe 1997, N=249),
- **brakiem istotnych statystycznie ( $p>0,05$ ) różnic w zakresie ryzyka** wycofania z dalszego udziału w badaniu z powodu jakichkolwiek działań niepożądanych u chorych dorosłych w okresie obserwacji wynoszącym 56 tygodni (Christe 1997, N=249),
- **brakiem istotnych statystycznie ( $p>0,05$ ) różnic w zakresie prawdopodobieństwa** doskonałej lub dobrej tolerancji zastosowanego leczenia (w ocenie pacjentów oraz lekarzy) u pacjentów dorosłych w okresie obserwacji wynoszącym 56 tyg. (Christe 1997, N=249).

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

- **brakiem istotnych statystycznie ( $p>0,05$ ) różnic w zakresie prawdopodobieństwa:** braku napadów padaczkowych u pacjentów pediatrycznych w okresie obserwacji wynoszącym 18 miesięcy Coppola 2007 (N=39) oraz 24 miesiące (Gniatkowska-Nowakowska 2010, N=65), a także 75%, 50% oraz <25% redukcji częstości napadów padaczkowych u pacjentów pediatrycznych w okresie obserwacji wynoszącym 24 miesiące (Gniatkowska-Nowakowska 2010, N=65).

W odniesieniu do analizy bezpieczeństwa, wykazano, że zastosowanie okskarbazepiny, w porównaniu do lewetyracetamu wiąże się z:

- **brakiem istotnych statystycznie ( $p>0,05$ ) różnic w zakresie ryzyka** wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych u pacjentów pediatrycznych w okresie obserwacji wynoszącym 18 miesięcy (Coppola 2007, N=39) oraz 24 mies. (Gniatkowska-Nowakowska 2010, N=65).

#### **Badania o niższej wiarygodności:**

Dodatkowa analiza przeprowadzona w oparciu o wyniki badań prospektywnych Dogan 2008, Kim 2014, Pauletto 2006, Serdaroglu 2003, Franzoni 2006, Franzoni 2009, Tzitiridou 2005, Azizova 2014, Martinez 2006, Sachdeo 2006 Mazza 2007 jak i badań retrospektywnych Kothare 2006, Van Parys 1994, Friis 1993, Seneviratne 2008, Bertsche 2014, Kessler 2013 potwierdziła skuteczność kliniczną oraz dobry profil bezpieczeństwa okskarbazepiny stosowanej w leczeniu napadów padaczkowych częściowych w zróżnicowanej populacji pacjentów, zarówno w przypadku monoterapii I rzutu, monoterapii II rzutu, jak i terapii wspomagającej typu *add-on*.

**Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa:**

Wyniki raportowane w badaniach RCT Dam 1989, Reinikainen 1987, Christe 1997, Sachdeo 2001, Albani 2004, Lundgren 2003 (niepełniających kryteriów włączenia do analizy skuteczności klinicznej), jak i obserwacje z badań obserwacyjnych/ postmarketingowych Buggy 2010, Bourgeois 2005, Kutluay 2003, Orteni 2008, Chung 2007 oraz wyniki 7 innych, nierandomizowanych badań klinicznych Cansu 2012, Rättyä 1999, Babacan 2012, Yilmaz 2014, Koo 2014, Lin 2010, Luef 2009 potwierdzają dobry i przewidywalny profil bezpieczeństwa analizowanego preparatu u chorych z rozpoznaniem padaczki, zarówno częściowej, jak i pierwotnie uogólnionej, a korzyści kliniczne związane z zastosowaną terapią wydają się znacznie przewyższać ryzyko wystąpienia określonych działań niepożądanych.

**Opracowania wtórne:**

Wnioski autorów opracowań wtórnych Koch 2007 i Arya 2013 zbieżne z wynikami uzyskanymi w niniejszej analizie klinicznej wnioskodawcy - włączone opracowania wtórne opierają się wyłącznie na pierwotnych badaniach klinicznych, które zostały uprzednio włączone i przedstawione w ramach przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

## 4. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji i jeśli nie wskazano inaczej, są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

### 4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

Tabela 47. Opublikowane analizy ekonomiczne

Badanie	Podstawowe zagadnienia dotyczące metodologii	Wyniki/wnioski***	Interpretacja ewentualnych różnic we wnioskowaniu wg wnioskodawcy
<p><b>Hawkins 2005</b></p> <p><b>Wilby 2005</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> środki publiczne, UK</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CUA</li> <li>• OXC, KAR, walproinian (VAL)</li> <li>• populacja: napady częściowe, padaczka nowozdiagnozowana</li> <li>• perspektywa płatnika publicznego, UK</li> <li>• horyzont: 15 lat</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• koszt całkowity: OXC = 6294 GBP, KAR = 4428 GBP, VAL = 4572 GBP</li> <li>• QALY: OXC = 9,415, KAR = 9,392, VAL = 9,404*</li> <li>• OXC – zdominowana w sposób rozszerzony (tzw. słaby)</li> <li>• ICUR OXC vs VAL** = 156 545 GBP/QALY, różnica w koszcie OXC vs VAL** = 1 722 GBP</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• porównywalne wnioski w odniesieniu do analizy wnioskodawcy (analiza CMA, porównanie z KAR* oraz porównanie z walproinianem)</li> </ul>
<p><b>Wilby 2005 - wyniki analizy wnioskodawcy (Novartis)</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> środki publiczne, UK Novartis</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CEA</li> <li>• OXC vs KAR</li> <li>• populacja: monoterapia, I rzut</li> <li>• perspektywa płatnika publicznego, UK</li> <li>• horyzont: 1 rok</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ICER = 1 600 GBP/uniknięte działanie niepożądane po zastosowaniu OXC w miejsce KAR</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• porównywalne wnioski w odniesieniu do analizy wnioskodawcy (analiza CUA)</li> </ul>
<p><b>Marson 2007</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> środki publiczne, UK dodatkowe finansowanie podmiotów odpowiedzialnych dla badanych substancji czynnych</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CUA</li> <li>• OXC vs KAR</li> <li>• populacja: napady częściowe, padaczka nowozdiagnozowana, osoby dorosłe</li> <li>• perspektywa płatnika publicznego, UK</li> <li>• horyzont: 2 lata</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• koszt całkowity: OXC = 1839 GBP, KAR = 1095 GBP,</li> <li>• QALY: OXC = 1,611, KAR = 1,491</li> <li>• ICUR = 6 200 GBP (kosztowa-użyteczność przy ówczesnym progu w Wielkiej Brytanii wynoszącym 20-30 tys. GBP)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• wyniki analizy kosztów-użyteczne w postaci QALY zaadaptowane do niniejszej analizy</li> </ul>

\* zgodnie z opinią autora publikacji różnica w QALY jest nieistotna, w takiej sytuacji okskarbazepina została zdominowana przez karbamazepinę (karmamazepina tańsza przy porównywalnej skuteczności)

\*\* obliczone na podstawie danych z publikacji Hawkins 2005

\*\*\* opisano tylko wyniki dla porównania okskarbazepiny z uwzględnionymi w niniejszym opracowaniu komparatorami oraz dla populacji zgodnej z wnioskowaną (np. nie przedstawiono wyników dla populacji pacjentów z padaczką oporną na leczenie, gdyż nie jest ona zgodna z wnioskowaną)

## 4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

### **Cel analizy według wnioskodawcy**

Celem analizy wnioskodawcy była ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Oxepilax (okskarbazepina, tabletki 300 mg oraz 600 mg) stosowanego w monoterapii lub leczeniu skojarzonym I rzutu napadów padaczkowych częściowych z towarzyszącymi lub nie wtórnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi u dorosłych i dzieci od 6. roku życia. Analiza dotyczyła stosowania produktu Oxepilax w terapii I rzutu, przed zakwalifikowaniem choroby pacjenta jako odpornej na leczenie przeciwpadaczkowe.

### **Technika analityczna**

Analiza minimalizacji-kosztów.

### **Porównywane interwencje**

OKS vs: LEW; OKS; WS; WS+KW; KW; KAR.

### **Perspektywa**

NFZ i wspólna (NFZ + pacjenta).

### **Horyzont czasowy**

5,77 lat.

### **Dyskontowanie**

3,5% efekty, 5% koszty.

### **Koszty**

Koszty substancji czynnych. Dodatkowo uwzględniono obniżone koszty monitorowania i terapii działań niepożądanych dla karbamazepiny.

### **Model**

Wnioskodawca przedstawił analizę minimalizacji kosztów w arkuszu MS Excel. Koszty substancji czynnych na podstawie obwieszczenie MZ, koszty monitorowania i terapii działań niepożądanych na podstawie wycen NFZ. Przeprowadzono walidację wewnętrzną oraz walidację konwergencji. Jedno- wielokierunkowa analiza wrażliwości. Uzupełniającą przedstawiono analizę użyteczności kosztów.

Tabela 48. Kluczowe parametry modelu wnioskodawcy

Parametr		Średnia	95% LCI lub min.	95% UCI lub maks.	Opis z referencjami	
<b>Podstawowe parametry modelowania</b>						
Techniczny horyzont czasowy, w latach	CUA	2,00	-	-	Horyzont analizy ekonomicznej przeprowadzonej w badaniu SANAD	
	CMA	5,77	1,00	15,77	Horyzont równy średniej długości trwania leczenia określony na podstawie badania SANAD; dolna wartość - wartość minimalna z odpowiedzi ekspertów, wartość górna - średni czas przeżycia na terapii obliczony z wykorzystaniem modelu Weibull'a	
<b>Jakość życia pacjentów z analizowanej populacji</b>						
Osoby z częściową padaczką, powyżej 15. roku życia		0,80	-	-	Shakir 2012	
Osoby z częściową padaczką powyżej 17. roku życia, leczone karbamazepiną		0,87	-	-	Engelberts 2002	
Osoby z padaczką - wartość minimalna		0,69	-	-	Mulhern 2014	
Osoby z padaczką - wartość maksymalna		0,88	-	-	Mulhern 2012	
Wartość uwzględniona		0,80	-	-	Wartość uwzględniona w analizie: jakość życia osób z padaczką częściową (wariant podstawowy)	
<b>Koszt farmakoterapii I rzutu - koszt 1 DDD [PLN]</b>						
LEW	NFZ	2,24	1,81	2,29	Na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z 23.05.2015 r., danych refundacyjnych DGL NFZ za 2014 rok oraz informacji o wielkości DDD dla poszczególnych substancji za WHO	
	Pacjent	0,19	0,11	0,75		
KAR	NFZ	0,80	0,72	0,93		
	Pacjent	0,46	0,11	0,83		
WS+KW	NFZ	2,01	0,80	2,24		
	Pacjent	0,53	0,32	2,59		
WS	NFZ	1,98	1,95	2,01		
	Pacjent	0,13	0,16	0,19		
KW	NFZ	1,23	1,08	1,24		
	Pacjent	0,18	0,11	0,82		
<b>Dawkowanie substancji stosowanych w I rzucie [mg] - analiza CUA</b>						
KAR		626	200	2000		Na podstawie badania SANAD. Uwzględniono wartości dla grupy pacjentów leczonych zgodnie z randomizacją (którzy nie zmienili leku na inny)
OKS		1019	300	2850		
<b>Dawkowanie substancji stosowanych w I rzucie [mg] - analiza CMA</b>						
LEW		1700	1000	2500	Na podstawie opinii ekspertów	

Parametr		Średnia	95% LCI lub min.	95% UCI lub maks.	Opis z referencjami
KAR		850	600	1200	
KW+WS		1300	1000	1500	
WS		1500	1000	2000	
KW		1000	1000	1000	
OKS		1000	1000	1000	Na podstawie DDD za WHO
LEW - uwzględniona		1500	-	-	Zgodnie z wartością DDD za WHO
KAR - uwzględniona		1000	-	-	
KW+WS - uwzględniona		1500	-	-	
WS - uwzględniona		1500	-	-	
KW - uwzględniona		1500	-	-	
OKS - uwzględniona		1000	-	-	
<b>Koszt leczenia kolejnego rzutu po niepowodzeniu lub nietolerancji wskazanych substancji czynnych [PLN]</b>					
Koszt 1 DDD - OKS	NFZ	2,00	0,80	2,53	Uwzględniono leki stosowane po dyskontynuacji leczenia I rzutu, zgodnie z wynikami badania SANAD; Uwzględniono substancje stosowane u minimum 10% pacjentów.
	Pacjent	0,76	0,46	1,07	
Koszt 1 DDD - karbamazepina	NFZ	2,37	1,93	2,53	
	Pacjent	0,88	0,46	1,07	
<b>Częstotliwość występowania działań niepożądanych w okresie podawania porównywanych substancji czynnych</b>					
Podwójne widzenie	OKS	3,0%	1,1%	5,9%	Na podstawie badania SANAD; wskazane odsetki to częstotliwość występowania poszczególnych działań niepożądanych w okresie stosowania analizowanych leków
	KAR	0,6%	0,1%	1,6%	
Nudności	OKS	6,6%	3,6%	10,5%	
	KAR	1,7%	0,6%	3,2%	
Wzrost masy ciała	OKS	0,0%	0,0%	0,0%	
	KAR	2,0%	0,8%	3,6%	
<b>Koszt leczenia działań niepożądanych [PLN]</b>					
Podwójne widzenie	NFZ	41,95	0,00	62,93	Na podstawie wyników badania kwestionariuszowego
	Pacjent	0,00	0,00	0,00	
Nudności	NFZ	41,95	0,00	62,93	
	Pacjent	0,00	0,00	0,00	
Wzrost masy ciała	NFZ	20,98	0,00	62,93	

Parametr		Średnia	95% LCI lub min.	95% UCI lub maks.	Opis z referencjami
	Pacjent	0,00	0,00	0,00	
<b>Wnioskowana technologia - dawkowanie i koszt</b>					
Wnioskowane ceny zbytu netto produktu Oxepilax	300 mg, 50 tabl.		-	-	Na podstawie wniosku refundacyjnego
	600 mg, 50 tabl.		-	-	
Kształt rynku sprzedaży produktu Oxepilax	300 mg, 50 tabl.	46,8%	-	-	Na podstawie rynku sprzedaży innych preparatów okskarbazepiny (dane refundacyjne z Komunikatów DGL NFZ za 2014 rok)
	600 mg, 50 tabl.	53,2%	-	-	
<b>Koszt monitorowania - perspektywa płatnika publicznego</b>					
Koszt monitorowania - padaczka	wartość miesięczna	11,58	9,27	13,11	Na podstawie wyników badania kwestionariuszowego
	jednorazowo	366,07	0,00	1 098,20	

#### Ograniczenia według wnioskodawcy

- Wykazany w ramach analizy ekonomicznej przeprowadzonej równoległe do badania klinicznego SANAD dodatkowy efekt kliniczny, w postaci lat życia skorygowanych o jakość, nie znajduje odzwierciedlenia w innych punktach końcowych badania klinicznego SANAD.
- Brak danych klinicznych dla uwzględnionych w opracowaniu schematów leczenia przeciwpadaczkowego (np. brak długookresowego badania analogicznego do SANAD w warunkach polskich).
- Mała liczbą respondentów badania kwestionariuszowego wykorzystanego przy ocenie zużycia zasobów.

#### Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. nr 122, poz. 696 z późn. zm.)

Tak, zachodzą. Zdaniem wnioskodawcy na podstawie odnalezionych badań klinicznych nie jest możliwe udowodnienie dodatkowego efektu terapeutycznego OKS. Wnioskodawca przeprowadził analizę minimalizacji-kosztów.

#### 4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 49. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	-
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	-
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	-
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	-
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	TAK	-
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywotnim (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	NIE	Horyzont czasowy wystarczający do ujęcia wszystkich kosztów różniących. Analiza minimalizacji kosztów.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	Nie pominięto.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK	-
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?*	TAK	Nie stwierdzono.

\* - parametry jakości określono na podst. kontrolnej listy pytań stosowanej w raportach ERG dla NICE (modyfikacja własna Agencji)

\*\* - nie dotyczy struktury i danych wejściowych do modelu (wyniki oceny modelu zostały przedstawione w kolejnym rozdziale AW)



#### 4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

Model przedstawiony przez wnioskodawcę sprawdzono poprzez inspekcję formuł, wprowadzenie wartości skrajnych do modelu i obserwowanie kierunku zmian oraz zweryfikowanie wartości wejściowych. Konstrukcję modelu oceniono jako prawidłową, nie zidentyfikowano też błędów rachunków. Analiza wrażliwości prawidłowa, uwzględniająca bardzo szeroki zakres parametrów. Model czytelny, pozwalający na łatwą zmianę parametrów analizy. Dostarczony opis modelu wydaje się jednak zbyt mało rzeczowy, co może utrudniać odbiór.

Wnioskodawca w ramach analizy podstawowej, dla porównania z karbamazepiną, przedstawił zarówno analizę minimalizacji kosztów, jak i analizę kosztów-użyteczności. Na podstawie opisu techniki analitycznej wnioskodawcy wydaje się, że analizę minimalizacji kosztów wnioskodawca traktuje jako podstawową, a analizę kosztów-użyteczności jako uzupełniającą, jednak nie zostało to wskazane w sposób jednoznaczny. W związku z brakiem możliwości jednoznacznej identyfikacji analizy podstawowej dla porównania z karbamazepiną stwierdzono, że zachodzą okoliczności opisane w § 5. ust.1 pkt 1 rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych (Dz.U. 2012 poz. 388), tj. analiza ekonomiczna wnioskodawcy nie zawiera analizy podstawowej dla tego porównania, a jedynie kilka scenariuszy traktowanych jako równorzędne. Pismem z 13 lipca 2015 r. skierowanym do MZ wnioskodawca podtrzymał jednak swoje stanowisko i nie wskazał analizy podstawowej. W ramach AWA zdecydowano się zaprezentować analizę minimalizacji kosztów, a analizę użyteczności kosztów potraktować jako scenariusz analizy wrażliwości (testujący założenie o równej skuteczności porównywanych terapii).

#### 4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

##### 4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 50. Wyniki analizy minimalizacji kosztów wnioskodawcy [PLN]

Koszty	OKS	KAR	WS	KW + WS	LEW	KW
<b>Perspektywa NFZ</b>						
Farmakoterapii	7 480,18	1 506,33	3 717,68	3 786,83	4 206,97	2 308,31
Leczenia działań niepożądanych	5,36	1,75	5,36	5,36	5,36	5,36
Opieki	1 081,71	1 081,71	1 081,71	1 081,71	1 081,71	1 081,71
<b>Całkowity</b>	<b>8 567,24</b>	<b>2 589,78</b>	<b>4 804,74</b>	<b>4 873,89</b>	<b>5 294,03</b>	<b>3 395,38</b>
Różnica w koszcie całkowitym	-	<b>5 977,46</b>	<b>3 762,50</b>	<b>3 693,35</b>	<b>3 273,21</b>	<b>5 171,87</b>
<b>Perspektywa wspólna (NFZ + pacjenta)</b>						
Farmakoterapii	7 950,67	2 375,78	3 969,42	4 785,94	4 573,74	2 641,02
Leczenia działań niepożądanych	5,36	1,75	5,36	5,36	5,36	5,36
Opieki	1 081,71	1 081,71	1 081,71	1 081,71	1 081,71	1 081,71
<b>Całkowity</b>	<b>9 037,74</b>	<b>3 459,23</b>	<b>5 056,49</b>	<b>5 873,00</b>	<b>5 660,80</b>	<b>3 728,08</b>
Różnica w koszcie całkowitym	-	<b>5 578,50</b>	<b>3 981,25</b>	<b>3 164,74</b>	<b>3 376,94</b>	<b>5 309,66</b>

Niezależnie od przyjętej perspektywy terapia OKS jest droższa od wszystkich ocenianych komparatorów. Najtańszym komparatorem jest KAR. Wpływ na wyniki analizy mają jedynie koszty farmakoterapii.

#### 4.5.2. Maksymalne ceny zbytu netto okskarbazepiny

Tabela 51. Maksymalne ceny zbytu netto OKS [PLN] zgodnie z art. 13 pkt. 3 ustawy refundacyjnej [PLN]

Prezentacja OKS	KAR	WS	KW+WS	LEW	KW
<b>Perspektywa NFZ</b>					
300 mg, 50 tabl.	4,4202	19,7741	20,2534	23,1658	10,0045
600 mg, 50 tabl.	11,8761	43,4189	44,4037	50,3868	23,3484
<b>Perspektywa płatnika</b>					
300 mg, 50 tabl.	8,2832	19,7982	25,6846	24,1548	10,2214
600 mg, 50 tabl.	20,2788	42,2458	53,4753	50,5569	23,9763

Oszacowane maksymalne ceny zbytu netto zgodnie z art. 13 pkt. 3 ustawy refundacyjnej, wynoszą z perspektywy NFZ 4,42 PLN dla op. 300 mg i 11,88 PLN dla op. 600 mg. Z perspektywy wspólnej maksymalne ceny zbytu netto wynoszą 8,28 PLN i 20,28 PLN. Wnioskowane ceny zbytu netto wynoszą natomiast [ ] dla opakowania 300 mg i [ ] dla op. 600 mg.

#### 4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 52. Wyniki analizy wrażliwości – parametry, których zmiana powoduje zmianę wniosku z analizy

Zmieniony parametr	Wartość w analizie wrażliwości	Wynik	Względna zmiana w stosunku do wartości analizie podstawowej [%]	Max CZN OKS 300 mg	Max CZN OKS 600 mg
max koszt WS+KW z perspektywy wspólnej	2,59 za DDD	różnica kosztów OKS i WS+KW: -1 116 PLN (OKS tańsza)	-135%	NFZ: 6,08 PLN wspólna: 15,29 PLN	NFZ: 15,01 PLN wspólna: 33,12 PLN
wariant minimalny* perspektyw wspólne		różnica kosztów OKS i WS+KW: -1 116 PLN (OKS tańsza)	-135%	NFZ: 4,78 PLN wspólna: 12,62 PLN	NFZ: 9,79 PLN wspólna: 23,16 PLN
		różnica kosztów OKS i LEW: -1 553 PLN (OKS tańsza)	-113%		
analiza użyteczności kosztów (wariant podstawowy)		ICUR NFZ: 14 591 PLN ICUR wspólne: 14 250 PLN	nd.	NFZ: ≥ 45,86 PLN wspólna: ≥ 97 PLN	NFZ: 376,04 PLN wspólna: 721,84 PLN

\* Wartość wszystkich parametrów badanych w ramach analizy wrażliwości na poziomie generującym minimalne dodatkowe koszty lub maksymalne oszczędności wynikające z zastąpienia technologii opcjonalnej przez okskarbazepinę.

Z perspektywy wspólnej zmiana wyników analizy minimalizacji kosztów następuje po przyjęciu maksymalnego kosztu WS+KW oraz w scenariuszu minimalnym dla porównań z WS+KW i LEW. Żaden parametr uwzględniony w analizie wrażliwości nie zmienia wyników z perspektywy NFZ. W wariantcie podstawowym analizie użyteczności kosztów ICUR wyniósł ok. 14 tys. niezależnie od perspektywy.

#### 4.5.4. Obliczenia własne Agencji

W analizach wnioskodawcy nie stwierdzono błędów lub nieprawidłowych założeń, które wymagałyby modyfikacji i zaprezentowania wyników w ramach obliczeń własnych Agencji. Wyniki przedstawione przez wnioskodawcę zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. Aktualizacja danych kosztowych na podstawie aktualnej listy leków refundowanych nie prowadzi do zmiany wnioskowania oraz skutkuje pomijalnie małymi (< 1 gr) z perspektywy NFZ, zmianami maksymalnej ceny zbytu netto OKS oszacowanej na podstawie art. 13 pkt. 3 ustawy refundacyjnej.

#### 4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

Celem analizy wnioskodawcy była ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Oxepilax (okskarbazepina, tabletki 300 mg oraz 600 mg) stosowanego w monoterapii lub leczeniu skojarzonym I rzutu napadów padaczkowych częściowych z towarzyszącymi lub nie wtórnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi u dorosłych i dzieci od 6. roku życia. Analiza dotyczyła stosowania produktu Oxepilax w terapii I rzutu, przed zakwalifikowaniem choroby pacjenta jako odpornej na leczenie przeciwpadaczkowe. Przeprowadzono analiza minimalizacji-kosztów dla porównań OKS vs: LEW; OKS; WS; WS+KW; KW; KAR. Perspektywa NFZ i wspólna (NFZ + pacjenta), horyzont 5,77 lat. Uwzględniono koszty substancji czynnych. Dodatkowo uwzględniono obniżone koszty monitorowania i terapii działań niepożądanych dla karbamazepiny.

Konstrukcję modelu oceniono jako prawidłową, nie zidentyfikowano też błędów rachunków. Analiza wrażliwości prawidłowa, uwzględniająca bardzo szeroki zakres parametrów. W analizach wnioskodawcy nie stwierdzono błędów lub nieprawidłowych założeń, które wymagałyby modyfikacji i zaprezentowania wyników w ramach obliczeń własnych Agencji. Wyniki przedstawione przez wnioskodawcę zostały zweryfikowane przez analityków Agencji.

Niezależnie od przyjętej perspektywy terapia OKS jest droższa od wszystkich ocenianych komparatorów. Najtańszym komparatorem jest KAR. Wpływ na wyniki analizy mają jedynie koszty farmakoterapii.

Maksymalne ceny zbytu netto oszacowane zgodnie z art. 13 pkt. 3 ustawy refundacyjnej, wynoszą z perspektywy NFZ 4,42 PLN dla op. 300 mg i 11,88 PLN dla op. 600 mg. Z perspektywy wspólnej maksymalne ceny zbytu netto wynoszą 8,28 PLN i 20,28 PLN. Wnioskowane ceny zbytu netto wynoszą natomiast [redacted] dla opakowania 300 mg i [redacted] dla op. 600 mg.

Z perspektywy wspólnej zmiana wyników analizy minimalizacji kosztów następuje po przyjęciu maksymalnego kosztu WS+KW oraz w scenariuszu minimalnym dla porównań z WS+KW i LEW. Żaden parametr uwzględniony w analizie wrażliwości nie zmienia wyników z perspektywy NFZ. W wariancie podstawowym analizy użyteczności kosztów ICUR wyniósł ok. 14 tys. niezależnie od perspektywy.

## 5. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### Cel analizy według wnioskodawcy

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji o współfinansowaniu ze środków publicznych w ramach Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych produktu leczniczego Oxepilax (okskarbazepina) stosowanego w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym u dorosłych i dzieci od 6. roku życia w leczeniu napadów padaczkowych częściowych z towarzyszącymi lub nie wtórnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi, w warunkach polskich, w latach 2015 – 2017.

#### Populacja i wielkość sprzedaży

Wielkość populacji docelowej dla ocenianego produktu przedstawiono w ujęciu osobolat terapii w stanie klinicznym wskazanym we wniosku o objęcie refundacją produktu Oxepilax i określono na podstawie:

- danych sprzedażowych refundowanych produktów leczniczych stosowanych obecnie u pacjentów z analizowanej populacji (tj. karbamazepina, walproinian sodu, kwas walproinowy, kwas walproinowy z walproinianem sodu, lewetyracetam) określonych na podstawie komunikatów NFZ (dane dotyczące sprzedaży każdego produktu z analizowanego rynku z okresu I kwartał 2012 r. - IV kwartał 2014 r. ekstrapolowano na lata horyzontu analizy, aktualną strukturę rynku uwzględnionych substancji określono na podstawie danych dla 2014 roku),
- wyników badania kwestionariuszowego przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych w zakresie oceny odsetka pacjentów stosujących uwzględnione substancje w analizowanym wskazaniu wśród wszystkich pacjentów przyjmujących daną substancję czynną, parametrów określających stopień przekwalifikowania się pacjentów aktualnie stosujących opcjonalne technologie refundowane na wnioskowaną technologię w przypadku jej refundacji oraz odsetka pacjentów z analizowanej populacji na mono- i politerapii,
- danych sprzedażowych refundowanych produktów leczniczych okskarbazepiny (substancja refundowana aktualnie we wskazaniu padaczka oporna na leczenie) w zakresie rozkładu dawek 300 mg i 600 mg.

#### Perspektywa

NFZ i świadczeniobiorca

#### Horyzont czasowy

2,5 roku (1.07.2015-31.12.2017). Przyjęto, że rok 1. analizy to okres od lipca do grudnia 2015 r. (6 miesięcy), rok 2. to rok 2016, a rok 3. to rok 2017.

#### Kluczowe założenia

Proponowany przez wnioskodawcę sposób refundacji obejmuje wpisanie wnioskowanej technologii do istniejącej grupy limitowej, w której współfinansowane są inne preparaty okskarbazepiny: 160.1, *Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - oksykarbazepina - stałe postacie farmaceutyczne* oraz ustalenie ryczałtowej odpłatności świadczeniobiorcy do wysokości ustalonego limitu.

Obecnie okskarbazepina jest refundowana we wskazaniu *padaczka oporna na leczenie*. Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2015 r. Oxepilax znajduje się wśród refundowanych w tym wskazaniu produktów leczniczych.

W ramach analizy podstawowej wnioskodawca założył, że stabilizacja rynku po wprowadzeniu ocenianej technologii zostanie osiągnięta w 2. roku od momentu podjęcia rozważanej w opracowaniu decyzji – docelowy pułap wykorzystania wnioskowanej technologii zostanie osiągnięty w roku 2017. Założenie to oparto na danych sprzedażowych lewetyracetamu i lamotryginy, których wskazania refundacyjne zostały

rozszerzone do padaczki. Na tej podstawie wnioskodawca założył stopniowy wzrost sprzedaży leku Oxepilax w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku.

W ramach analizy podstawowej wnioskodawca uwzględnił trzy scenariusze:

- scenariusz najbardziej prawdopodobny, uwzględniający realistyczne wartości parametrów dotyczących wielkości analizowanej populacji i wpływu refundacji wnioskowanej technologii na budżet NFZ i pacjentów,
- scenariusz minimalny, uwzględniający skrajne wartości z zakresu niepewności parametrów dotyczących wielkości analizowanej populacji, generujące minimalny wpływ ocenianej decyzji na budżet NFZ i pacjentów,
- scenariusz maksymalny, uwzględniający skrajne wartości zakresu niepewności parametrów dotyczących wielkości analizowanej populacji, generujące maksymalny wpływ ocenianej decyzji na budżet NFZ i pacjentów.

### Koszty

- koszt farmakoterapii I rzutu,
- koszt monitorowania pacjenta/opieki,
- koszt terapii działań niepożądanych.

### Ograniczenia według wnioskodawcy

- Określenie kosztów dodatkowej opieki na podstawie wyników badania kwestionariuszowego opisanego ze względu na brak opublikowanych informacji na temat zużycia zasobów medycznych wśród pacjentów z analizowanej populacji.
- Określenie wielkości populacji wskazanej we wniosku (charakter uwzględnionych źródeł informacji i poczynione założenia w odniesieniu do ekstrapolacji wielkości analizowanej populacji pacjentów na horyzont czasowy). Wykorzystano opublikowane informacje, a w przypadku ich braku – wyniki badania kwestionariuszowego przeprowadzonego wśród ≤5 ekspertów klinicznych z Polski.
- Badanie ankietowe (wykorzystane w ocenie kosztów oraz stopnia wykorzystania wnioskowanej technologii lekowej zamiast opcjonalnych technologii refundowanych).
- Wykorzystanie danych sprzedażowych do oceny wielkości populacji docelowej.
- Brak odnalezionych analogicznych analiz wpływu na budżet przeprowadzonej w warunkach polskich.

## 5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 53. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Ze względu na brak wiarygodnych danych epidemiologicznych posłużono się danymi dotyczącymi sprzedaży i opiniami ekspertów, takie podejście można uznać za uzasadnione.
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	TAK	Wnioskodawca założenia dotyczące leków obecnie stosowanych we wnioskowanym wskazaniu oparł na opinii ekspertów.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	-

Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	-
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	TAK	-
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK	-
Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	TAK	-
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	TAK	-
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	-

### 5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

#### 5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Tabela 54. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej (liczby podane w osobolatach)

Populacja	1 rok (VII-XII.2015)	2 rok	3 rok
Pacjenci, u których <b>może być stosowany</b> wnioskowany lek	118 273 (109 515 - 127 032)	253 509 (233 776 - 273 241)	276 125 (253 001 - 299 249)
Pacjenci ze wskazaniem określonym <b>we wniosku</b>	52 834 (38 840 - 78 455)	113 246 (82 910 - 168 755)	123 349 (89 728 - 184 817)
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest <b>obecnie</b> stosowana			
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku <b>pozytywnego</b> rozpatrzenia wniosku (sc. nowy)	1 798 (64 - 3 533)	5 975 (309 - 11 641)	6 508 (335 - 12 749)

Tabela 55. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz istniejący [PLN]

	Kategoria kosztów	1 rok (VII-XII.2015)	rok 2.	rok 3.
Perspektywa pacjenta	<b>Koszty całkowite</b>	<b>8 882 430</b>	<b>19 038 741</b>	<b>20 737 251</b>
	Koszty farmakoterapii - Oxepilax			
	Koszty farmakoterapii - lewetyracetam			
	Koszty farmakoterapii - karbamazepina			
	Koszty farmakoterapii - kwas walproinowy+walproinian sodu			
	Koszty farmakoterapii - walproinian sodu			
	Koszty farmakoterapii - kwas walproinowy			
	Koszt opieki			
Koszt terapii działań niepożądanych				
Perspektywa NFZ	<b>Koszty całkowite</b>	<b>56 702 025</b>	<b>121 536 027</b>	<b>132 378 662</b>
	Koszty farmakoterapii - Oxepilax			
	Koszty farmakoterapii - lewetyracetam			
	Koszty farmakoterapii - karbamazepina			
	Koszty farmakoterapii - kwas walproinowy+walproinian sodu			
	Koszty farmakoterapii - walproinian sodu			
	Koszty farmakoterapii - kwas walproinowy			
	Koszt opieki			
Koszt terapii działań niepożądanych				

Tabela 56. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz nowy [PLN]

	Kategoria kosztów	1 rok (VII-XII.2015)	rok 2.	rok 3.
--	-------------------	----------------------	--------	--------

Perspektywa pacjenta	<b>Koszty całkowite</b>	<b>8 733 272</b>	<b>18 543 088</b>	<b>20 197 379</b>
	Koszty farmakoterapii - Oxepilax			
	Koszty farmakoterapii - lewetyracetam			
	Koszty farmakoterapii - karbamazepina			
	Koszty farmakoterapii - kwas walproinowy+walproinian sodu			
	Koszty farmakoterapii - walproinian sodu			
	Koszty farmakoterapii - kwas walproinowy			
	Koszt opieki			
Koszt terapii działań niepożądanych				
Perspektywa NFZ	<b>Koszty całkowite</b>	<b>58 412 072</b>	<b>127 218 529</b>	<b>138 568 120</b>
	Koszty farmakoterapii - Oxepilax			
	Koszty farmakoterapii - lewetyracetam			
	Koszty farmakoterapii - karbamazepina			
	Koszty farmakoterapii - kwas walproinowy+walproinian sodu			
	Koszty farmakoterapii - walproinian sodu			
	Koszty farmakoterapii - kwas walproinowy			
	Koszt opieki			
Koszt terapii działań niepożądanych				

Tabela 57. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – wariant podstawowy [PLN]

Kategoria kosztów		1 rok (VII-XII.2015)	rok 2.	rok 3.
Perspektywa pacjenta	<b>Koszty całkowite</b>	<b>-149 158</b>	<b>-495 653</b>	<b>-539 872</b>
	Koszty farmakoterapii - Oxepilax			
	Koszty farmakoterapii - lewetyracetam			
	Koszty farmakoterapii - karbamazepina			
	Koszty farmakoterapii - kwas walproinowy+walproinian sodu			
	Koszty farmakoterapii - walproinian sodu			
	Koszty farmakoterapii - kwas walproinowy			
	Koszt opieki			
Koszt terapii działań niepożądanych				
Perspektywa NFZ	<b>Koszty całkowite</b>	<b>1 710 046</b>	<b>5 682 503</b>	<b>6 189 458</b>
	Koszty farmakoterapii - Oxepilax			
	Koszty farmakoterapii - lewetyracetam			
	Koszty farmakoterapii - karbamazepina			
	Koszty farmakoterapii - kwas walproinowy+walproinian sodu			
	Koszty farmakoterapii - walproinian sodu			
	Koszty farmakoterapii - kwas walproinowy			
	Koszt opieki			
Koszt terapii działań niepożądanych				

Tabela 58. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – warianty skrajne [PLN]

WARIANT MINIMALNY	Kategoria kosztów	Perspektywa pacjenta			Perspektywa NFZ		
		1 rok (VII-XII.2015)	rok 2.	rok 3.	1 rok (VII-XII.2015)	rok 2.	rok 3.
	<b>Koszty całkowite</b>	<b>-5 451</b>	<b>-26 485</b>	<b>-28 663</b>	<b>59 590</b>	<b>289 509</b>	<b>313 317</b>
	Koszty farmakoterapii - Oxepilax						
	Koszty farmakoterapii - lewetyracetam						

	Koszty farmakoterapii - karbamazepina						
	Koszty farmakoterapii - kwas walproinowy+walproinian sodu						
	Koszty farmakoterapii - walproinian sodu						
	Koszty farmakoterapii - kwas walproinowy						
	Koszt opieki						
	Koszt terapii działań niepożądanych						
	<b>Koszty całkowite</b>	<b>-283 262</b>	<b>-933 441</b>	<b>-1 022 289</b>	<b>3 401 775</b>	<b>11 209 981</b>	<b>12 276 976</b>
<b>WARIANT MAKSYMALNY</b>	Koszty farmakoterapii - Oxepilax						
	Koszty farmakoterapii - lewetyracetam						
	Koszty farmakoterapii - karbamazepina						
	Koszty farmakoterapii - kwas walproinowy+walproinian sodu						
	Koszty farmakoterapii - walproinian sodu						
	Koszty farmakoterapii - kwas walproinowy						
	Koszt opieki						
	Koszt terapii działań niepożądanych						

### Perspektywa płatnika publicznego

Z przedstawionej przez podmiot odpowiedzialny analizy wpływu na budżet wynika, że rozszerzenie wskazań refundacyjnych preparatu Oxepilax (okskarbazepina), w ramach istniejącej grupy limitowej 160.1 za odpłatnością ryczałtową w wariantcie podstawowym zwiększy koszty ze strony płatnika publicznego w kolejnych latach od wprowadzenia refundacji odpowiednio o około 1,7 mln, 5,7 mln i 6,2 mln PLN. Według scenariusza istniejącego koszty NFZ związane z leczeniem padaczki we wnioskowanym wskazaniu w kolejnych latach analizy to około 56,7 mln, 121,5 mln i 132,4 mln PLN.

W wariantcie minimalnym, rozszerzenie wskazań Oxepilaxu wiąże się ze wzrostem kosztów o ok. 60 tys., 0,3 mln i 0,3 mln PLN w kolejnych latach horyzontu czasowego. W wariantcie maksymalnym wzrost wydatków w kolejnych latach wynosi ok. 3,4 mln, 11,2 mln i 12,3 mln PLN.

### Perspektywa pacjenta

Z przedstawionej przez podmiot odpowiedzialny analizy wpływu na budżet wynika, że rozszerzenie wskazań refundacyjnych preparatu Oxepilax (okskarbazepina), w ramach istniejącej grupy limitowej 160.1 za odpłatnością ryczałtową w wariantcie podstawowym zmniejszy koszty ze strony pacjenta w kolejnych latach od wprowadzenia refundacji odpowiednio o około 149 tys., 496 tys., 540 tys. PLN.

W wariantcie minimalnym, rozszerzenie wskazań Oxepilaxu wiąże się z obniżeniem kosztów ponoszonych przez pacjenta o ok. 5 tys., 26 tys., 29 tys. PLN w kolejnych latach horyzontu czasowego. W wariantcie maksymalnym spadek wydatków w kolejnych latach wynosi ok. 283 tys., 933 tys., 1022 tys. PLN.

### Analiza wrażliwości wnioskodawcy

Przedstawiona przez wnioskodawcę analiza wrażliwości wskazuje na stabilność wyników analizy. Jedynie przyjęcie prognozowanej sprzedaży na podstawie danych wnioskodawcy wiązało się z mniejszymi prognozowanymi wydatkami.

Tabela 59. Wyniki analizy wrażliwości – scenariusz najbardziej prawdopodobny.

Parametr	Rok:*	Perspektywa NFZ [PLN]			Perspektywa pacjenta [PLN]		
		Scenariusz nowy	Scenariusz istniejący	Różnica	Scenariusz nowy	Scenariusz istniejący	Różnica
Analiza podstawowa	rok 1.	58 412 072	56 702 025	1 710 046	8 733 272	8 882 430	-149 158
	rok 2.	127 218 529	121 536 027	5 682 503	18 543 088	19 038 741	-495 653
	rok 3.	138 568 120	132 378 662	6 189 458	20 197 379	20 737 251	-539 872



Struktura przejmowanego rynku - na podstawie aktualnego udziału	rok 1.	58 294 043	56 702 025	1 592 017	8 744 407	8 882 430	-138 022
	rok 2.	126 826 318	121 536 027	5 290 291	18 580 093	19 038 741	-458 649
	rok 3.	138 140 918	132 378 662	5 762 256	20 237 685	20 737 251	-499 566
Prognozowana sprzedaż okskarbazepiny - średnia kwartalna z całego okresu	rok 1.	58 472 218	56 702 025	1 770 192	8 728 026	8 882 430	-154 404
	rok 2.	127 418 395	121 536 027	5 882 368	18 525 655	19 038 741	-513 086
	rok 3.	138 785 816	132 378 662	6 407 154	20 178 391	20 737 251	-558 860
Prognozowana sprzedaż Oxepilax - na podstawie informacji Wnioskodawcy	rok 1.	57 920 832	56 702 025	1 218 807	8 776 120	8 882 430	-106 310
	rok 2.	123 550 629	121 536 027	2 014 603	18 863 019	19 038 741	-175 723
	rok 3.	134 572 994	132 378 662	2 194 332	20 545 852	20 737 251	-191 399

\* rok 1. uwzględnia okres od lipca do grudnia 2015 r., rok 2. to cały rok 2016, natomiast rok 3. to cały rok 2017

Tabela 60. Wyniki analizy wrażliwości – scenariusz minimalny.

Parametr	Rok:*	Perspektywa NFZ [PLN]			Perspektywa pacjenta [PLN]		
		Scenariusz nowy	Scenariusz istniejący	Różnica	Scenariusz nowy	Scenariusz istniejący	Różnica
Analiza podstawowa	rok 1.	42 084 585	42 024 995	59 590	6 717 430	6 722 881	-5 451
	rok 2.	89 998 505	89 708 996	289 509	14 324 568	14 351 053	-26 485
	rok 3.	97 399 654	97 086 337	313 317	15 502 568	15 531 231	-28 663
Struktura przejmowanego rynku - na podstawie aktualnego udziału	rok 1.	42 080 819	42 024 995	55 823	6 717 676	6 722 881	-5 205
	rok 2.	89 980 204	89 708 996	271 209	14 325 765	14 351 053	-25 288
	rok 3.	97 379 848	97 086 337	293 512	15 503 864	15 531 231	-27 367
Prognozowana sprzedaż okskarbazepiny - średnia kwartalna z całego okresu	rok 1.	42 086 681	42 024 995	61 686	6 717 238	6 722 881	-5 643
	rok 2.	90 008 687	89 708 996	299 692	14 323 636	14 351 053	-27 416
	rok 3.	97 410 674	97 086 337	324 337	15 501 560	15 531 231	-29 671
Prognozowana sprzedaż Oxepilax - na podstawie informacji Wnioskodawcy	rok 1.	43 224 204	42 024 995	1 199 209	6 613 176	6 722 881	-109 705
	rok 2.	91 691 204	89 708 996	1 982 209	14 169 718	14 351 053	-181 335
	rok 3.	99 231 555	97 086 337	2 145 218	15 334 984	15 531 231	-196 247

\* rok 1. uwzględnia okres od lipca do grudnia 2015 r., rok 2. to cały rok 2016, natomiast rok 3. to cały rok 2017

Tabela 61. Wyniki analizy wrażliwości – scenariusz maksymalny.

Parametr	Rok:*	Perspektywa NFZ [PLN]			Perspektywa pacjenta [PLN]		
		Scenariusz nowy	Scenariusz istniejący	Różnica	Scenariusz nowy	Scenariusz istniejący	Różnica
Analiza podstawowa	rok 1.	87 161 488	83 759 714	3 401 775	12 487 428	12 770 689	-283 262
	rok 2.	191 374 297	180 164 316	11 209 981	26 535 880	27 469 322	-933 441
	rok 3.	209 589 805	197 312 829	12 276 976	29 061 635	30 083 924	-1 022 289
Struktura przejmowanego rynku - na podstawie aktualnego udziału	rok 1.	86 907 120	83 759 714	3 147 406	12 518 404	12 770 689	-252 286
	rok 2.	190 536 068	180 164 316	10 371 751	26 637 956	27 469 322	-831 365
	rok 3.	208 671 791	197 312 829	11 358 962	29 173 427	30 083 924	-910 497
Prognozowana sprzedaż okskarbazepiny - średnia kwartalna z całego okresu	rok 1.	87 281 136	83 759 714	3 521 422	12 477 465	12 770 689	-293 224
	rok 2.	191 768 575	180 164 316	11 604 259	26 503 049	27 469 322	-966 272
	rok 3.	210 021 612	197 312 829	12 708 782	29 025 679	30 083 924	-1 058 245
Prognozowana sprzedaż Oxepilax - na podstawie informacji Wnioskodawcy	rok 1.	84 993 847	83 759 714	1 234 133	12 667 925	12 770 689	-102 765
	rok 2.	182 204 253	180 164 316	2 039 936	27 299 459	27 469 322	-169 863
	rok 3.	199 546 932	197 312 829	2 234 103	29 897 893	30 083 924	-186 031

\* rok 1. uwzględnia okres od lipca do grudnia 2015 r., rok 2. to cały rok 2016, natomiast rok 3. to cały rok 2017

### 5.3.2. Obliczenia własne Agencji

W analizach wnioskodawcy nie stwierdzono błędów lub nieprawidłowych założeń, które wymagałyby modyfikacji i zaprezentowania wyników w ramach obliczeń własnych Agencji. Wyniki przedstawione przez wnioskodawcę zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. Przeprowadzono obliczenia wydatków związanych z rozszerzeniem wskazań refundacyjnych Oxepilaxu uwzględniając obwieszczenie MZ z 24 czerwca 2015 r. Przeprowadzone obliczenia wskazały na nieznacznie większe wydatki ze strony płatnika publicznego w związku z refundacją Oxepilaxu we wnioskowanym wskazaniu (ok. 5%). Zwiększenie wydatków wiąże się z obniżeniem cen leków w Obwieszczeniu MZ z 24 czerwca 2015 r. w porównaniu z Obwieszczeniem z 23 kwietnia 2015 r.

### 5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

Celem analizy wnioskodawcy była ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji o współfinansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Oxepilax (okskarbazepina) stosowanego w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym u dorosłych i dzieci od 6. roku życia w leczeniu napadów padaczkowych częściowych z towarzyszącymi lub nie wtórnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi, w warunkach polskich, w latach 2015 – 2017.

Wielkość populacji docelowej dla ocenianego produktu przedstawiono w ujęciu osobolat terapii w stanie klinicznym wskazanym we wniosku o objęcie refundacją produktu Oxepilax i określono na podstawie danych sprzedażowych refundowanych produktów leczniczych stosowanych obecnie u pacjentów z analizowanej populacji, wyników badania kwestionariuszowego przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych, danych sprzedażowych refundowanych produktów leczniczych w zakresie rozkładu dawek 300 mg i 600 mg.

Wnioskodawca przyjął horyzont czasowy od lipca 2015 do grudnia 2017 roku. Z przedstawionej przez podmiot odpowiedzialny analizy wpływu na budżet wynika, że rozszerzenie wskazań refundacyjnych preparatu Oxepilax (okskarbazepina), w ramach istniejącej grupy limitowej 160.1 za odpłatnością ryczałtową w wariantach podstawowym zwiększy koszty ze strony płatnika publicznego w kolejnych latach od wprowadzenia refundacji odpowiednio o około 1,7 mln, 5,7 mln i 6,2 mln PLN. Według scenariusza istniejącego koszty NFZ związane z leczeniem padaczki we wnioskowanym wskazaniu w kolejnych latach analizy to około 56,7 mln, 121,5 mln i 132,4 mln PLN.

W wariantach minimalnym, rozszerzenie wskazań Oxepilaxu wiąże się ze wzrostem kosztów o ok. 60 tys., 0,3 mln i 0,3 mln PLN w kolejnych latach horyzontu czasowego. W wariantach maksymalnym wzrost wydatków w kolejnych latach wynosi ok. 3,4 mln, 11,2 mln i 12,3 mln PLN.

Koszty ze strony pacjenta w kolejnych latach od wprowadzenia refundacji zmniejszą się odpowiednio o około 149 tys., 496 tys., 540 tys. PLN. W wariantach minimalnym, rozszerzenie wskazań Oxepilaxu wiąże się z obniżeniem kosztów ponoszonych przez pacjenta o ok. 5 tys., 26 tys., 29 tys. PLN w kolejnych latach horyzontu czasowego. W wariantach maksymalnym spadek wydatków w kolejnych latach wynosi ok. 283 tys., 933 tys., 1022 tys. PLN.

Przeprowadzone przez Agencję obliczenia wskazały na nieznacznie większe wydatki ze strony płatnika publicznego w związku z refundacją Oxepilaxu we wnioskowanym wskazaniu (ok. 5%). Zwiększenie wydatków wiąże się z obniżeniem cen leków w Obwieszczeniu MZ z 24 czerwca 2015 r. w porównaniu z Obwieszczeniem z 23 kwietnia 2015 r.

## 6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

## 7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

## 8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Wnioskodawca przedstawił dwie propozycje rozwiązań racjonalizacyjnych pozwalających uwolnić środki finansowe płatnika publicznego z zamiarem ich przeznaczenia na pokrycie dodatkowych wydatków związanych z finansowaniem ocenianej technologii lekowej ze środków publicznych:

- propozycja 1. – objęcie refundacją pierwszego odpowiednika tetrabenazyny (jedynym refundowanym odpowiednikiem jest Tetmodis) z redukcją ceny zapewniającą obniżenie wydatków z budżetu przeznaczonych na refundację jedynego odpowiednika na poziomie co najmniej 25% (zgodnie z art. 13 ust. 6 pkt 1 i art. 15 ust. 7 ustawy o refundacji);
- propozycja 2. - objęcie refundacją produktów biopodobnych cetuximabum (Erbix), palivizumabum (Synagis), etanerceptum (Enbrel) z redukcją ceny zapewniającą obniżenie wydatków z budżetu przeznaczonych na refundację leku oryginalnego na poziomie co najmniej 25% (analogiczna redukcja jak dla leków zarejestrowanych od 2005 roku wobec których obowiązuje okres wyłączności rynkowej oraz związana z nim redukcja ceny zbytu netto zdefiniowana w art. 13 ust. 2 ustawy o refundacji).

Wnioskodawca uwzględnił wprowadzenie leków biopodobnych i generycznych do Wykazu leków refundowanych w pierwszym obwieszczeniu MZ opublikowanym w okresie wyprzedzającym o 3 miesiące moment zakończenia ochrony patentowej leków oryginalnych (uwzględniono potencjalne opóźnienie wynikające z procesów administracyjnych).

Według rozwiązań wskazanych przez wnioskodawcę wielkość środków uwolnionych w poszczególnych latach horyzontu czasowego przekroczy wzrost wydatków związany z refundacją wnioskowanej technologii.

Tabela 62. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Rozwiązanie	Wielkość uwolnionych środków (w horyzoncie 2,5 lat)
Wskazanie uwolnionych środków związanych z objęciem refundacją pierwszego odpowiednika tetrabenazyny	927 558 zł
Wskazanie uwolnionych środków związanych z objęciem refundacją leków biopodobnych	83 393 048 zł
<b>ŁĄCZNIE</b>	<b>84 320 607 zł</b>

## 9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

### 9.1. Rekomendacje kliniczne

W dniu 09.07.2015 r. przeprowadzono wyszukiwanie rekomendacji klinicznych na stronach towarzystw naukowych i agencji HTA z użyciem słów kluczowych „epilepsy”. Wyszukiwaniem objęto następujące strony internetowe:

- [www.aan.com](http://www.aan.com) - American Academy of Neurology
- [www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk) - National Institute for Health and Clinical Excellence
- [www.sign.ac.uk](http://www.sign.ac.uk) - Scottish Intercollegiate Guidelines Network
- [www.epilepsy.org.pl](http://www.epilepsy.org.pl) – Polskie Towarzystwo Epileptologii
- [www.ilae.org](http://www.ilae.org) – Międzynarodowa Liga Przeciwpadaczkowa

Wyszukiwanie ograniczono do wytycznych opublikowanych w ciągu ostatnich 5 lat w języku angielskim lub polskim. Odnaleziono 4 rekomendacje kliniczne.

Opis odnalezionych rekomendacji klinicznych znajduje się w rozdziale 3.1.1 Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu.

### 9.2. Rekomendacje refundacyjne

Wyszukiwaniem objęto następujące strony internetowe: PBAC (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee), HAS (Haute Autorité de Santé), Ontario - Ministry of Health and Long-Term Care, CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health), AWMSG (All Wales Medicines Strategy Group) PTAC (Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee), NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence), SMC (Scottish Medical Consortium). Wykorzystano słowa kluczowe: *oxcarbazepine*. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 22.07.2015 r.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 rekomendację HAS która dotyczyła odnowienia rejestracji leku Trileptal (substancja czynna okskarbazepina).

Tabela 63. Rekomendacje refundacyjne

Autoryzacja rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
HAS (Francja), 2011	Trileptal (m.in. tabletki 300 mg i 600 mg) Odnowienie umieszczenia na liście leków refundowanych z ubezpieczenia	Pozytywna opinia na temat utrzymania Trileptalu (ta sama substancja czynna, inny niż wnioskowany produkt leczniczy) na liście leków refundowanych we wskazaniu: leczenie napadów padaczkowych częściowych z towarzyszącymi lub nie wtórnie uogólnionymi napadami u dorosłych i dzieci w wieku 6 lat i starszych w monoterapii i leczeniu skojarzonym I rzutu.

### 9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Tabela 64. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące Oxepilaxu we wnioskowanym wskazaniu - podsumowanie

	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
			Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	
Rekomendacje kliniczne	Wielka Brytania	NICE, 2015	+			W monoterapii (zalecana w przypadku nieskuteczności karbamazepiny lub lamotryginy) i terapii wspomagającej.
	Świat	ILAE, 2013	+			W monoterapii, tylko u dorosłych
	Polska	PTE, 2011	+			W monoterapii i terapii wspomagającej.
	Stany Zjednoczone	ANN, AES, 2011	+			W terapii wspomagającej.
Rekomendacje refundacyjne	Francja	HAS 2011	+			Odnowienie umieszczenia na liście leków refundowanych z ubezpieczenia Trileptalu (ta sama substancja czynna, inny niż wnioskowany produkt leczniczy).

## 10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

Tabela 65. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA


Kraj	Refundacja (tak/nie)	Poziom refundacji (%)	Warunki refundacji (ograniczenia)	Instrumenty podziału ryzyka (tak/nie)
Austria	nie	nd	nd	nd
Belgia	nie	nd	nd	nd
Bułgaria	nie	nd	nd	nd
<b>Chorwacja</b>	nie	nd	nd	nd
Cypr	nie	nd	nd	nd
Czechy	nie	nd	nd	nd
Dania	nie	nd	nd	nd
<b>Estonia</b>	nie	nd	nd	nd
Finlandia	nie	nd	nd	nd
Francja	nie	nd	nd	nd
<b>Grecja</b>	nie	nd	nd	nd
Hiszpania	nie	nd	nd	nd
Holandia	nie	nd	nd	nd
Irlandia	nie	nd	nd	nd
Islandia	nie	nd	nd	nd
Liechtenstein	nie	nd	nd	nd
<b>Litwa</b>	nie	nd	nd	nd
Luksemburg	nie	nd	nd	nd
<b>Łotwa</b>	nie	nd	nd	nd
Malta	nie	nd	nd	nd
Niemcy	nie	nd	nd	nd
Norwegia	nie	nd	nd	nd
<b>Portugalia</b>	nie	nd	nd	nd
Rumunia	nie	nd	nd	nd
<b>Słowacja</b>	nie	nd	nd	nd
Słowenia	nie	nd	nd	nd
Szwajcaria	nie	nd	nd	nd
Szwecja	nie	nd	nd	nd
<b>Węgry</b>	nie	nd	nd	nd
Wielka Brytania	nie	nd	nd	nd
Włochy	nie	nd	nd	nd

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy nie jest finansowany w żadnym z krajów UE i EFTA. Oxepilax nie jest sprzedawany w tych krajach.

## 11. Opinie ekspertów


## Opinie ekspertów klinicznych

Tabela 66. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania Oxepilaxu we wnioskowanym wskazaniu.

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarant.	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
	<p>Udowodniona skuteczność okskarbazepiny w monoterapii u dzieci i dorosłych Znany profil bezpieczeństwa ( lek już stosowany i refundowany w terapii dodanej). Wyniki badań nad porównaniem skuteczności przeciwdrgawkowej OKS z innymi lekami przeciwpadaczkowymi (karbamazepiną, fenytoiną lub kwasem walproinowym) w monoterapii wskazują na porównywalną skuteczność ale lepszą tolerancję. Poszerzenie spektrum leków I rzutu w nowozdiagnozowanej padaczce ogniskowej zgodnie z zaleceniami PTE. Możliwość stosowania w grupach specjalnej troski.</p>	Nie ma	Lek powinien być refundowany, ponieważ u nowozdiagnozowanego pacjenta z napadami częściowymi z lub bez wtórnego uogólnienia oraz w napadach uogólnionych toniczno-klinicznych (szczególnie u dzieci, kobiet w okresie prokreacyjnym, osób starszych) można rozpocząć nim leczenie ze względu na jego korzystny profil bezpieczeństwa i lepszą tolerancję w stosunku do klasycznych leków przeciwpadaczkowych. Leczenie padaczki wymaga indywidualizacji i dostosowania do potrzeb indywidualnego pacjenta.
Prof. Ewa Emich-Widera – Konsultant Krajowy w dz. neurologii dziecięcej	<p>ILAE, NICE, badania ankietowe ekspertów amerykańskich i europejskich oraz zalecenia FDA wskazują OKS jako lek I rzutu w napadach częściowych u dzieci. Lek wykazuje dużą skuteczność jednocześnie nie często powodując objawy niepożądane (po początkowym okresie stosowania mają mierne nasilenie). Udokumentowany na podstawie prowadzonych od lat badań korzystny profil oddziaływania na funkcje poznawcze - udowodniono mało istotny negatywny wpływ na sferę poznawczą jak również społeczną. Ten sposób oddziaływania jest nie do przecenienia zwłaszcza we wskazanym przedziale wiekowym tj. u dzieci szkolnych.</p>	-	Lek powinien być finansowany tak jak dotychczas karbamazepina jako lek z wyboru (I rzutu) w napadach częściowych u dzieci.

## Opinie organizacji reprezentujących pacjentów

Tabela 67. Opinie organizacji reprezentującej pacjentów w sprawie finansowania Oxepilaxu we wnioskowanym wskazaniu.

Przedstawiciel organizacji reprezentującej pacjentów	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarant.	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
	<p>Lek nowej generacji wykazujący niski stopień interakcji z innymi lekami. Lek poddany badaniom klinicznym w Europie i w Polsce i uzyskał rekomendację do stosowania w leczeniu padaczki w I rzucie z napadami toniczno-klonicznymi</p>	Brak takich przyczyn	<p>Oxepilax daje dużą gwarancję skuteczności leczenia padaczki i padaczki lekoopornej. Okskarbazepina zachowuje wyższy profil bezpieczeństwa niż karbamazepina – wg badań klinicznych. Dodatkowym ważnym argumentem za wpisaniem leku na listę leków refundowanych jest fakt, że okskarbazepina nie wpływa upośledzająco na funkcje poznawcze, co potwierdzono w badaniach u dorosłych i dzieci. Padaczka została uznana główną chorobą będącą przyczyną znacznych obciążeń w Europie.</p>

## 12. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Wniosek dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Oxepilax (oxcarbazepinum), tabletki, 600 mg, 50 szt., EAN 5909991057497 oraz Oxepilax (oxcarbazepinum), tabletki, 300 mg, 50 szt., EAN 5909991057480, stosowanych we wskazaniu padaczka (monoterapia i leczenie skojarzone I rzutu napadów padaczkowych częściowych z towarzyszącymi lub nie wtórnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi u dorosłych i dzieci w wieku 6 lat i starszych), Zlecenie MZ dotyczy przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, stanowiska Rady Przejrzystości, rekomendacji Prezesa Agencji. Podstawą prawną był art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015, poz. 345).

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji) to lek, dostępny w aptece na receptę: we wskazaniu określonym stanem klinicznym.

Deklarowany poziom odpłatności (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 2 ustawy o refundacji) to ryczałt.

Wnioskodawca nie przedstawił propozycji instrumentu dzielenia ryzyka.

Okskarbazepina była raz przedmiotem oceny Agencji, ocena dotyczyła zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających m. in. oxcarbazepinum we wskazaniu: lekooporne odogniskowe napady padaczkowe - do 6 rż) tj. w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w ChPL. Rada Przejrzystości oraz Prezes Agencji uznali za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancje czynną okskarbazepina w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

### Problem zdrowotny

Padaczka to przewlekłe zaburzenie mózgowe o różnej etiologii charakteryzujące się nawracającymi napadami wywołanymi nadmiernym wyładowaniem komórek nerwowych mózgu z różnymi klinicznymi i laboratoryjnymi objawami. Termin używany w odniesieniu do osób, u których wystąpiły dwa lub więcej napady padaczkowe.

Należy pamiętać, że padaczka nie jest jednostką chorobową, lecz zespołem objawów somatycznych, wegetatywnych i psychicznych, który może występować na podłożu różnych zmian morfologicznych i metabolicznych w mózgu.

Rozpowszechnienie padaczki w populacji ogólnej szacuje się w granicach 0,4-0,8%. Wskaźnik chorobowości w krajach rozwijających się jest wyższy i wynosi 6-10/1000 ludności (0,6-1%). Dzieci stanowią grupę o szczególnie wysokim ryzyku wystąpienia padaczki.

Ogółem przyjmuje się, że w krajach uprzemysłowionych roczny współczynnik zapadalności szacowany łącznie dla pierwszych w życiu napadów oraz napadów powtórnych waha się od 26 do 70 / 100 000 ludności.

Napady częściowe złożone są najczęstszym typem napadów w nowo zdiagnozowanych padaczkach. Napady częściowe występują częściej w grupie osób dorosłych (70%) niż dzieci (40%). U dorosłych napady częściowe złożone stwierdza się u ok. 60%, napady częściowe proste u ok. 15%, a napady częściowe wtórnie uogólnione u 25% chorych. Padaczka objawowa u dzieci występuje w 13%, u dorosłych w ok. 50% przypadków. Najczęstszą przyczyną padaczki u osób dorosłych są choroby naczyniowe mózgu, stwierdza się je u ok. 60% chorych, na drugim miejscu są zaburzenia metaboliczne i toksyczne – 15%, następnie guzy mózgu – 10%, urazy głowy – 5%, choroby zwyrodnieniowe OUN – 5%.

Dane dotyczące rozpowszechnienia padaczki wśród dzieci są porównywalne z populacją osób dorosłych – wskaźnik rozpowszechnienia padaczki ocenia się na ok. 0,5%.

### Alternatywne technologie medyczne

Jako komparatory dla okskarbazepiny we wnioskowanej populacji w analizie wnioskodawcy wskazano 4 substancje: karbamazepina, walproinian sodu, kwas walproinowy + walproinian sodu oraz lewetyracetam. W opinii Agencji wybór został dokonany poprawnie.

Wśród aktualnie refundowanych technologii medycznych stosowanych w padaczce należy wymienić: phenobarbitalum, primidonum, phenytoinum, ethosuximidum, clonazepamum, carbamazepinum, acidum valproicum, magnesii valproas, acidum valproicum + natrii valproas, vigabatrinum, tiagabinum, lamotriginum, topiramatu, gabapentinum, levetiracetamum.

W opinii ankietowanych przez Agencję ekspertów klinicznych, we wnioskowanym wskazaniu stosowane są: karbamazepina, lamotrygina, lewetyracetam i kwas walproinowy, fenytoina (nierekomendowana u dzieci ze względu na wiele działań niepożądanych i poza przerywaniem stanu padaczkowego rzadko stosowana u dzieci).

### Skuteczność kliniczna

Analiza skuteczności klinicznej w oparciu o badania RCT wykazała, że zastosowanie okskarbazepiny, w porównaniu do karbamazepiny wiąże się z **istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) mniejszym ryzykiem** wystąpienia zgonu niezwiązanego z padaczką (SANAD).

Analiza skuteczności klinicznej w oparciu o badania RCT wykazała, że zastosowanie **okskarbazepiny**, w porównaniu do **walproinianu** nie wiąże się z jakimikolwiek różnicami istotnymi statystycznie w zakresie ocenianych punktów końcowych.

Analiza skuteczności klinicznej w oparciu o badania RCT wykazała, że zastosowanie **okskarbazepiny**, w porównaniu do **lewetyracetamu** nie wiąże się z jakimikolwiek różnicami istotnymi statystycznie w zakresie ocenianych punktów końcowych.

### Skuteczność praktyczna

Dodatkowa analiza przeprowadzona w oparciu o wyniki **badania o niższej wiarygodności**, prospektywnych jak i retrospektywnych potwierdziła skuteczność kliniczną oraz dobry profil bezpieczeństwa okskarbazepiny stosowanej w leczeniu napadów padaczkowych częściowych w zróżnicowanej populacji pacjentów, zarówno w przypadku monoterapii I rzutu, monoterapii II rzutu, jak i terapii wspomagającej typu add-on.

### Bezpieczeństwo stosowania

Analiza profilu bezpieczeństwa w oparciu o badania RCT wykazała, że zastosowanie **okskarbazepiny**, w porównaniu do **karbamazepiny** wiąże się z:

- **istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) mniejszym ryzykiem:** pogorszenia napadów padaczkowych (analiza ITT) oraz wzrostu masy ciała (analiza PP) u chorych dorosłych w okresie obserwacji wynoszącym 12 mies. (SANAD), a także wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych, w tym: zmęczenia/senności/sedacji u pacjentów pediatrycznych w okresie obserwacji wynoszącym średnio 15,5 mies. (Dizdärer 2000),
- **istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) mniejszym ryzykiem** wycofania pacjentów z dalszego udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych o ciężkim nasileniu u pacjentów dorosłych w okresie obserwacji wynoszącym 56 tygodni (Dam 1989),
- **istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) większym prawdopodobieństwem** bardzo dobrej lub dobrej tolerancji zastosowanego leczenia u chorych dorosłych w okresie obserwacji wynoszącym 56 tyg. (Dam 1989),
- **istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) większym ryzykiem:** wystąpienia nudności oraz podwójnego widzenia u pacjentów dorosłych w okresie obserwacji wynoszącym 12 miesięcy (SANAD) (analiza ITT i PP).

Analiza profilu bezpieczeństwa w oparciu o badania RCT wykazała, że zastosowanie **okskarbazepiny**, w porównaniu do **walproinianu** wiąże się z istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) mniejszym ryzykiem wyłysienia u pacjentów pediatrycznych w okresie obserwacji wynoszącym 6 mies. (Donati 2006, Donati 2007) oraz u pacjentów dorosłych w okresie obserwacji wynoszącym 56 tyg. (Christe 1997), a także wystąpienia zwiększonego apetytu lub drżenia u chorych dorosłych w okresie obserwacji wynoszącym 56 tyg. (Christe 1997).

Analiza profilu bezpieczeństwa w oparciu o badania RCT wykazała, że zastosowanie **okskarbazepiny**, w porównaniu do **lewetyracetamu** nie wiąże się z jakimikolwiek różnicami istotnymi statystycznie w zakresie ocenianych punktów końcowych.

Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa, w oparciu o wyniki raportowane w badaniach RCT (niespełniających kryteriów włączenia do analizy skuteczności klinicznej), jak i obserwacje z badań obserwacyjnych/ postmarketingowych oraz wyniki 7 innych, nierandomizowanych badań klinicznych



potwierdzają dobry i przewidywalny profil bezpieczeństwa analizowanego preparatu u chorych z rozpoznaniem padaczki, zarówno częściowej, jak i pierwotnie uogólnionej, a korzyści kliniczne związane z zastosowaną terapią wydają się znacznie przewyższać ryzyko wystąpienia określonych działań niepożądanych.

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

### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa**

Celem analizy wnioskodawcy była ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Oxepilax (okskarbazepina, tabletki 300 mg oraz 600 mg) stosowanego w monoterapii lub leczeniu skojarzonym I rzutu napadów padaczkowych częściowych z towarzyszącymi lub nie wtórnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi u dorosłych i dzieci od 6. roku życia. Analiza dotyczyła stosowania produktu Oxepilax w terapii I rzutu, przed zakwalifikowaniem choroby pacjenta jako odpornej na leczenie przeciwpadaczkowe. Przeprowadzono analizę minimalizacji-kosztów dla porównań OKS vs: LEW; OKS; WS; WS+KW; KW; KAR. Perspektywa NFZ i wspólna (NFZ + pacjenta), horyzont 5,77 lat. Uwzględniono koszty substancji czynnych. Dodatkowo uwzględniono obniżone koszty monitorowania i terapii działań niepożądanych dla karbamazepiny.

Konstrukcję modelu oceniono jako prawidłową, nie zidentyfikowano też błędów rachunków. Analiza wrażliwości prawidłowa, uwzględniająca bardzo szeroki zakres parametrów. W analizach wnioskodawcy nie stwierdzono błędów lub nieprawidłowych założeń, które wymagałyby modyfikacji i zaprezentowania wyników w ramach obliczeń własnych Agencji. Wyniki przedstawione przez wnioskodawcę zostały zweryfikowane przez analityków Agencji.

Niezależnie od przyjętej perspektywy terapia OKS jest droższa od wszystkich ocenianych komparatorów. Najtańszym komparatorem jest KAR. Wpływ na wyniki analizy mają jedynie koszty farmakoterapii.

Maksymalne ceny zbytu netto oszacowane zgodnie z art. 13 pkt. 3 ustawy refundacyjnej, wynoszą z perspektywy NFZ 4,42 PLN dla op. 300 mg i 11,88 PLN dla op. 600 mg. Z perspektywy wspólnej maksymalne ceny zbytu netto wynoszą 8,28 PLN i 20,28 PLN. Wnioskowane ceny zbytu netto wynoszą natomiast [redacted] dla opakowania 300 mg i [redacted] dla op. 600 mg.

Z perspektywy wspólnej zmiana wyników analizy minimalizacji kosztów następuje po przyjęciu maksymalnego kosztu WS+KW oraz w scenariuszu minimalnym dla porównań z WS+KW i LEW. Żaden parametr uwzględniony w analizie wrażliwości nie zmienia wyników z perspektywy NFZ. W wariancie podstawowym analizy użyteczności kosztów ICUR wyniósł ok. 14 tys. niezależnie od perspektywy.

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Wielkość populacji docelowej dla ocenianego produktu przedstawiono w ujęciu osobolat terapii w stanie klinicznym wskazanym we wniosku o objęcie refundacją produktu Oxepilax i określono na podstawie danych sprzedażowych refundowanych produktów leczniczych stosowanych obecnie u pacjentów z analizowanej populacji, wyników badania kwestionariuszowego przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych i danych sprzedażowych refundowanych produktów leczniczych w zakresie rozkładu dawek 300 mg i 600 mg.

Z przedstawionej przez podmiot odpowiedzialny analizy wpływu na budżet wynika, że rozszerzenie wskazań refundacyjnych preparatu Oxepilax (okskarbazepina), w ramach istniejącej grupy limitowej 160.1 za odpłatnością ryczałtową w wariancie podstawowym zwiększy koszty ze strony płatnika publicznego w kolejnych latach od wprowadzenia refundacji odpowiednio o około 1,7 mln, 5,7 mln i 6,2 mln PLN. Według scenariusza istniejącego koszty NFZ związane z leczeniem padaczki we wnioskowanym wskazaniu w kolejnych latach analizy to około 56,7 mln, 121,5 mln i 132,4 mln PLN.

W wariancie minimalnym, rozszerzenie wskazań Oxepilaxu wiąże się ze wzrostem kosztów o ok. 60 tys., 0,3 mln i 0,3 mln PLN w kolejnych latach horyzontu czasowego. W wariancie maksymalnym wzrost wydatków w kolejnych latach wynosi ok. 3,4 mln, 11,2 mln i 12,3 mln PLN.

Koszty ze strony pacjenta w kolejnych latach od wprowadzenia refundacji zmniejszą się odpowiednio o około 149 tys., 496 tys., 540 tys. PLN. W wariancie minimalnym, rozszerzenie wskazań Oxepilaxu wiąże się z obniżeniem kosztów ponoszonych przez pacjenta o ok. 5 tys., 26 tys., 29 tys. PLN w kolejnych latach

horyzontu czasowego. W wariancie maksymalnym spadek wydatków w kolejnych latach wynosi ok. 283 tys., 933 tys., 1022 tys. PLN.

Przeprowadzone przez Agencję obliczenia wskazały na nieznacznie większe wydatki ze strony płatnika publicznego w związku z refundacją Oxepilaxu we wnioskowanym wskazaniu (ok. 5%). Zwiększenie wydatków wiąże się z obniżeniem cen leków w Obwieszczeniu MZ z 24 czerwca 2015 r. w porównaniu z Obwieszczeniem z 23 kwietnia 2015 r.

#### **Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Odnalezione rekomendacje kliniczne zalecają stosowanie okskarbazepiny w leczeniu padaczki, większość zaleca ją w monoterapii i/lub terapii wspomagającej napadów częściowych.

W jedynej odnalezionej rekomendacji finansowej, HAS 2011, przedłużono zgodę na refundację leku Trileptal w leczeniu napadów częściowych (inny niż wnioskowany produkt leczniczy).

## 13. Źródła

### Piśmiennictwo

- AAN 2004** French JA et al. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs I: Treatment of new onset epilepsy. *Neurology* 2004;62:1252–1260
- Albani 2004** Albani F, Grassi B, Ferrara R, i wsp. Immediate (overnight) switching from carbamazepine to oxcarbazepine monotherapy is equivalent to a progressive switch. *Seizure*. 2004 Jun;13(4):254-63. (padaczka częściowa, monoterapia II rzutu; zmiana wcześniejszej monoterapii karbamazepiną ze względu na brak skuteczności).
- Arif 2010** Arif H, Buchsbaum R, Pierro J, i wsp. Comparative effectiveness of 10 antiepileptic drugs in older adults with epilepsy. *Arch Neurol*. 2010 Apr;67(4):408-15.
- Arya 2013** Arya R, Glauser TA. Pharmacotherapy of focal epilepsy in children: a systematic review of approved agents. *CNS Drugs*. 2013 Apr;27(4):273-86.
- Azizova 2014** Azizova RBR. Influence of oxcarbazepine (OXAPINE) on cognitive function in epilepsy. *Epilepsia* 2014, conference, June. Badanie prospektywne bez grupy kontrolnej (monoterapia II rzutu; zmiana wcześniejszej monoterapii AED z różnych przyczyn)
- Babacan 2012** Babacan O, Karaoglu A, Vurucu S, i wsp. May long term oxcarbazepine treatment be lead to secondary hyperparathyroidism? *J Clin Neurol*. 2012 Mar;8(1):65-8.
- Bertsche 2014** Bertsche A, Neininger MP, Dahse AJ, i wsp. Initial anticonvulsant monotherapy in routine care of children and adolescents: levetiracetam fails more frequently than valproate and oxcarbazepine due to a lack of effectiveness. *Eur J Pediatr*. 2014 Jan;173(1):87-92.
- Bonnett 2012** Bonnett L, Smith CT, Smith D, i wsp. Prognostic factors for time to treatment failure and time to 12 months of remission for patients with focal epilepsy: post-hoc, subgroup analyses of data from the SANAD trial. *Lancet Neurol*. 2012 Apr;11(4):331-40.
- Bourgeois 2005** Bourgeois BF, D'Souza J. Long-term safety and tolerability of oxcarbazepine in children: a review of clinical experience. *Epilepsy Behav*. 2005 Nov;7(3):375-82.
- Buggy 2010** Buggy Y, Layton D, Fogg C, Shakir SA. Safety profile of oxcarbazepine: results from a prescription-event monitoring study. *Epilepsia*. 2010 May;51(5):818-29.
- Cansu 2012** Cansu A, Yesilkaya E, Serdaroglu A, i wsp. The effects of oxcarbazepine and valproate therapies on growth in children with epilepsy. *Endocr Res*. 2012;37(4):163-74.
- ChPL Oxepilax** Charakterystyka Produktu Leczniczego Oxepilax
- Christe 1997** Christe W, Kramer G, Vigonius U, i wsp. A double-blind controlled clinical trial: oxcarbazepine versus sodium valproate in adults with newly diagnosed epilepsy. *Epilepsy Res*. 1997; 26: 451-460. (padaczka częściowa oraz uogólniona łącznie).
- Chung 2007** Chung S, Wang N, Hank N. Comparative retention rates and long-term tolerability of new antiepileptic drugs. *Seizure*. 2007 Jun;16(4):296-304.
- Coppola 2007** Coppola G, Franzoni E, Verrotti A, i wsp. Levetiracetam or oxcarbazepine as monotherapy in newly diagnosed benign epilepsy of childhood with centrotemporal spikes (BECTS): an open-label, parallel group trial. *Brain Dev*. 2007 Jun;29(5):281-4.
- Dam 1989** Dam M, Ekberg R, Loynning Y, i wsp. A double-blind study comparing oxcarbazepine and carbamazepine in patients with newly diagnosed, previously untreated epilepsy. *Epilepsy Res*. 1989; 3: 70-76. (padaczka częściowa oraz uogólniona - wyniki przedstawione łącznie).
- Dizdärer 2004** Dizdärer G, Kangin M, Sutcuoglu S, Ozmen Y, Yapral I. A comparison of carbamazepine and oxcarbazepine in partial epilepsies. *Epilepsia* 2000;41(Suppl. Florence):67–8.
- Dogan 2008** Dogan EA, Usta BE, Bilgen R, i wsp. Efficacy, tolerability, and side effects of oxcarbazepine monotherapy: a prospective study in adult and elderly patients with newly diagnosed partial epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2008 Jul;13(1):156-61.
- Donati 2006** Donati F, Gobbi G, Campistol J, I wsp. Effects of oxcarbazepine on cognitive function in children and adolescents with partial seizures. *Neurology*. 2006 Aug 22;67(4):679-82.
- Donati 2007** Donati F, Gobbi G, Campistol J, i wsp. Oxcarbazepine Cognitive Study Group. The cognitive effects of oxcarbazepine versus carbamazepine or valproate in newly diagnosed children with partial seizures. *Seizure*. 2007 Dec;16(8):670-9.
- Engelberts 2002** Engelberts NH, Klein M, van der Ploeg HM, Heimans JJ, Adèr HJ, van Boxtel MP, Jolles J, Kasteleijn-Nolst Trenité DG. Cognition and health-related quality of life in a well-defined subgroup of patients with partial epilepsy. *J Neurol*. 2002 Mar;249(3):294-9.
- FDA 2014** Food and Drug Administration; oxcarbazepine (Trileptal®); revised 06/2014.
- Franzon 2009** Franzoni E, Gentile V, Pellicciari A, i wsp. Prospective study on long-term treatment with oxcarbazepine in pediatric epilepsy. *J Neurol*. 2009 Sep;256(9):1527-32.
- Franzoni 2006** Franzoni E, Garone C, Sarajlija J, i wsp. Open prospective study on oxcarbazepine in epilepsy in children: a preliminary report. *Seizure*. 2006 Jul;15(5):292-8.
- Friis 1993** Friis ML, Kristensen O, Boas J, i wsp. Therapeutic experiences with 947 epileptic out-patients in oxcarbazepine treatment. *Acta Neurol Scand* 1993; 87:224-7.
- Gniatkowska-Nowakowska 2010** Gniatkowska-Nowakowska A. Monotherapy with levetiracetam or oxcarbazepine: a study of 65 children with partial complex seizures. 4th World Congress on Controversies in Neurology (CONy), Barcelona, Spain, November 2, 2010.
- Hawkins 2005** Hawkins N, Chadwick D, Drummond M, et al. Assessing the cost-effectiveness of new pharmaceuticals in epilepsy in adults: the results of a probabilistic decision model., *Med Decis Making*, 2005 Sep-Oct; 25(5):493-510.

- ILAE 2013** Glauser T et al. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia*. 2013 Mar;54(3):551-63.
- Jacoby 2015** Jacoby A, Sudell M, Tudur Smith C, i wsp. Quality-of-life outcomes of initiating treatment with standard and newer antiepileptic drugs in adults with new-onset epilepsy: Findings from the SANAD trial. *Epilepsia*. 2015 Mar;56(3):460-72.
- Kessler 2013** Kessler SK. Comparative effectiveness of levetiracetam and oxcarbazepine as first drug monotherapy for children with focal epilepsy. *Epilepsy Currents* 2013, Conference, March-April.
- Kim 2014** Kim D, Seo JH, Joo EY, i wsp. Cognitive and psychosocial effects of oxcarbazepine monotherapy in newly diagnosed partial epilepsy. *Clin Neuropharmacol*. 2014 Jul-Aug;37(4):100-7.
- Koch 2007** Koch MW, Polman SKL. Oxcarbazepine versus carbamazepine monotherapy for partial onset seizures. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007: 2 Article Number CD006453.
- Koo 2014** Koo DL, Hwang KJ, Han SW i wsp. Effect of oxcarbazepine on bone mineral density and biochemical markers of bone metabolism in patients with epilepsy. *Epilepsy Res*. 2014 Mar;108(3):442-7.
- Kothare 2006** Kothare SV, Khurana DS, Mostofi N, i wsp. Oxcarbazepine monotherapy in children and adolescents: a single-center clinical experience. *Pediatr Neurol*. 2006 Oct;35(4):235-9.
- Kutluay 2003** Kutluay E, McCague K, D'Souza J, Beydoun A. Safety and tolerability of oxcarbazepine in elderly patients with epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2003 Apr;4(2):175-80.
- Lin 2010** Lin CH, Lu CH, Wang FJ, i wsp. Risk factors of oxcarbazepine-induced hyponatremia in patients with epilepsy. *Clin Neuropharmacol*. 2010 Nov-Dec;33(6):293-6.
- Luef 2009** Luef G, Krämer G, Stefan H. Oxcarbazepine treatment in male epilepsy patients improves pre-existing sexual dysfunction. *Acta Neurol Scand*. 2009 Feb;119(2):94-9.
- Lundgren 2003** Lundgren J. Oxcarbazepine (Trileptal) efficacy and tolerability in children with partial seizures. *Eur J Neurol*. 2003, 10 Suppl 1, 146. (porównanie z placebo).
- Marson 2007** Marson AG, Appleton R, Baker GA, et al. A randomised controlled trial examining the longer-term outcomes of standard versus new antiepileptic drugs. The SANAD trial. *Health Technology Assessment* 2007; Vol. 11: No. 37.
- Marson 2007a** Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, Appleton R. The SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, or topiramate for treatment of partial epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet*. 2007 Mar 24;369(9566):1000-15.
- Marson 2007b** Marson AG, Appleton R, Baker GA, i wsp. A randomised controlled trial examining the longer-term outcomes of standard versus new antiepileptic drugs. The SANAD trial. *Health Technol Assess*. 2007 Oct;11(37):iii-iv, ix-x, 1-134.
- Martinez 2006** Martinez W, Ingenito A, Blakeslee M, i wsp. Efficacy, safety, and tolerability of oxcarbazepine monotherapy. *Epilepsy Behav*. 2006 Nov;9(3):448-56.
- Mazza 2007** Mazza M, Della Marca G, Di Nicola M, i wsp. Oxcarbazepine improves mood in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2007 May;10(3):397-401.
- Mulhern 2014** Mulhern B, Rowen D, Snape D, Jacoby A, Marson T, Hughes D, Baker G, Brazier J. Valuations of epilepsy-specific health states: a comparison of patients with epilepsy and the general population. *Epilepsy Behav*. 2014 Jul;36:12-7.
- NCT01498822** A Multi-Center, Open-label, Randomized Study to Evaluate the Long Term Effectiveness of Levetiracetam as Monotherapy in Comparison With Oxcarbazepine in Subjects With Newly or Recently Diagnosed Partial Epilepsy. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01498822>
- NCT01891890** Cognitive AED Outcomes in Pediatric Localization Related Epilepsy (COPE). <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01891890>
- NICE 2015** The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. NICE clinical guideline 137. Last modified January 2015.
- Ortenzi 2008** Ortenzi A, Paggi A, Foschi N, i wsp. Oxcarbazepine and adverse events: impact of age, dosage, metabolite serum concentrations and concomitant antiepileptic therapy. *Funct Neurol*. 2008 Apr;23(2):97-100.
- Passarella 2005** Passarella B, Nozzoli C. Long-term treatment with oxcarbazepine in clinical practice. *Funct Neurol*. 2005;20(3):131-3.
- Pauletto 2006** Pauletto G, Bergonzi P; Triveneto Epilepsy Study Group. Oxcarbazepine reduces seizure frequency in a high proportion of patients with both newly diagnosed and refractory partial seizures in clinical practice. *Seizure*. 2006 Apr;15(3):150-5.
- PTE 2011** Rejdak K, Stelmasiak Z. Najnowsze wytyczne dotyczące leczenia padaczki a sytuacja pacjentów w Polsce. *Neurologia Praktyczna* 2011, 5: 9-10.
- Rättyä 1999** Rättyä J, Vainionpää L, Knip M, i wsp. The effects of valproate, carbamazepine, and oxcarbazepine on growth and sexual maturation in girls with epilepsy. *Pediatrics*. 1999 Mar;103(3):588-93.
- Reinikainen 1987** Reinikainen KJ, Keränen T, Halonen T i wsp. Comparison of oxcarbazepine and carbamazepine: a double-blind study. *Epilepsy Res*. 1987 Sep;1(5):284-9. (padaczka częściowa oraz uogólniona – wyniki przedstawione łącznie).
- Sachdeo 2001** Sachdeo R, Beydoun A, Schachter S i wsp. Oxcarbazepine (Trileptal) as monotherapy in patients with partial seizures. *Neurology* 2001; Sep 11;57(5):864-71. (padaczka częściowa, monoterapia II rzutu; zmiana wcześniejszej monoterapii karbamazepiną ze względu na brak skuteczności).
- Sachdeo 2006** Sachdeo RC, Gates JR, Bazil CW, i wsp. Improved quality of life in patients with partial seizures after conversion to oxcarbazepine monotherapy. *Epilepsy Behav*. 2006 Nov;9(3):457-63.
- Seneviratne 2008** Seneviratne U, D'Souza W, Cook M. Long-term assessment of oxcarbazepine in a naturalistic setting: a retrospective study. *Acta Neurol Scand* 2008; 117: 367-369.
- Serdaroglu 2003** Serdaroglu G, Kurul S, Tutuncuoglu S, i wsp. Oxcarbazepine in the treatment of childhood epilepsy. *Pediatric Neurology* 2003; 28 (1): 37-41.

- 
- Shakir 2012** Shakir M, Al-Asadi JN. Quality of life and its determinants in people with epilepsy in basrah, iraq. Sultan Qaboos Univ Med J. 2012 Nov;12(4):449-57.
- Szczeklik 2013** Gajewski (red.), Interna Szczeklika 2013. Podręcznik chorób wewnętrznych, Niedzielska K, Czapiński P., Padaczka, Medycyna Praktyczna, Kraków, 2013, str. 2104-2108
- Szczudlik 2011** Szczudlik A, Jędrzejczak J, Mazurkiewicz-Beldzińskiej M (red.). Padaczka. Tom I. Termedia Wydawnictwa Medyczne. Poznań 2012.
- Tzitiridou 2005** Tzitiridou M, Panou T, Ramantani G, i wsp. Oxcarbazepine monotherapy in benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes: A clinical and cognitive evaluation. Epilepsy & Behavior 2005; 7: 458–467.
- Van Parys 1994** Van Parys JA, Meinardi H. Survey of 260 epileptic patients treated with oxcarbazepine (Trileptal) on a named-patient basis. Epilepsy Res. 1994;19(1):79-85.
- Wilby 2005** Wilby J, Kainth A, Hawkins N, et al. Clinical effectiveness, tolerability and cost-effectiveness of newer drugs for epilepsy in adults: A systematic review and economic evaluation. Health Technology Assessment 2005; Vol. 9: No. 15.
- Yılmaz 2014** Yılmaz U, Yılmaz TS, Akıncı G, i wsp. The effect of antiepileptic drugs on thyroid function in children. Seizure. 2014 Jan;23(1):29-35.

## 14. Załączniki

- Zal. 1. [REDACTED] Oxepilax (okskarbazepina, tabletki) stosowany w monoterapii lub leczeniu skojarzonym I rzutu napadów padaczkowych częściowych z towarzyszącymi lub nie wtórnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi u dorosłych i dzieci w wieku 6 lat i starszych. Analiza problemu decyzyjnego. [REDACTED]
- Zal. 2. [REDACTED] Okskarbazepina (Oxepilax) w leczeniu napadów padaczkowych częściowych z towarzyszącymi lub nie - wtórnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi u dorosłych i dzieci w wieku 6 lat i starszych. Analiza kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań. [REDACTED]
- Zal. 3. [REDACTED] Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Oxepilax w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym I rzutu napadów padaczkowych częściowych z towarzyszącymi lub nie wtórnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi, w warunkach polskich. Analiza ekonomiczna. [REDACTED]
- [REDACTED] Stawowczyk E, Holko P, Kawalec P. Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i świadczeniobiorców decyzji o współfinansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu Oxepilax w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym I rzutu napadów padaczkowych częściowych z towarzyszącymi lub nie wtórnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi, w warunkach polskich. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. [REDACTED]
- [REDACTED] Stosowanie produktu leczniczego Oxepilax w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym I rzutu napadów padaczkowych częściowych z towarzyszącymi lub nie wtórnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi. Analiza racjonalizacyjna. [REDACTED]