

Diacomit[®] (styrypentol)

*w skojarzeniu z klobazamem i walproinianem
w leczeniu ciężkiej mioklonicznej padaczki niemowląt
(zespół Dravet)*

Analiza kliniczna

Wersja 1.0

Kraków 2016

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Spis treści

Spis treści.....	3
Summary	3
Streszczenie	3
Wykaz skrótów	3
1. Analiza kliniczna	3
1.1. Cel opracowania	3
1.2. Metodyka	3
1.2.1. Wyszukiwanie danych źródłowych.....	3
1.2.1.1. Źródła danych pierwotnych.....	3
1.2.1.2. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.....	3
1.2.1.3. Kryteria włączania i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych	3
1.2.1.4. Źródła danych wtórnych.....	3
1.2.1.5. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych	3
1.2.1.6. Kryteria włączania i wykluczenia opracowań wtórnych	3
1.2.2. Ocena bezpieczeństwa	3
1.2.3. Analiza jakościowa i ilościowa wyników.....	3
1.2.4. Ocena wiarygodności źródeł danych.....	3
1.2.5. Analiza statystyczna.....	3
1.3. Wyniki wyszukiwania badań wtórnych	3
1.4. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych	3
1.5. Styrypentol – badania z randomizacją	3
1.5.1. Opis metodyki włączonych badań.....	3
1.5.2. Charakterystyka włączonej populacji	3
1.5.2.1. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	3
1.5.2.2. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych	3
1.5.3. Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji. 3	
1.5.4. Skuteczność kliniczna	3
1.5.4.1. Odpowiedź na leczenie.....	3
1.5.4.2. Zmniejszenie liczby napadów w zakresie > 50% do < 100% wartości wyjściowej... 3	
1.5.4.3. Zmniejszenie liczby napadów o < 50% wartości wyjściowej	3
1.5.4.4. Zwiększenie liczby napadów < 50% wartości wyjściowej.....	3

1.5.4.5.	Zwiększenie liczby napadów o > 50% wartości wyjściowej.....	3
1.5.4.6.	Odsetek chorych wolnych od napadów padaczki	3
1.5.4.7.	Liczba napadów padaczkowych.....	3
1.5.4.8.	Zmiana częstości napadów padaczkowych	3
1.5.4.9.	Ocena terapii styrypentolem w otwartej fazie francuskiego badania STICLO	3
1.5.5.	Bezpieczeństwo	3
1.5.5.1.	Zdarzenia niepożądane ogółem.....	3
1.5.5.2.	Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	3
1.5.5.3.	Zakończenie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.....	3
1.5.5.4.	Astenia	3
1.5.5.5.	Senność.....	3
1.5.5.6.	Ataksja	3
1.5.5.7.	Hipotonia	3
1.5.5.8.	Drżenia.....	3
1.5.5.9.	Hiperkinezja.....	3
1.5.5.10.	Dyzartria	3
1.5.5.11.	Zaburzenia równowagi	3
1.5.5.12.	Stan padaczkowy	3
1.5.5.13.	Zaburzenia ruchowe	3
1.5.5.14.	Utrata apetytu	3
1.5.5.15.	Utrata masy ciała	3
1.5.5.16.	Nudności/wymioty	3
1.5.5.17.	Ślinotok.....	3
1.5.5.18.	Wzrost masy ciała	3
1.5.5.19.	Ból brzucha	3
1.5.5.20.	Biegunka	3
1.5.5.21.	Neutropenia.....	3
1.5.5.22.	Trombocytopenia	3
1.5.5.23.	Zwiększenie aktywności AST.....	3
1.5.5.24.	Eozynofilia.....	3
1.5.5.25.	Pobudzenie	3
1.5.5.26.	Agresywne zachowanie/drażliwość.....	3
1.5.5.27.	Bezsenność/koszmary	3

1.5.5.28.	Ociężałość umysłowa.....	3
1.5.5.29.	Zapalenie oskrzeli	3
1.5.5.30.	Alergiczny nieżyt nosa	3
1.5.5.31.	Zaczerwienienie twarzy	3
1.5.5.32.	Suchość skóry	3
1.5.5.33.	Pokrzywka.....	3
1.5.5.34.	Dyzuria.....	3
1.5.5.35.	Nadpobudliwość.....	3
1.5.5.36.	Pozostałe zdarzenia niepożądane w badaniu STICLO (Francja)	3
1.5.5.37.	Ocena terapii styrypentolem w otwartej fazie francuskiego badania STICLO	3
1.6.	Styrypentol – badania bez randomizacji	3
1.6.1.	Opis metodyki włączonych badań.....	3
1.6.2.	Charakterystyka włączonej populacji	3
1.6.2.1.	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	3
1.6.2.2.	Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych	3
1.6.3.	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji. 3	
1.6.4.	Skuteczność kliniczna	3
1.6.4.1.	Odpowiedź na leczenie.....	3
1.6.4.2.	Zmiany częstości napadów	3
1.6.4.3.	Odsetek chorych wolnych od napadów padaczki	3
1.6.4.4.	Zmniejszenie czasu trwania napadu padaczki.....	3
1.6.4.5.	Ocena występowania stanu padaczkowego.....	3
1.6.4.6.	Wyniki badania Wirrell 2013	3
1.6.5.	Bezpieczeństwo	3
1.7.	Topiramate – badania bez randomizacji	3
1.7.1.	Opis metodyki włączonych badań.....	3
1.7.2.	Charakterystyka włączonej populacji	3
1.7.2.1.	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	3
1.7.2.2.	Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych	3
1.7.3.	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji. 3	
1.7.1.	Skuteczność kliniczna	3
1.7.1.1.	Odpowiedź na leczenie.....	3
1.7.1.2.	Odsetek chorych wolnych od napadów padaczki	3

1.7.1.3.	Liczba napadów padaczkowych w danym okresie obserwacji	3
1.7.1.4.	Ocena występowania stanu padaczkowego.....	3
1.7.1.5.	Dodatkowa ocena skuteczności.....	3
1.7.2.	Bezpieczeństwo	3
1.8.	Lewetyracetam – badania bez randomizacji	3
1.8.1.	Opis metodyki włączonych badań	3
1.8.2.	Charakterystyka włączonej populacji	3
1.8.2.1.	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania i wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych	3
1.8.3.	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji.	3
1.8.4.	Skuteczność kliniczna	3
1.8.4.1.	Odpowiedź na leczenie.....	3
1.8.4.2.	Odsetek chorych wolnych od napadów padaczki	3
1.8.4.3.	Zmiana częstości napadów	3
1.8.4.4.	Ocena występowania stanu padaczkowego.....	3
1.8.5.	Bezpieczeństwo	3
1.9.	Porównanie styrypentolu z topiramatem i lewetyracetamem	3
1.10.	Dodatkowa ocena analizowanych terapii – badanie Dressler 2015.....	3
1.10.1.	Opis metodyki włączonych badań	3
1.10.2.	Charakterystyka włączonej populacji	3
1.10.2.1.	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	3
1.10.2.2.	Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych	3
1.10.2.3.	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji	3
1.10.3.	Skuteczność kliniczna	3
1.10.3.1.	Odpowiedź na leczenie.....	3
1.10.3.2.	Zmiana częstotliwości napadów padaczkowych	3
1.10.3.3.	Odsetek chorych wolnych od napadów padaczki	3
1.11.	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego.....	3
1.12.	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA	3
1.13.	Badania w toku	3
1.14.	Wyniki.....	3
1.15.	Dyskusja.....	3

1.16.	Ograniczenia przeprowadzonej analizy.....	3
1.17.	Wnioski końcowe	3
2.	Piśmiennictwo	3
3.	Załączniki	3
3.1.	Opis skal wykorzystanych w raporcie.....	3
3.1.1.	Skala Jadad	3
3.1.2.	Skala NICE.....	3
3.2.	Dodatkowe metaanalizy różnicy ryzyka dla analizowanych punktów końcowych	3
3.2.1.	Odpowiedź na leczenie.....	3
3.2.2.	Zmniejszenie liczby napadów w zakresie > 50% do < 100% wartości wyjściowej.....	3
3.2.3.	Zmniejszenie liczby napadów o < 50% wartości wyjściowej	3
3.2.4.	Zwiększenie liczby napadów o > 50% wartości wyjściowej.....	3
3.2.5.	Pacjenci wolni od napadów padaczkowych	3
3.2.6.	Zdarzenia niepożądane ogółem	3
3.2.7.	Zakończenie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.....	3
3.2.8.	Senność.....	3
3.2.9.	Ataksja	3
3.2.10.	Hipotonia	3
3.2.11.	Drżenie.....	3
3.2.12.	Utrata apetytu	3
3.2.13.	Utrata masy ciała	3
3.2.14.	Nudności/wymioty	3
3.2.15.	Ból brzucha	3
3.2.16.	Pobudzenie	3
3.2.17.	Agresywne zachowanie/drażliwość.....	3
3.3.	Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa.....	3
3.4.	Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń	3
3.5.	Przeglądy systematyczne włączone do raportu	3
3.6.	Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów	3
3.7.	Liczba trafień dla poszczególnych kwerend	3
3.8.	Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych włączonych do raportu	3
3.8.1.	Badania z randomizacją	3

3.8.2.	Badania bez randomizacji.....	3
3.8.2.1.	Styrypentol	3
3.8.2.2.	Topiramát	3
3.8.2.3.	Lewetyracetam	3
3.8.2.4.	Dodatkowe badanie oceniające wszystkie trzy analizowane interwencje.....	3
3.9.	Wkład autorów w opracowanie raportu	3
3.10.	Spis tabel	3
3.11.	Spis wykresów	3

Summary

Aim

The aim of this analysis was to assess clinical efficacy and safety of stiripentol (Diacomit®), use in conjunction with clobazam and valproate as adjunctive therapy of refractory generalized tonic-clonic seizures in patients with severe myoclonic epilepsy in infancy (SMEI, Dravet's syndrome) whose seizures are not adequately controlled with clobazam and valproate.

Dravet syndrome is rare disease (ORPHA 33069), with incidence < 5/10,000 people (*Orphanet 2015a*), and stiripentol is designated as orphan drug (*Orphanet 2015b*).

Methods

Assessment of clinical efficacy was conducted with principles of *Evidence Based Medicine*. This report consists of systematic review and qualitative and quantitative synthesis of its results. Methodology of the review was based on AOTMiT (*The Agency for Health Technology Assessment and Tariff System*) guidelines (version 2.1) and Cochrane Collaboration Handbook for Systematic Reviews of Interventions (version 5.1.0).

The first stage of assessment comprises systematic reviews and meta-analysis that describes efficacy and safety of stiripentol in patients with Dravet syndrome.

In order to identify published studies regarding clinical efficacy of stiripentol in SMEI, a systematic search was conducted according to pre-specified PICO scheme:

- **Population** – patients with SMEI (Dravet syndrome), with generalized clonic (or tonic-clonic) seizures refractory to clobazam and valproate therapy;
- **Intervention** – stiripentol as add-on therapy to clobazam and valproate, in recommended dose regimen;
- **Comparison** –
 - valproate and clobazam in recommended dosage (with placebo in blinded clinical trials);

- topiramate or levetiracetam in recommended dosage as add-on therapy to valproate and clobazam (regarding the nature of therapy being assessed, in absence of relevant clinical data, trials evaluating topiramate or levetiracetam as add-on therapy to other antiepileptic drugs in management of refractory Dravet syndrome were allowed);

- **Outcomes** – change in number and duration of seizures, response to treatment, reduction in seizures frequency, seizure free patients, rate and duration of status epilepticus, quality of life, death rate, safety;
- **Study type** – randomized clinical trials (RCTs), observational studies (controlled or single-arm), pragmatic trials, post-marketing surveillance studies and clinical registers – published in full-text paper, or with results described in other published sources; conference abstracts or posters with additional data to included RCTs were also included.

Publication date restriction was not applied. Only articles published in Polish, English, French or German language were included. Search process was visualized with QUOROM diagram (*Moher 1999*).

Safety assessment was started by identifying potential adverse events reported by URPL (The Office for Registration of Medicinal Products, Medical Devices and Biocidal Products in Poland), EMA and FDA. Further analysis was performed using detailed data from included controlled studies, uncontrolled studies and systematic reviews to elucidate additional safety concerns.

Results

There were 4 systematic reviews identified (*Brigo 2015, CADTH 2015, Kassai 2008 and Plosker 2012*), that assessed efficacy and safety of stiripentol in children with Dravet syndrome. The reviews confirmed implemented search strategy by

including all clinical trials described in our analysis, as follows: 2 RCTs studies *STILICO* (French and Italian variant; the latter was included as conference abstract in *Brigo 2015* and *Kassai 2008*) and 5 non-randomized observational studies: *STP-1 (Inoue 2014, Inoue 2015)*, *Inoue 2009*, *Kouga 2015*, *Thanh 2002* and *Wirrell 2013*.

The aim of most systematic reviews was to assess antiepileptic drugs in patients with Dravet syndrome, but all of them included trials assessing stiripentol. A meta-analysis of data from French and Italian *STICLO* studies made by the authors of the *Brigo 2015* and *CADTH 2015* publications showed that the response to treatment and complete disappearance of seizures was achieved significantly more frequent among patients treated with stiripentol compared with placebo. In addition, as was showed in *Kassai 2008*, response to treatment was not dependent on factors such as gender and age of the patients or the concomitant drugs (diazepam, progabide, etc.). These findings confirmed the results of non-randomized studies, as described in the review *Plosker 2012*.

According to included systematic reviews, administration of stiripentol led to significant decrease in risk of treatment discontinuation. However, there were more treatment-emergent, drug related AEs. Most common AEs were drowsiness, loss of appetite and loss of body weight.

Stiripentol – RCT studies

The systematic review yielded in 1 double-blind, placebo controlled, randomized clinical trial, that tested superiority of stiripentol as compared to placebo in French patients with severe myoclonic seizures of infancy, resistant to previous clobazam and valproate therapy (continued during follow-up): *STICLO (Chiron 2000)*. Additionally, unpublished twin *STICLO* study carried out in Italy was also included, but described only on the base of available secondary materials: *Biocodex 2012* (Diacomit monography at manufacturer website), *CADTH 2015* and *HAS 2007*, as well as in systematic review *Kassai 2008* and conference abstract *Guerrini 2002*. French *STICLO* study was a good quality trial (score of 4/5 points in Jadad scale). According to *HAS 2007*, Italian *STICLO* study had

a similar protocol to French trial, which means a comparable quality of these two studies.

French *STICLO* study included 22 and 20 patients in stiripentol and placebo groups, respectively, whereas Italian study enrolled as half as much participants – 12 and 11 in respective groups of interventions. Randomized, double-blind phase in both studies lasted for 2 months. Additionally, after completion of French *STICLO* study patients from both groups were offered to continue stiripentol in association with clobazam and valproate in open label extension phase (median follow-up: 25 months).

Efficacy

Response to therapy was defined as at least 50% reduction of the number of seizures (clonic or general tonic-clonic) in the second month of the study, compared to baseline. Patients with status epilepticus were considered as non-responders.

In French *STICLO* study response rate was more than 14-fold higher in stiripentol group (71% [95% CI: 52.1%; 90.7%]) than in control group (5% [95% CI: 0.0%; 14.6%]), and the difference was statistically significant: RB = 14.29 (95% CI: 2.07; 98.36), NNT = 2 (95% CI: 2; 3), p = 0.0069. Similar in Italian *STICLO* study response rate was significantly higher in stiripentol group: 66.7% (95% CI: 35%; 90%) vs 9.1% (95% CI: 0%; 41%): RB = 7.33 (95% CI: 1.08; 49.58), NNT = 2 (95% CI: 2; 4), p = 0.0410. Meta-analysis showed that the probability of achieving response to treatment was more than 10 times higher in patients treated with stiripentol compared to patients given placebo: RB = 10.78 (95% CI: 2.77; 41.90), NNT = 2 (95% CI: 2; 3), p = 0.0006.

Reduction in the baseline number of seizures of > 50% and < 100%. In both French and Italian *STICLO* studies the percentage of patients with reduction in the baseline number of seizures of > 50% and < 100% was higher in stiripentol groups than in control groups, but the difference wasn't statistically significant, 28.6% vs 5.0% and 41.7% vs 9.1%, respectively. However, pooled results of studies indicated significant advantage of stiripentol over placebo in evaluation of this end point: RB = 5.14 (95% CI: 1.24; 21.26), NNT = 4 (95% CI: 3; 12), p = 0.0237.

Reduction in the baseline number of seizures of < 50%. In French *STICLO* study rate of patients with < 50% reduction of baseline number of seizures was lower in stiripentol compared to placebo group, 14.3% vs 25.0%, respectively (as a result of higher rate of > 50% reduction of the number of seizures in patients at stiripentol), whereas in Italian study respective percentage of patients were 25.0% and 63.6%. Neither comparison was statistically significant and this was confirmed by meta-analysis of both *STICLO* studies: RB = 0.47 (95% CI: 0.20; 1.07), p = 0.0711.

Increase in the baseline number of seizures of < 50%. This end point was assessed only in French *STICLO* study, in which percentage of patients with increase in the number of seizures of < 50% compared to baseline was 9.5% and statistically lower compared to 40.0% in control group: RR = 0.24 (95% CI: 0.06; 0.99), NNH = 4 (95% CI: 2; 18), p = 0.0481.

Increase in the number of seizures of > 50%. There were no cases of increase in the number of seizures of > 50% in stiripentol group in French and Italian *STICLO* studies, while in control groups the percentage of patients with such an increase was 10% and 9.1%, respectively. Both between groups differences were statistically insignificant. Meta-analysis showed no difference between compared therapy regimens: RR = 0.24 (95% CI: 0.03; 2.01), p = 0.1865.

Seizure-free patients. The percentage of seizure-free patients was greater during stiripentol therapy (42.9% and 25.0% in French and Italian *STICLO* study, respectively) than during placebo administration (0% in both studies), but differences were significant only in French study: RB = 18.14 (95% CI: 1.12; 292.41), NNT = 3 (95% CI: 2; 5), p = 0.0411. Pooled results from both studies revealed that probability that patients could become seizure-free during STP therapy, compared to placebo: RB = 12.15 (95% CI: 1.69; 87.37), NNT = 3 (95% CI: 2; 6), p = 0.0131.

Absolute count of seizures. At the end of follow-up in *STICLO* French study, median number of seizures was 5 (range 0-27) among patients treated with stiripentol, and was much lower than median in

placebo group: 14 (range: 2-23), difference was significant (p = 0.0063).

Change in seizures frequency. Mean percentage change from baseline in seizures frequency during second month of observation in *STICLO* French study was -68.6% (SD: 41.9%) in stiripentol group, while in control group there was an increase of 7.37% (SD: 37.64%). During Italian *STICLO* study, seizures frequency was decreased in both study groups, but change was significantly greater in STP arm compared with placebo arm (-74.3% [SD: 26.3%] vs -12.7% [SD: 61.9%]). Meta-analysis of both studies showed 72 percentage point higher reduction in seizures frequency during stiripentol treatment, compared to control treatment regimen: WMD = -72.16 p.p. (95% CI: -94.47; -49.85), p < 0.0001.

Safety

Stiripentol as add-on therapy to clobazam and valproate resulted in statistically significant increase of risk of adverse events, as compared to clobazam and valproate (and placebo), which was indicated by meta-analysis of *STICLO* studies: RR = 2.37 (95% CI: 1.52; 3.71), NNH = 2 (95% CI: 2; 3), p = 0.0002. However, there was no such influence of stiripentol at risk of adverse events leading to treatment discontinuation: RR = 0.91 (95% CI: 0.17; 4.94), p = 0.9169. Serious adverse events were reported more often in stiripentol group than in control group, respectively in 28.6% and 15.0% patients in French *STICLO* study, but difference between group didn't reach statistical threshold: p = 0.3097. In Italian *STICLO* study there were no cases of serious adverse events.

In most of comparisons of adverse events meta-analysis indicated comparable safety profile of analyzed treatment regimens. However in stiripentol groups there were statistically higher incidence of drowsiness, RR = 6.90 (95% CI: 2.29; 20.75), NNH = 2 (95% CI: 2; 3), p = 0.0006, loss of appetite, RR = 6.08 (95% CI: 1.50; 24.64), NNH = 4 (95% CI: 2; 8), p = 0.0115, and body weight loss, RR = 8.41 (95% CI: 1.13; 62.55), NNH = 5 (95% CI: 5; 13), p = 0.0375.

Additionally, in French *STICLO* study stiripentol compared to placebo led to increased risk of

treatment-related adverse events, 100% vs 25.0% respectively, RR = 3.73 (95% CI: 1.81; 7.67), NNH = 2 (95% CI: 2; 2), p = 0.0003, moderate adverse events, 100% vs 40.0%, RR = 2.41 (95% CI: 1.43; 4.07), NNH = 2 (95% CI: 2; 3), p = 0.0009, and risk of CNS disturbances, 90.5% vs 25.0%, RR = 3.62 (95% CI: 1.67; 7.83), NNH = 2 (95% CI: 2; 3), p = 0.0011.

Results of open label phase

After the completion of double-blind phase of French *STICLO* study 40 patients (from both groups) continued stiripentol in association with clobazam and valproate in open label phase, but 3 were lost to follow-up and other 37 were included in the analysis.

Among 37 patients, 21 (56.8%) were responders – 8/21 (38.1%) of them were seizure-free, and 5/21 (23.8%) had occasional and brief febrile seizures.

Additionally, 9 patients who were seizure-free patients during double-blind stage, 5 (55.6%) remained seizure-free in the open label phase, while 3 (33.3%) developed rare febrile seizures, and 1 (11.1%) relapsed in open-label treatment phase.

In open label phase 75% of patients had good treatment tolerability. Only 3 (8.1%) subjects discontinued therapy because of adverse events. There were also 2 (5.4%) deaths (after 2 months of follow up).

Stiripentol – non-randomized studies

We included 5 non-randomized, single-arm trials that evaluated clinical effectiveness and safety of stiripentol given together with clobazam and valproate in real-life settings in patients with Dravet syndrome: *Inoue 2009*, *Kouga 2015*, *STP-1* (*Inoue 2014*, *Inoue 2015*), *Thanh 2002* and *Wirrell 2013*. In both *Inoue 2009* and *Wirrell 2013* studies combined therapy were administered to 32% and 46% patients respectively, in the rest of subjects stiripentol was given as monotherapy or in association with other antiepileptic drugs (patients excluded from this analysis).

Generally, included studies were retrospective trials (except *STP-1* and *Inoue 2009*) characterized

by moderate or good quality (score 5 or 7 points in 8-point NICE scale). Across all trials, stiripentol treatment was administered to 157 patients in total. The longest treatment period was applied in *Thanh 2002* study, median 2.9 years, as well as in *Wirrell 2013* study – median 20.7 months. In study *STP-1* overall treatment period was 60 weeks (i.e. 20 weeks of baseline phase, and further 40 weeks in long-term phase), in *Inoue 2009* mean treatment period was 14.1 months, while there were no such data in *Kouga 2015* study.

Effectiveness

Response to therapy. Percentage of patients responding to therapy (at least 50% reduction in seizures frequency) were similar in *STP-1* and *Kouga 2015* studies: 66.7% (95% CI: 44.7%; 84.4%) and 54%, respectively. In long-term phase of *STP-1* study, level of response was maintained at 54%. Similar level of response was observed in *Thanh 2002* study: 23/46 (50%) patients had at least 50% reduction in seizures frequency. In the early phase of assessment (4-8 weeks from baseline) of *Inoue 2009* study 75% patients had treatment response (at least 50% reduction in clonic or tonic-clonic seizures frequency), while during the late phase this percentage was 38%. This results were consisted with other studies.

Change in seizures frequency. In *Thanh 2002* study median seizure frequency was significantly reduced from baseline 9 (range 1 to 120) to 3 (range 0.5 to 30) during stiripentol treatment (p < 0.001).

Seizure-free patients. The number of seizure-free patients was 4 (16.7%) in *STP-1* study (during 12 weeks of treatment). In longer observation period (up to 40 weeks, described in *Inoue 2015*), 2/24 (8.3%) patients were seizure-free – both were free from tonic-clonic seizures, and one was free from any type of seizures. In *Inoue 2009* study there was no case of completely cessation of seizures among 8 patients with STP+VPA+CBL therapy.

Change in duration of seizures. In whole population of *STP-1* study, mean baseline duration of seizures was 1.9 (SD: 1.5) minutes and was reduced significantly (p = 0.0019) to 0.8 (SD: 0.6) minutes during stiripentol treatment. In long-term observation phase, duration of seizures increased

to 2.6 (SD: 6.7) minutes, but this change was non-significant ($p = 0.6194$). When data for one patients (with extreme measurements) were excluded from analysis, mean duration of seizures was 1.1 (SD: 0.7) minutes, which was significant reduction from baseline ($p = 0.0489$). Study *Thanh 2002* reported median of seizures duration, which was reduced during stiripentol treatment from baseline 7.5 (range 1-15) minutes to 1.5 (range 0.15-22.5) minutes, $p < 0.001$.

Status epilepticus. Status epilepticus was present at baseline in 42 (91%) patients from *Thanh 2002* and was significantly ($p < 0.0001$) reduced during stiripentol treatment – at the end of observation period it was present in 20 (44%) patients.

Results of Wirrell 2013 study. Because results of *Wirrell 2013* were reported different to other studies, they are presented separately. In this study, reduction of seizures frequency was observed among 30/48 (63%) patients, and no change was observed among 16/48 (33%) patients. Seizures frequency increased in 2/48 (4%) patients. Among all patients with long seizures (> 15 minutes, $n = 18$), seizures frequency was reduced. Use of rescue medication was reduced during stiripentol therapy in 26/33 (79%) patients; no change was observed in 4/33 (12%), while increase of rescue medication use was observed in 3/33 (9%) patients. Reduction in hospitalization/outpatient visit rate was observed in almost all patients, which required them before treatment with stiripentol: 18/19 (95%), there was no change in 1/19 (5%) patient.

Safety

During stiripentol therapy in *Thanh 2002* study the most common adverse events were loss of appetite (26 events, 25% of all events), decrease in weight (17 events, 17%), insomnia, drowsiness and ataxia (13 events, 13%). Abdominal pain (3 events, 3%), neutropenia (2 events, 2%) and rash (1 event, 1%) were reported in a few patients.

In *STP-1* study during basal phase (*Inoue 2014*), all patients experienced at least one AE. Serious AEs were noted in 4 (16.7%) patients, with bronchitis being most frequent (2 patients, 8.3%). Most common adverse events were related to CNS

(91.7% patients), including drowsiness and ataxia as the most frequent, that occurred in 19 (79.2%) and 13 (54.2%) patients, respectively. Infections and infestations was noted in 66.7%, with nasopharyngitis being most common (11 patients, 45.8%). Metabolism and nutrition disorders occurred in 14 (58.3%) patients, investigations in 13 (54.2%), and skin and subcutaneous tissue disorders in 10 (41.7%) patients. There were no significant change in EKG parameters between baseline and fixed treatment phase. Clobazam dose reduction was necessary in 8 (33.3%) patients, valproate in 10 (41.7%) patients, and both of them were reduced in 3 (12.5%) patients.

Throughout the observation period of *STP-1* study, adverse events related to treatment were observed in 22 (91.7%) of patients. Mild AEs were noted in 9 (37.5%), moderate in 11 (45.38%) and severe in 2 (8.3%) patients. The most common AEs where drowsiness in 19 (79.2%) patients, loss of appetite in 16 (66.7%) patients and ataxia in 14 (58.3%) patients. Drugs reduction was required in 19 (79.2%) patients, while only stiripentol dose reduction occurred in 9 (37.5%) participants, mostly due to drowsiness and loss of appetite.

In *Kouga 2015* study during stiripentol therapy AEs occurred in 8/11 (72%) patients; drowsiness was recorded in 6 (54%) patients, and ataxia in 7 (63%) patients. Clobazam and valproate dose reduction was necessary in 2 (18.2%) patients (one patient each). Treatment discontinuation due to the lack of seizure control occurred in 2 (18.2%) patients.

Topiramate – non-randomized studies

As a result of conducted systematic review we found 5 non-randomized, single-arm studies assessed topiramate as add-on therapy to previous antiepileptic treatment, which was insufficiency in seizure control: *Coppola 2002*, *Grosso 2005*, *Grosso 2005a*, *Kröll-Seiger 2006* and *Nieto-Barrera 2000*. (in *Grosso 2005* and *Grosso 2005a* studies, patients with various type of epilepsy were enrolled, including Dravet syndrome). In *Kröll-Seiger 2006* 94% patients received, among different AEDs, stiripentol before including to study. In most trials methodological quality was moderate (4-6 points in NICE scale) – only *Nieto-Barrera 2000* study re-

ceived a lower score (3 points). Included studies evaluated 85 patients, who were treated with topiramate in combination with other antiepileptic drugs.

Data from included trials did not allow for reliably assessment of clinical effectiveness of topiramate in target population assessed in our report – patients with Dravet syndrome refractory to clobazam and valproate therapy. None of studies required that patients should be earlier treated with combination of valproate and clobazam. Information from 3 trials allowed to estimate that in the population of patients with Dravet syndrome topiramate added to valproate and clobazam concomitant received 83% of the participants of the *Kröll-Seger 2006* study, wherein, for two other trials this percentage was only 17% and 22% (respectively *Nieto-Barrera 2000* and *Coppola 2002* studies; there were no such information for Dravet patients in *Grosso 2005* and *Grosso 2005a* studies). In each studies, there were also differences in numbers of additional drugs that were used. In addition, 66,7% of patients in *Kröll-Seger 2006* study received valproate/clobazam/stiripentol, therefore topiramate was assessed as add-on therapy to optimal treatment scheme.

Effectiveness

Response to therapy. 33-78% of patients responded to therapy (at least 50% reduction in seizures frequency) after mean observation time ranged from 9 to 13 months (*Coppola 2002*, *Grosso 2005*, *Grosso 2005a*, *Kröll-Seger 2006*, *Nieto-Barrera 2000*). Greater than 75% reduction in seizure frequency was noticed in one third of patients in *Coppola 2002* and *Nieto-Barrera 2000* studies. In longer observation period (mean 30 months in *Grosso 2005*) only 1 patient (14%) had response to topiramate. There were no case of minimal response or seizure worsening in *Coppola 2002* study. In *Kröll-Seger 2006* study 3 children (8%) had more than 50% increase in the seizure frequency.

Seizure-free patients. In assessed trials, the percentage of patients with 100% reduction of seizures was 0% (*Grosso 2005a*) to 17% (*Kröll-Seger 2006*) in observation period 4-12 months.

Absolute count of seizures. Total number of generalized tonic-clonic seizures was significantly decreased as compared to baseline period in *Coppola 2002* study (224 vs 111, $p \leq 0.0001$). A similar observation was made in *Nieto-Barrera 2000* trial, where the number of seizures decreased from 450 during the 3 months before the outset of TPM to 122 during the first 2 months of treatment. The average number of attacks per patient in the reported periods of topiramate treatment amounted to 6.2 and 6.8, respectively.

Status epilepticus. Three of 4 patients (75%) with regular convulsive status epilepticus experienced no more SE. The other one of those patients still had shorter series of convulsions during the treatment (*Kröll-Seger 2006*).

Additional efficacy outcomes. In 36% children there were reported further benefit of TPM, including improvement of language function. Attention and pre-existing behaviour troubles improvements were observed in 25% of cases (*Kröll-Seger 2006*).

Safety

In *Coppola 2002* and *Nieto-Barrera 2000* trials no adverse event led to TPM withdrawn; only in *Kröll-Seger 2006* study 17% patients stopped TPM due to adverse events. In *Nieto-Barrera 2000* study side-effects were mild and transient, generally related to rapid dosage titration. 22-50% patients experienced at least one AE (depending on trial). Most common adverse events ($> 15\%$ in ≥ 1 trial) were gastrointestinal (33%, *Kröll-Seger 2006*), somnolence (28%, *Nieto-Barrera 2000*), weight loss and anorexia (22% each, *Nieto-Barrera 2000*). In *Grosso 2005* and *Grosso 2005a* studies, which included patients with different kind of refractory epilepsy, no patient with Dravet syndrome had significant changes in liver, renal, hematological and biochemical laboratory parameters.

Levetiracetam – non-randomized studies

Three open prospective single-arm studies assessed clinical effectiveness of levetiracetam as add-on to previous antiepileptic treatment in patients with Dravet syndrome: *Chhun 2011*, *Labate 2006*, *Striano 2007*. All trials were of good quality

(7/8 points in NICE scale), and enrolled respectively 9, 4 and 28 patients with Dravet syndrome (as overall population only in *Striano 2007*).

Based on included trials it was not possible to reliably assess clinical effectiveness of levetiracetam in patients with Dravet syndrome, with seizures refractory to clobazam and valproate therapy (target population for stiripentol, assessed in the report). Neither study prespecified inclusion criteria regarding previous therapy with clobazam and valproate. Nevertheless, in *Striano 2007* study percentage of patients who were given this two drugs was at most 21%, assuming that all subjects who were treated with clobazam, also received valproate, while in other studies there none patient received this association of drugs (*Labate 2006*) or there were no such data for patients with Dravet syndrome (*Chhun 2008*). There were also different numbers of other drug used as additional therapy across the trials. Moreover, in *Striano 2007* trial, associated therapy of clobazam and valproate was potentially accompanied by topiramate (46.4%) and additionally with stiripentol (in 16.6% patients).

Effectiveness

Response to treatment. In *Striano 2007* trial response rate was 64.2% among patients with general tonic-clonic seizures (overall population), and 44.4-60% in patient with myoclonic, focal or absence seizures. At least 75% reduction in seizure rate was experienced by 20-46.7% patients, according to type of seizure. Reduction of more than 50% occurred in 39.3% and 10% subjects with general tonic-clonic or focal seizures, respectively (while there was no case of this reduction in other types of seizures). In study *Chhun 2011* response to therapy was achieved in 11% SMEI patients. Whereas in *Labate 2006* study 75 percent of patients achieved 50% to 99% reduction in seizures frequency.

Seizure-free rate was 10.7% in patients with general tonic-clonic seizures, 13.3% in patients with myoclonic seizures, and 30% and 11,1% in patients with focal or absence seizures, respectively. No patient (0%) was seizure-free in *Chhun 2011* and *Labate 2006* studies.

Seizure frequency reduction. LEV treatment resulted in statistically significant decrease in median number of general tonic-clonic seizures per month, from 3 at baseline to 1 during treatment, $p = 0.0001$, as well as of myoclonic seizures, 21 vs 3, $p = 0.002$, respectively, and focal seizures, 7.5 vs 3, $p = 0.031$. There was no significant treatment effect in patients with absence seizures, $p = 0.125$ (*Striano 2007*).

Status epilepticus. In study *Striano 2007* at baseline three patient presented status epilepticus, while during treatment there was no case of status epilepticus ($n = 1$ [33%]) or it occurred occasionally without rescue benzodiazepine medication ($n = 2$ [67%]).

Safety

Levetiracetam was well tolerated in 23 patients who completed *Striano 2007* study. There were 2 (8,7%) cases of mild and transient sleepiness or sedation. At the end of the trial there were no significant anomalies in laboratory parameters. In *Labate 2006* trial none of 35 assessed patients discontinued treatment because of adverse events (including 4 patients with SMEI). In *Chhun 2011* study safety assessment in subjects with Dravet syndrome was not available.

Additional assessment – Dressler 2015 study

As a result of systematic search of primary publications we included single-center, retrospective study *Dressler 2015*, which assessed effectiveness and safety of ketogenic diet in treatment of Dravet syndrome, and compared it to various treatment regimens used in this condition, including stiripentol in association with clobazam and valproate ($n = 9$), as well as levetiracetam and topiramate as add-on therapy to previous drugs (in 20 patients each). Yet, the study was not design as controlled clinical trial, as all comparisons were made in the same population of patients.

Included study has important limitation regarding the way of assessment of changes in seizure frequency – patients might have changed treatment regimen several times during follow-up, therefore presented efficacy assessment included the same patients in different lines of treatment. In addition,

it can be only assumed that modification of therapy regimen was a consequence of lack of effectiveness of previous treatment. There were no information about treatment sequence in particular patient in *Dressler 2015* study, in case of levetiracetam and topiramate available data suggest that these drugs were used as add-on therapy, but nothing is known about type and number of drugs used in association.

Efficacy

Response to therapy was 88.9% in STP+CBL+VPA treated patients, 35.0% in topiramate add-on treated patients, and 30% in levetiracetam add-on treated patients. According to authors of *Dressler 2015* study, stiripentol was significantly better than topiramate (Pearson's chi-square $p = 0.007$ /Fisher exact $p = 0.014$) and levetiracetam ($p = 0.003/p = 0.005$). Our own calculation also showed significant benefits of stiripentol therapy, compared to topiramate or levetiracetam: RB = 2.54 (95% CI: 1.34; 4.82), NNT = 2 (95% CI: 2; 5), $p = 0.043$ and RB = 2.96 (95% CI: 1.46; 6.02), NNT = 2 (95% CI: 2; 4), $p = 0.0026$, respectively.

Seizure-free patients. There was only one case of seizure-free patient and it occurred during STP+CBL+VPA therapy. Probability of becoming seizure-free was not significantly different in comparison with topiramate ($p = 0,2462$) and levetiracetam ($p = 0.2462$).

Change in seizures frequency. All therapies resulted in reduction of seizures frequency, and it was highest with STP+CBL+VBA treatment (-73.45%),

then with topiramate (-31.47%) and levetiracetam (-25.25%). Observed differences were significant for comparison of stiripentol regimen with topiramate, MD = -41.98 p.p. (95% CI: -61.51; -22.45), $p < 0.0001$, and levetiracetam, MD = -48.20 p.p. (95% CI: -70.77; -25.63), $p < 0.0001$.

Safety

In *Dressler 2015* safety analysis was conducted only for ketogenic diet regimen, and there were no safety data for STP+CBL+VPA, topiramate or levetiracetam therapy.

Conclusion

Stiripentol as add-on therapy to clobazam and valproate in the therapy of severe myoclonic seizure of infancy (Dravet syndrome), with general tonic-clonic seizures refractory to clobazam and valproate, significantly increases response to treatment (at least 50% reduction in number of seizures) and percentage of seizure-free patients, by reducing the number and frequency, and duration of seizures, as well as risk of status epilepticus. These conclusions emerge from twin, reliable randomized, double-blind, placebo controlled clinical studies, and are confirmed by non-randomized studies, including long-term follow-ups. Stiripentol is the only drug registered in the treatment of Dravet syndrome, and only drug with confirmed clinical efficacy in this condition, which is reflected by clinical guidelines and expert opinions. Stiripentol has an acceptable safety profile, and compared to placebo most frequent adverse events are drowsiness and loss of appetite.

Streszczenie

Cel

Celem raportu jest ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa styrypentolu (Diacomit®) stosowanego w skojarzeniu z klobazamem i walproinianem w terapii wspomagającej u pacjentów cierpiących na ciężką miokloniczną padaczkę niemowląt (*severe myoclonic epilepsy of infancy* [SMEI], zespół Dravet) z uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi opornymi na leczenie klobazamem i walproinianem.

Zespół Dravet zaliczany jest do chorób sierocych (ORPHA 33069), występujących z częstością < 5:10 000 osób (*Orphanet 2015a*), a styrypentol znajduje się na liście leków sierocych (*Orphanet 2015b*).

Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine*. Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto na wytycznych opracowanych przez *Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji* wersja 2.1, oraz na wytycznych przeprowadzania przeglądów systematycznych *Cochrane Collaboration* (*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*).

Analizę rozpoczęto od wyszukiwania badań wtórnych (przeглядów systematycznych i metaanaliz) dotyczących oceny styrypentolu w docelowej populacji chorych.

W celu odnalezienia dostępnych danych naukowych wykonano przegląd systematyczny, z uwzględnieniem słów kluczowych, zgodnych ze sformułowanym pytaniem badawczym, opartym o następujący schemat PICO:

- **Populacja (P, z ang. *population*)** – chorzy na ciężką miokloniczną padaczkę niemowląt (SMEI, zespół Dravet), u których występują uogólnione napady toniczno-kloniczne oporne na leczenie klobazamem i walproinianem;

- **Interwencja (I, z ang. *intervention*)** – styrypentol dodany do terapii walproinianem i klobazamem w schematach zalecanych;
- **Komparatory (C, z ang. *comparison*)** –
 - walproinian i klobazam w schematach zalecanych (z placebo w badaniach klinicznych z zaślepieniem);
 - topiramatem lub lewetyracetam w schematach zalecanych w skojarzeniu z walproinianem i klobazamem (ze względu na brak danych klinicznych dopuszczono włączanie badań, gdzie stosowano topiramatem lub lewetyracetam w skojarzeniu z jakimikolwiek innymi lekami przeciwpadaczkowymi)
- **Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O, z ang. *outcome*)** – zmiana liczby i czasu trwania napadów padaczkowych; odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie; odsetek chorych ze zmniejszeniem częstości napadów; odsetek chorych wolnych od napadów padaczki; odsetek chorych, u których odnotowano stan padaczkowy; czas trwania stanu padaczkowego; jakość życia, zgony, bezpieczeństwo
- **Rodzaj badania (S, z ang. *study*)** – badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej, badania pragmatyczne, post-marketingowe lub rejestry chorych – w formie pełnotekstowej lub z prezentacją wyników w ogólnodostępnych materiałach; abstrakty lub plakaty doniesień konferencyjnych, prezentujące dodatkowe dane do włączonych badań RCT

Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim, angielskim, francuskim lub niemieckim. Wyniki wyszukiwania przedstawiono za pomocą diagramu QUOROM (*Moher 1999*).

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych zdarzeń niepożądanych na podstawie danych URPL, EMA i FDA. Szczegółową porównaw-

czą analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań klinicznych z randomizacją i równoległą grupą kontrolną. Szerszą ocenę bezpieczeństwa oparto na badaniach bez randomizacji oraz opracowaniach wtórnych.

Wyniki

W wyniku wyszukiwania badań wtórnych odnaleziono 4 publikacje: *Brigo 2015*, *CADTH 2015*, *Kassai 2008* oraz *Plosker 2012*. Do wszystkich, podobnie jak do niniejszego raportu, włączono badanie z randomizacją *STICLO* przeprowadzone na terenie Francji, a do części (*Brigo 2015*, *Kassai 2008*) także badanie *STICLO* prowadzone we Włoszech. Odnalezione przeglądy potwierdziły czułość zastosowanej strategii wyszukiwania – nie zidentyfikowano w nich badań, które nie zostałyby uwzględnione w niniejszym raporcie.

Większość odnalezionych przeglądów systematycznych miała na celu ocenę terapii przeciwpadaczkowych stosowanych w trakcie leczenia zespołu Dravet (SMEI), jednak do wszystkich z nich włączono wyłącznie badania oceniające styrypentol. Metaanaliza danych z części francuskiej i włoskiej badania *STICLO* wykonana przez autorów publikacji *Brigo 2015* oraz *CADTH 2015* wykazała, że odpowiedź na leczenie oraz całkowite ustąpienie ataków padaczkowych istotnie częściej osiągnęto wśród chorych leczonych styrypentolem w porównaniu z placebo. Ponadto, jak wykazano w przeglądzie *Kassai 2008*, odpowiedź na leczenie nie była zależna od czynników takich jak płeć i wiek chorych czy rodzaj stosowanego dodatkowo leczenia (diazepam, progabid, inne). Obserwacje te potwierdzono wynikami badań bez randomizacji, co opisano w przeglądzie *Plosker 2012*.

Według odnalezionych przeglądów systematycznych, podanie styrypentolu wiązało się ze znamienym zmniejszeniem ryzyka przerwania terapii. Podczas leczenia obserwowano znamienne częściej zdarzenia niepożądane związane z leczeniem. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi była senność, utrata łaknienia oraz wynikająca z niej utrata masy ciała.

Styrypentol – badania z randomizacją

W wyniku przeglądu systematycznego włączono 1 badanie kliniczne z randomizacją, z kontrolą placebo i podwójnym zaślepieniem, w którym testowano hipotezę wyższości (*superiority*) styrypentolu nad placebo we francuskiej populacji chorych z ciężką padaczką niemowląt, oporną na leczenie klobazamem i walproinianem (które kontynuowano w obu grupach w trakcie okresu obserwacji): *STICLO (Chiron 2000)*. Dodatkowo włączono bliźniacze badanie *STICLO* przeprowadzone we Włoszech, nieopublikowane w pełnym tekście, ale którego wyniki były prezentowane w ogólnodostępnych materiałach: *Biocodex 2012* (monografia produktu Diacomit, dostępna na stronie producenta leku), *CADTH 2015* i *HAS 2007*, a także *Kassai 2008* (przegląd systematyczny) oraz doniesienie konferencyjne *Guerrini 2002*. Francuskie badanie *STICLO* otrzymało 4 punkty na 5 możliwych w skali Jadad, co odznacza dobrą jakość. Według informacji zamieszczonych w dokumentach *HAS 2007* i *CADTH 2015* włoska próba *STICLO* miała podobny protokół jak badanie francuskie, co sugeruje podobną jakość tych badań.

We francuskim badaniu *STICLO* ocenie poddano 22 i 20 chorych, odpowiednio w grupach styrypentolu i placebo, natomiast włoska próba oceniała odpowiednio 12 i 11 pacjentów. W obu badaniach okres obserwacji z randomizacją i zaślepieniem wynosił 2 miesiące. Dodatkowo w próbie *STICLO* przeprowadzonej we Francji chorzy z obu grup mieli możliwość kontynuowania stosowania styrypentolu w skojarzeniu z walproinianem i klobazamem w ramach otwartej wydłużonej fazy leczenia (mediana okresu obserwacji: 25 miesięcy).

Skuteczność kliniczna

Odpowiedź na leczenie definiowano jako uzyskanie przynajmniej 50% zmniejszenia częstości napadów padaczkowych (klonicznych lub toniczno-klonicznych) w drugim miesiącu badania, w stosunku do wartości wyjściowej. Chorzy, u których stwierdzono stan padaczkowy (*status epilepticus*) uznawani byli za nieodpowiadających na leczenie.

We francuskim badaniu *STICLO* odnotowano znamienne, ponad 14-krotnie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia odpowiedzi na leczenie w

grupie otrzymującej styrypentol (71% [95% CI: 52,1%; 90,7%]) w porównaniu do grupy otrzymującej placebo (5% [95% CI: 0,0%; 14,6%]): RB = 14,29 (95% CI: 2,07; 98,36), NNT = 2 (95% CI: 2; 3), p = 0,0069. Podobnie, w badaniu włoskim odsetek z odpowiedzią na leczenie był istotnie, wielokrotnie wyższy w grupie styrypentolu: 66,7% (95% CI: 35%; 90%) vs 9,1% (95% CI: 0%; 41%): RB = 7,33 (95% CI: 1,08; 49,58), NNT = 2 (95% CI: 2; 4), p = 0,0410. Przeprowadzona metaanaliza obu prób klinicznych wykazała, że prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie było ponad 10-krotnie większe u chorych otrzymujących styrypentol w porównaniu z chorymi otrzymującymi placebo: RB = 10,78 (95% CI: 2,77; 41,90), NNT = 2 (95% CI: 2; 3), p = 0,0006. Wynik jest znamieny statystycznie.

Odsetek chorych ze zmniejszeniem liczby napadów w zakresie > 50% do < 100% wartości wyjściowej. We francuskim i włoskim badaniu *STICLO* odsetek chorych ze zmniejszeniem liczby napadów w zakresie > 50% do < 100% był większy w grupach styrypentolu niż w grupach kontrolnych, ale różnice pomiędzy grupami nie były znamienne statystycznie, odpowiednio 28,6% vs 5,0% i 41,7% vs 9,1%. W wyniku metaanalizy danych z obu badań wykazano, że styrypentol w porównaniu do placebo istotnie zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania powyższego punktu końcowego: RB = 5,14 (95% CI: 1,24; 21,26), NNT = 4 (95% CI: 3; 12), p = 0,0237.

Odsetek chorych ze zmniejszeniem liczby napadów < 50% wartości wyjściowej. We francuskim badaniu *STICLO* odsetek chorych ze zmniejszeniem liczby napadów padaczki o < 50% po 2 miesiącach terapii był mniejszy w grupie styrypentolu niż w grupie kontrolnej, odpowiednio 14,3% i 25,0% (co wynikało jednak z większego odsetka pacjentów uzyskujących > 50% zmniejszenie liczby napadów), natomiast w grupach włoskiej próby *STICLO* analizowane odsetki wynosiły odpowiednio 25,0% i 63,6%. W żadnym z porównań różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie i wnioskowanie to potwierdzono metaanalizą danych: RB = 0,47 (95% CI: 0,20; 1,07), p = 0,0711.

Odsetek chorych ze zwiększeniem liczby napadów < 50% wartości wyjściowej. Ten punkt końcowy odnotowano jedynie w badaniu *STICLO* przepro-

wadzonym we Francji – odsetek pacjentów ze zwiększeniem liczby napadów o < 50% w stosunku do wartości wyjściowej w grupie styrypentolu wynosił 9,5% i był istotnie statystycznie mniejszy w porównaniu do odsetka 40,0% w grupie kontrolnej: RR = 0,24 (95% CI: 0,06; 0,99), NNH = 4 (95% CI: 2; 18), p = 0,0481.

Odsetek chorych ze zwiększeniem liczby napadów > 50% wartości wyjściowej. W żadnym z badań *STICLO* w grupach styrypentolu nie odnotowano przypadków zwiększania liczby napadów padaczki o > 50%, podczas gdy w grupach kontrolnych wystąpiło to u 10% i 9,1% chorych, odpowiednio we francuskim i włoskim wariancie badania – w żadnym z porównań różnica pomiędzy grupami nie była znamienna. W metaanalizie wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej: RR = 0,24 (95% CI: 0,03; 2,01), p = 0,1865.

Pacjenci wolni od ataków padaczkowych. W obu uwzględnionych próbach odsetek chorych wolnych od ataków padaczki był wyższy u chorych leczonych styrypentolem (42,9% i 25,0%, odpowiednio francuskie oraz włoskie badanie) w odniesieniu do otrzymujących placebo (0%), istotne różnice stwierdzono tylko w przypadku francuskiej próby: RB = 18,14 (95% CI: 1,12; 292,41), NNT = 3 (95% CI: 2; 5), p = 0,0411. Metaanaliza wykazała znamienne, ponad 12-krotne wyższe prawdopodobieństwo ustąpienia napadów padaczki u chorych otrzymujących styrypentol, w porównaniu do placebo: RB = 12,15 (95% CI: 1,69; 87,37), NNT = 3 (95% CI: 2; 6), p = 0,0131.

Liczba napadów padaczkowych. W pełnym okresie obserwacji w badaniu *STICLO* (Francja) mediana liczby napadów padaczki wyniosła 5 (zakres: 0-27) wśród chorych otrzymujących styrypentol i była niższa niż w grupie placebo: 14 (zakres: 2-23). Obserwowane różnice były znamienne statystycznie (p = 0,0063). Metaanalizując wyniki obu prób klinicznych, w okresie pierwszego miesiąca obserwacji odnotowano średnio 22 napady mniej w grupie styrypentolu w porównaniu do placebo: WMD = -22,25 (95% CI: -35,14; -9,37), p = 0,0007; natomiast w okresie drugiego miesiąca obserwacji – średnio 8 napadów mniej: WMD = -8,28 (95% CI: -12,65; -3,90), p = 0,0002. Wyniki były statystycznie znamienne.

Zmiana częstości napadów padaczkowych. Średnie procentowe zmniejszenie częstości napadów padaczki (w drugim miesiącu leczenia w porównaniu do wartości wyjściowej) we francuskim badaniu *STICLO* wyniosło 68,6% (SD: 41,9%), podczas gdy w grupie placebo odnotowano wzrost częstości napadów o 7,37% (SD: 37,64%). W przypadku badania włoskiego w obu grupach odnotowano zmniejszenie częstości napadów, jednak było ono znacznie większe u chorych otrzymujących styrypentol: -74,3% (SD: 26,3%) vs -12,7% (SD: 61,9%). Metaanaliza danych wykazała, że terapia styrypentolem powodowała większą o około 72 punkty procentowe redukcję częstości występowania napadów padaczki, w porównaniu do kontrolnego schematu leczenia, WMD = -72,16 p.p. (95% CI: -94,47; -49,85), $p < 0,0001$.

Bezpieczeństwo

Terapia dodana styrypentolem do klobazamu i walproinianu w porównaniu do leczenia samym klobazamem i walproinianem (i placebo) powodowała istotne statystycznie zwiększenie ryzyka zdarzeń niepożądanych ogółem, na co wykazała metaanaliza danych z obu badań *STICLO*: RR = 2,37 (95% CI: 1,52; 3,71), NNH = 2 (95% CI: 2; 3), $p = 0,0002$. Nie zaobserwowano natomiast, aby styrypentol znamienne wpływał na ryzyko przerwania terapii z powodu AEs: RR = 0,91 (95% CI: 0,17; 4,94), $p = 0,9169$. We francuskim badaniu *STICLO* ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane wystąpiły u większego odsetka chorych w grupie styrypentolu wobec grupy kontrolnej, odpowiednio 28,6% vs 15,0%, nie wykazano jednak znamienych różnic pomiędzy analizowanymi grupami: $p = 0,3097$. Natomiast w badaniu włoskim nie odnotowano żadnego przypadku ciężkich zdarzeń niepożądanych.

W przypadku poszczególnych zdarzeń niepożądanych przeprowadzone metaanalizy w większości porównań wskazywały na podobny profil bezpieczeństwa. Natomiast w grupie styrypentolu w porównaniu do kontroli istotnie częściej odnotowywano senność: RR = 6,90 (95% CI: 2,29; 20,75), NNH = 2 (95% CI: 2; 3), $p = 0,0006$; utratę apetytu: RR = 6,08 (95% CI: 1,50; 24,64), NNH = 4 (95% CI: 2; 8), $p = 0,0115$ oraz utratę masy ciała: RR = 8,41

(95% CI: 1,13; 62,55), NNH = 5 (95% CI: 5; 13), $p = 0,0375$.

Ponadto we francuskim badaniu *STICLO* zaobserwowano, iż styrypentol w porównaniu do placebo istotnie zwiększał ryzyko wystąpienia AEs związanych z leczeniem, odpowiednio 100% vs 25,0%: RR = 3,73 (95% CI: 1,81; 7,67), NNH = 2 (95% CI: 2; 2), $p = 0,0003$, zdarzeń niepożądanych o umiarkowanym nasileniu (100% vs 40,0%): RR = 2,41 (95% CI: 1,43; 4,07), NNH = 2 (95% CI: 2; 3), $p = 0,0009$, oraz zaburzeń OUN (90,5% vs 25,0%) RR = 3,62 (95% CI: 1,67; 7,83), NNH = 2 (95% CI: 2; 3), $p = 0,0011$.

Wyniki fazy bez zaślepienia

We francuskim badaniu *STICLO* po zakończeniu fazy z podwójnym zaślepieniem 40 chorych (z obu grup) kontynuowało terapię styrypentolem w skojarzeniu z klobazamem i walproinianem w ramach otwartego etapu badania, z czego 3 pacjentów utracono z obserwacji, a pozostałych 37 poddano długookresowej ocenie.

Spośród 37 chorych, u 21 (56,8%) odnotowano odpowiedź na prowadzone leczenie, przy czym 8/21 (38,1%) było wolnych od napadów padaczki, a u 5/21 (23,8%) napady były krótkie i sporadyczne (drgawki gorączkowe).

Ponadto wiadomo, że spośród 9 chorych wolnych od napadów padaczki w fazie z zaślepieniem, 5 (55,6%) pozostało bez napadów w fazie otwartej badania *STICLO*, u 3 (33,3%) występowały rzadkie drgawki gorączkowe, natomiast u 1 (11,1%) nastąpił nawrót objawów choroby.

W fazie bez zaślepienia tolerancja terapii trójlekowej była dobra u około 75% chorych. Jedynie 3 (8,1%) chorych zakończyło leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych. Odnotowano również 2 (5,4%) zgony (po 4 miesiącach obserwacji).

Styrypentol – badania bez randomizacji

Włączono 5 badań bez randomizacji i grupy kontrolnej oceniających skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo terapii styrypentolem w skojarzeniu z klobazamem i walproinianem w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej u chorych z zespołem

Dravet: *Inoue 2009*, *Kouga 2015*, *STP-1 (Inoue 2014, Inoue 2015)*, *Thanh 2002* i *Wirrell 2013*. W przypadku badań *Inoue 2009* i *Wirrell 2013* analizowane skojarzenie leków otrzymywało odpowiednio 32% i 46% pacjentów, gdyż u pozostałych stosowano styrypentol w innym skojarzeniu lub w monoterapii (chorzy nieuwzględnieni w niniejszym raporcie).

Włączone badania były w większości próbami retrospektywnymi (wyjątek stanowią prospektywne badania *STP-1* oraz *Inoue 2009*) i charakteryzowały się umiarkowaną lub dobrą jakością (ocena 5 lub 7 punktów na 8 możliwych w skali NICE). Łącznie we wszystkich badaniach terapię z udziałem styrypentolu otrzymywało 157 chorych. Najdłużej, bo przez okres o medianie 2,9 lat, leczono chorych w badaniu *Thanh 2002*, w próbie *Wirrell 2013* mediana wyniosła 20,7 miesiąca. W badaniu *STP-1* całkowity okres leczenia wynosił 60 tygodni (20 tygodni w fazie podstawowej i dalsze 40 tygodni w fazie długookresowej), w *Inoue 2009* terapię stosowano średnio przez 14,1 miesiąca, natomiast w *Kouga 2015* nie przedstawiono informacji na ten temat.

Skuteczność kliniczna

Odpowiedź na leczenie. Odsetki chorych uzyskujących odpowiedź na leczenie (rozumianą jako zmniejszenie częstości występowania napadów padaczki o co najmniej 50%) był podobny w badaniach *STP-1* oraz *Kouga 2015*, wynosząc odpowiednio 66,7% (95% CI: 44,7%; 84,4%) oraz 54%. W długookresowej fazie badania *STP-1* odsetek chorych uzyskujących odpowiedź na leczenie utrzymywał się na wysokim poziomie (54%). Liczba chorych uzyskujących zmniejszenie częstości napadów o 50% lub więcej w badaniu *Thanh 2002* wyniosła 23/46 (50%), co było wynikiem podobnym do obserwowanego w pozostałych badaniach w dłuższym okresie obserwacji. W próbie *Inoue 2009* we wczesnej fazie (4-8 tygodni od fazy wyjściowej [*baseline*]) oceny odsetek chorych z odpowiedzią (zmniejszenie częstości napadów klonicznych lub toniczno-klonicznych o $\geq 50\%$ w stosunku do wartości wyjściowej) na leczenie wynosił 75%, natomiast w późniejszej fazie (do 14 miesięcy po fazie wczesnej) wynosił 38%.

Zmiany częstości napadów. W badaniu *Thanh 2002* mediana wyjściowej częstości napadów padaczki wyniosła 9 (zakres: 1-120) i uległa znamienemu ($p < 0,001$) zmniejszeniu do 3 (zakres: 0,5-30) podczas terapii styrypentolem.

Odsetek chorych wolnych od napadów padaczki. W badaniu *STP-1* wartość ta wyniosła 16,7% (4 pacjentów, 12 tygodni), natomiast w okresie do 40 tygodni (publikacja *Inoue 2015*) – 8,3% (2/24), przy czym zaznaczono, że 2 chorych było wolnych od napadów toniczno-klonicznych, natomiast 1 spośród nich także od napadów w każdej postaci. Natomiast w badaniu *Inoue 2009* żaden z 8 chorych otrzymujących styrypentol wraz z klobazamem i walproinianem nie był wolny od napadów padaczki.

Zmniejszenie czasu trwania napadu padaczkowego. W populacji ogólnej badania *STP-1* czas trwania napadu padaczki wynosił wyjściowo średnio 1,9 (SD: 1,5) minut i uległ zmniejszeniu podczas terapii styrypentolem do średnio 0,8 (SD: 0,6) minut, co było znamiennej statystycznie zmianą ($p = 0,0019$). W ocenie długoterminowej czas trwania napadów padaczki uległ jednak zwiększeniu w stosunku do wartości wyjściowych, do średnio 2,6 (SD: 6,7) minut, choć zmiana ta nie była znamieną statystycznie ($p = 0,6194$). Po wykluczeniu skrajnej obserwacji odnotowano istotne zmniejszenie średniego czasu trwania ataku do 1,1 (SD: 0,7) minut ($p = 0,0489$).

W próbie *Thanh 2002* mediana czasu trwania napadu padaczki uległa znamiennej zmniejszeniu od wyjściowo 7,5 (zakres: 1-15) minut do 1,5 (zakres: 0,15-22,5) minut i obserwowana zmiana była znamieną statystycznie ($p < 0,001$).

Stan padaczkowy. Stan padaczkowy odnotowano wyjściowo u 42 (91%) chorych z badania *Thanh 2002*, natomiast na końcu obserwacji liczba ta uległa zmniejszeniu do 20 (44%), co było istotną statystycznie poprawą ($p < 0,001$).

Wyniki badania Wirrell 2013. Ze względu na odmienną prezentację wyników opisano je oddzielnie. Redukcja częstości napadów wystąpiła u 30/48 (63%) chorych, natomiast brak zmian odnotowano u 16/48 (33%) pacjentów. Zwiększenie częstości napadów odnotowano u 2/48 (4%) chorych.

U wszystkich chorych z długimi (> 15 min) napadami padaczkowymi (n = 18) odnotowano zmniejszenie częstości ich występowania. W badaniu u większości pacjentów podczas terapii styrypentolem odnotowano zmniejszenie częstości użycia leków ratunkowych: 26/33 (79%); brak zmian stwierdzono u 4/33 (12%) pacjentów, natomiast konieczność zwiększenia użycia leków ratunkowych odnotowano u 3/33 (9%) osób. Zmniejszenie częstości hospitalizacji/wizyt ambulatoryjnych stwierdzono u prawie wszystkich chorych, którzy przed terapią styrypentolem wymagali takich działań: 18/19 (95%); brak zmian stwierdzono tylko u 1/19 (5%) chorego.

Bezpieczeństwo

W badaniu *Thanh 2002* podczas terapii styrypentolem najczęściej stwierdzano zmniejszenie łaknienia (26 zdarzeń, 25% wszystkich zdarzeń niepożądanych), w dalszej kolejności utratę masy ciała (17 zdarzeń, 17%), a także bezsenność, senność lub ataksję (13 zdarzeń, 13%). Ból brzucha występował rzadko (3 zdarzenia, 3%), podobnie jak neutropenia (2 zdarzenia, 2%) oraz wysypka (1 zdarzenie, 1%).

W badaniu *STP-1*, podczas podstawowej fazy badania (*Inoue 2014*), u każdego chorego odnotowano przynajmniej jedno zdarzenie niepożądane. Ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane odnotowano u 4 (16,7%) chorych, wśród których najczęściej (2 pacjentów, 8,3%) obserwowano zapalenie oskrzeli. Przeważnie obserwowano objawy ze strony układu nerwowego (91,7% chorych) – wśród tych zaburzeń, senność i ataksja były najczęściej obserwowane, odpowiednio u 19 (79,2%) i 13 (54,2%) chorych. W dalszej kolejności stwierdzano zarażenia oraz zakażenia (66,7%), z których najczęściej, u 11 (45,8%) chorych, odnotowano zapalenie śluzówki nosa i gardła. W dalszej kolejności stwierdzano zaburzenia metabolizmu i odżywiania (n = 14, 58,3%), zaburzenia wyników laboratoryjnych (n = 13, 54,2%) oraz zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (n = 10, 41,7%). W badaniu zaznaczono, że nie było istotnych zmian w parametrach EKG pomiędzy fazą wyjściową, a fazą z ustalonym dawkowaniem. Autorzy zaznaczyli, że redukcja dawki klobazamu była konieczna u 8 (33,3%), redukcja dawki walproinianu u 10 (41,7%), natomiast oba te leki zredukowano u 3 (12,5%) chorych.

W całym okresie obserwacji badania *STP-1* odnotowano zdarzenia niepożądane związane z leczeniem u 22 (91,7%) chorych, w tym łagodne u 9 (37,5%), umiarkowane u 11 (45,38%) chorych oraz poważne (ang. *severe*) u 2 (8,3%) chorych. Najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem były: senność u 19 (79,2%) chorych, utrata łaknienia u 16 (66,7%) chorych oraz ataksja u 14 (58,3%) chorych. Konieczność redukcji dawki styrypentolu lub któregośkolwiek z leków dodatkowych stwierdzono u 19 (79,2%) chorych, przy czym redukcji samego styrypentolu wymagało 9 (37,5%) chorych, najczęściej z powodu senności oraz utraty łaknienia.

W badaniu *Kouga 2015* ocenę bezpieczeństwa ograniczono jedynie do stwierdzenia, że podczas terapii styrypentolem zdarzenia niepożądane wystąpiły u 8/11 (72%) chorych, w tym u 6 (54%) stwierdzono senność, natomiast u 7 (63%) ataksję. W przypadku 2 (18,2%) pacjentów konieczna była redukcja dodatkowych leków (walproinianu u jednego chorego oraz klobazamu u drugiego). Zakończenie leczenia styrypentolem z powodu braku skutecznej kontroli napadów padaczki było konieczne u 2 (18,2%) chorych.

Topiramát – badania bez randomizacji

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 5 prób bez randomizacji, grupy kontrolnej i zaślepienia, oceniających skuteczność i bezpieczeństwo topiramatu w skojarzeniu z innymi lekami przeciwpadaczkowymi u chorych z zespołem Dravet, z niewystarczającą kontrolą podczas wcześniejszej terapii: *Coppola 2002*, *Grosso 2005*, *Grosso 2005a*, *Kröll-Seger 2006* i *Nieto-Barrera 2000* (w próbach *Grosso 2005* i *Grosso 2005a* włączono ogółem chorych z padaczką oporną na wcześniejsze leczenie, w tym pacjentów z zespołem Dravet). W próbie *Kröll-Seger 2006* większość chorych jako poprzednią terapię otrzymywała także styrypentol (94%). Większość badań charakteryzowała się umiarkowaną jakością metodologiczną (4-6 punktów w skali NICE) – jedynie badanie *Nieto-Barrera 2000* uzyskało niską punktację (3 punkty). Ogółem włączone badania oceniały 85 chorych, którzy byli leczeni topiramatem w skojarzeniu z innymi lekami przeciwpadaczkowymi.

Na podstawie powyższych badań nie była możliwa wiarygodna ocena efektywności klinicznej topiramatu u chorych z zespołem Dravet, z napadami opornymi na terapię klobazamem i walproinianem (populacja docelowa dla styrypentolu, stanowiąca przedmiot oceny w raporcie). W żadnym z włączonych badań nie wymagano, by chorzy byli leczeni wcześniej skojarzeniem walproinianu z klobazamem. Ponadto, topiramata dodany do walproinianu i klobazamu stosowanych jednocześnie otrzymało 83% uczestników z badania *Kröll-Seger 2006*, a w przypadku dwóch pozostałych prób, przy założeniu, że wszyscy chorzy leczeni klobazamem otrzymywali walproinian, odsetek ten wyniósł maksymalnie 17% i 22% (odpowiednio *Nieto-Barrera 2000* i *Coppola 2002*; w próbie *Grosso 2005* i *Grosso 2005a* nie podano takich informacji dla uwzględnionych w nich chorych z zespołem Dravet). W poszczególnych badaniach różna także była liczba leków towarzyszących. Ponadto w badaniu *Kröll-Seger 2006*, u 66,7% chorych topiramata został dodany do schematu walproinian/klobazam/styrypentol, jest to zatem ocena dodatkowej skuteczności topiramatu dodanego do optymalnego schematu leczenia.

Skuteczność kliniczna

Odpowiedź na leczenie. Odsetek chorych odpowiadających na leczenie ($\geq 50\%$ redukcja częstości napadów) w średnim okresie obserwacji 9-13 miesięcy (*Coppola 2002*, *Grosso 2005*, *Grosso 2005a*, *Kröll-Seger 2006* i *Nieto-Barrera 2000*) kształtował się w zakresie od 33% (*Grosso 2005a*) do 78% (*Kröll-Seger 2006*). W dłuższym okresie obserwacji, około 30 miesięcy, odpowiedź na leczenie uzyskał tylko 1 chory (14%) (*Grosso 2005*). W badaniach *Coppola 2002* i *Nieto-Barrera 2000* u jednej trzeciej pacjentów odnotowano $> 75\%$ redukcję częstości napadów. W próbie *Coppola 2002* nie odnotowano żadnego przypadku odpowiedzi minimalnej oraz pogorszenia choroby, natomiast w próbie *Kröll-Seger 2006* pogorszenie wystąpiło u 8% chorych.

Odsetek chorych wolnych od napadów padaczki. Odsetek chorych całkowicie wolnych od napadów padaczkowych w większości analizowanych badań w średnim okresie obserwacji około 4-12 miesięcy mieścił się w zakresie od 0% (*Grosso 2005a*) do 17% (*Kröll-Seger 2006*).

Liczba napadów padaczkowych. W próbie *Coppola 2002* odnotowano istotną redukcję częstości uogólnionych toniczno-klonicznych napadów po około roku leczenia w porównaniu do wartości wyjściowych, odpowiednio 224 vs 111, $p \leq 0,0001$. Podobną obserwację poczyniono w próbie *Nieto-Barrera 2000*, gdzie liczba napadów spadła z 450 w okresie 3 miesięcy przed wdrożeniem TPM do 122 podczas 2 pierwszych miesięcy terapii. Średnia liczba napadów na pacjenta w raportowanych okresach leczenia topiramatem wyniosła odpowiednio 6,2 i 6,8.

Ocena występowania stanu padaczkowego. W próbie *Kröll-Seger 2006* podano jedynie, że u 3 (75%) na 4 chorych z regularnymi konwulsyjnymi stanami padaczkowymi po wprowadzeniu TPM nie odnotowano takich zdarzeń. U jednego pacjenta nadal występowały krótsze serie takich napadów.

Dodatkowa ocena skuteczności. U 36% chorych rodzice lub opiekunowie zgłaszali dodatkowe korzyści ze stosowania TPM, w tym poprawę mowy. U 25% pacjentów stwierdzono poprawę koncentracji i wcześniejszych problemów z zachowaniem (*Kröll-Seger 2006*).

Bezpieczeństwo

Szczegółowe informacje na temat bezpieczeństwa przedstawiono w próbach *Kröll-Seger 2006*, *Coppola 2002* i *Nieto-Barrera 2000*. W dwóch ostatnich podano, że w żadnym przypadku zdarzenia niepożądane nie doprowadziły do przerwania leczenia; w próbie *Kröll-Seger 2006* odnotowano, że AEs prowadziły do przerwania terapii u 17% chorych. W badaniu *Nieto-Barrera 2000* zaznaczono, że AEs miały przeważnie łagodne nasilenie. Jakikolwiek AEs stwierdzono u 22-50% chorych w zależności od próby. Do najczęstszych ($> 15\%$ w którejkolwiek z prób) należały: zaburzenia żołądkowo-jelitowe (33%, *Kröll-Seger 2006*), senność (28%, *Nieto-Barrera 2000*) oraz utrata masy ciała i anoreksja (po 22%, *Nieto-Barrera 2000*). Z kolei w próbach *Grosso 2005* i *Grosso 2005a*, gdzie nie podano szczegółowych informacji na temat bezpieczeństwa TPM u chorych z zespołem Dravet, u żadnego pacjenta nie stwierdzono istotnych zmian odpowiednio wątrobowych, nerkowych i hematologicznych

oraz hematologicznych i biochemicznych parametrów laboratoryjnych.

Lewetyracetam – badania bez randomizacji

Włączono 3 prospektywne badania bez grupy kontrolnej i zaślepienia oceniające efektywność kliniczną lewetyracetamu jako terapii dodanej do wcześniejszego leczenia przeciwpadaczkowego u chorych z zespołem Dravet: *Chhun 2011*, *Labate 2006*, *Striano 2007*. Wszystkie badania były próbami wysokiej jakości (7/8 punktów wg NICE), w których uwzględniono odpowiednio 9, 4 i 28 chorych z zespołem Dravet, przy czym jedynie w próbie *Striano 2007* chorzy ci stanowili całkowitą populację poddaną ocenie.

Na podstawie powyższych badań nie była możliwa wiarygodna ocena efektywności klinicznej lewetyracetamu u chorych z zespołem Dravet, z napadami opornymi na terapię klobazamem i walproinianem (populacja docelowa dla styrypentolu, stanowiąca przedmiot oceny w raporcie). W żadnym z włączonych badań nie wymagano, by chorzy byli leczeni wcześniej skojarzeniem walproinianu z klobazamem. W próbie *Striano 2007*, przy założeniu, że wszyscy chorzy leczeni klobazamem otrzymywali walproinian, można stwierdzić, że co najwyżej 21% uczestników otrzymywało lewetyracetam dodany nieskutecznej terapii klobazamem i walproinianem, natomiast w pozostałych badaniach żaden z chorych nie otrzymywał skojarzenia walproinianu i klobazamu (*Labate 2006*) lub dane dotyczące wcześniejszej terapii nie były dostępne dla chorych z zespołem Dravet (*Chhun 2011*). W poszczególnych badaniach różna także była liczba leków towarzyszących. W poszczególnych badaniach różna także była liczba leków towarzyszących. Ponadto w badaniu *Striano 2007* oceniane skojarzenie mogło obejmować topiramát (46,4%), a także styrypentol – 16,6%.

Skuteczność kliniczna

Odpowiedź na leczenie. W badaniu *Striano 2007* częstość występowania odpowiedzi na leczenie wynosiła 64,2% u chorych z napadami toniczno-klonicznymi, oraz od 44,4% do 60% w przypadku napadów mioklonicznych, ogniskowych lub napadów nieświadomości. W zależności od rodzaju napadu padaczki u 20,0% do 46,7% chorych wystą-

piło zmniejszenie częstości napadów o co najmniej 75%. Ponad 50% zmniejszenie częstości napadów odnotowano u 14,3% i 10% chorych, odpowiednio z napadami toniczno-klonicznymi i ogniskowymi (i u żadnego z pozostałymi rodzajami napadów). W badaniu *Chhun 2011* odpowiedź na leczenie wystąpiła u 11% chorych z zespołem Dravet. Natomiast w przypadku badania *Labate 2006* wiadomo, że 75% chorych uzyskało zmniejszenie częstości występowania napadów padaczki w zakresie 50-99%.

Odsetek chorych wolnych od napadów padaczki wyniósł 10,7% u chorych z napadami toniczno-klonicznymi, 13,3% u chorych napadami mioklonicznymi, oraz 30% i 11,1% odpowiednio u pacjentów z napadami ogniskowymi lub nieświadomości w badaniu *Striano 2007*. W próbach *Chhun 2011* i *Labate 2006* u żadnego (0%) chorego z zespołem Dravet nie odnotowano całkowitego ustąpienia napadów padaczki.

Zmniejszenie częstości napadów. W porównaniu do stanu przed wprowadzeniem lewetyracetamu nastąpiło istotnie statystycznie zmniejszenie mediany liczby napadów toniczno-klonicznych w ciągu miesiąca w przypadku: 3 vs 1, $p = 0,0001$; mioklonicznych: 21 vs 3, $p = 0,002$ oraz ogniskowych: 7,5 vs 3, $p = 0,031$. Nie odnotowano znamienego efektu lewetyracetamu u chorych z napadami nieświadomości, $p = 0,125$ (*Striano 2007*).

Ocena występowania stanu padaczkowego. W badaniu *Striano 2007* u 3 chorych, u których wyjściowo obserwowano stan padaczkowy, po rozpoczęciu leczenia stan ten nie występował ($n = 1$ [33%]) lub występował rzadko ($n = 2$ [67%]), bez konieczności ratunkowego podania benzodiazepin.

Bezpieczeństwo

Terapia lewetyracetamem charakteryzowała się dobrą tolerancją u 23 chorych, którzy ukończyli badanie *Striano 2007*. U 2 (8,7%) pacjentów wystąpiła łagodna i przemijająca senność lub uspokojenie polekowe. Nie odnotowano istotnych statystycznie zmian wartości parametrów laboratoryjnych. Autorzy próby *Labate 2006* podali, że żaden spośród 35 chorych poddanych ocenie (w tym 4 pacjentów z zespołem Dravet) nie przerwał leczenia LEV z powodu zdarzeń niepożądanych.

W badaniu *Chhun 2011* nie przedstawiono oceny bezpieczeństwa u chorych z zespołem Dravet.

Dodatkowa ocena analizowanych terapii – badanie *Dressler 2015*

W wyniku wyszukiwania badań pierwotnych odnaleziono próbę *Dressler 2015*, będącą retrospektywnym badaniem jednośrodkowym mającym na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa diety ketogenicznej w leczeniu 32 chorych z zespołem Dravet, oraz porównanie jej efektywności z wybranymi terapiami stosowanymi w zespole Dravet, w tym styrypentolem podawanym w skojarzeniu z walproinianem oraz klobazamem ($n = 9$), a także z lewetyracetamem i topiramatem (dodanymi do wcześniejszej terapii, po 20 przypadków). Próba nie miała jednak charakteru badania z grupą kontrolną, gdyż wszystkie te terapie wyróżniano w obrębie jednej populacji pacjentów.

W związku ze sposobem oceny zmian częstości występowania napadów padaczki analiza przeprowadzona w badaniu niesie istotne ograniczenia – w trakcie okresu obserwacji chorzy mogli kilkakrotnie zmieniać schematy leczenia, prezentowana efektywność kliniczna dotyczyła zatem tych samych chorych w różnych liniach leczenia, ponadto jedynie można zakładać, że zmiana terapii następowała na skutek braku skuteczności wcześniejszej linii, nie znana jest sekwencja leczenia u poszczególnych chorych, a w przypadku lewetyracetamu i topiramatu jedyna informacja wskazuje, że było to leczenie „*add-on*”, nie są znane skojarzenia ani liczba towarzyszących leków przeciwpadaczkowych.

Skuteczność kliniczna

Odpowiedź na leczenie stwierdzono u 88,9% chorych otrzymujących styrypentol (z walproinianem oraz klobazamem), 35,0% chorych leczonych topiramatem oraz 30% chorych otrzymujących lewetyracetam. Według autorów publikacji styrypentol wykazywał znamienne większą skuteczność zarówno w porównaniu do topiramatu ($p = 0,007/p = 0,014$, odpowiednio dla testu chi kwadrat Pearson’a oraz testu dokładnego Fishera), jak i lewetyracetamu ($p = 0,003/p = 0,005$). Obliczenia własne potwierdziły te obserwacje: $RB = 2,54$ (95% CI: 1,34; 4,82), $NNT = 2$ (95% CI: 2; 5), $p = 0,043$ oraz $RB = 2,96$ (95% CI: 1,46; 6,02), $NNT = 2$ (95% CI: 2;

4), $p = 0,0026$, odpowiednio dla porównania grupy otrzymującej styrypentol z grupą leczoną topiramatem oraz grupą leczoną lewetyracetamem.

Odsetek chorych wolnych od napadów padaczki.

Wśród rozpatrywanych interwencji, tylko podczas terapii styrypentolem odnotowano 1 przypadek chorego wolnego od napadów padaczki. Nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic wobec topiramatu ($p = 0,2462$) oraz lewetyracetamu ($p = 0,2462$).

Zmniejszenie częstości napadów. Największą redukcję częstości występowania napadów padaczki stwierdzano w przypadku styrypentolu (-73,45%), w dalszej kolejności topiramatu (-31,47%) i lewetyracetamu (-25,25%). Styrypentol w porównaniu do obu leków skutkował znamienym zmniejszeniem częstości napadów: $MD = -41,98$ p.p. (95% CI: -61,51; -22,45), $p < 0,0001$ w porównaniu do topiramatu oraz $MD = -48,20$ p.p. (95% CI: -70,77; -25,63), $p < 0,0001$.

Bezpieczeństwo

W badaniu *Dressler 2015* nie przedstawiono oceny bezpieczeństwa dla terapii innej niż dieta ketogeniczna.

Wnioski

Styrypentol, dodany do klobazamu i walproinianu w leczeniu ciężkiej mioklonicznej padaczki niemowląt (zespół Dravet), w przypadku występowania uogólnionych napadów toniczno-klonicznymi opornych na leczenie klobazamem i walproinianem, istotnie, wielokrotnie zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia odpowiedzi na leczenie (zmniejszenia częstości napadów o co najmniej 50%), podobnie jak odsetek pacjentów wolnych od napadów, zmniejszając liczbę i częstość napadów, czas ich trwania, jak również ryzyko wystąpienia stanu padaczkowego. Wnioski te płyną z bliźniaczych wiarygodnych badań klinicznych z randomizacją i zaślepieniem, znajdując potwierdzenie w badaniach bez randomizacji, także o dłuższym okresie obserwacji. Styrypentol jest jedynym lekiem zarejestrowanym w zespole Dravet, a także jedynym lekiem o udowodnionej skuteczności w leczeniu tego schorzenia, co znajduje odzwierciedlenie w wytycznych klinicznych oraz opinii

ekspertów. Styrypentol ma akceptowalny profil bezpieczeństwa, w odniesieniu do placebo najczę-

ściej obserwowane zdarzenia niepożądane to senność oraz utrata apetytu.

Wykaz skrótów

ABS	napady nieświadomości (ang. <i>absence seizures</i>)
AE	zdarzenie niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i>)
AED	leki przeciwepileptyczne (ang. <i>antiepileptic drugs</i>)
AEs	zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i>)
ALP	fosfataza alkaliczna
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AST	aminotransferaza asparaginianowa
bd.	brak danych
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i>)
CLB	klobazam
CNS	ośrodkowy układ nerwowy (z ang. <i>Central Nervous System</i>)
EBM	<i>Evidence Based Medicine</i>
EEG	elektroencefalografia
EKG	elektrokardiografia
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i>)
FCS	FCS napady ogniskowe (ang. <i>focal seizures</i>)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food And Drug Administration</i>)
GGT	gamma-glutamylotranspeptydaza
GRADE	<i>The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
GTCS	uogólnione napady toniczno-kloniczne (ang. <i>Generalised Tonic-Clonic Seizures</i>)
GTP	guanozyno-5'-trifosforan
HR	hazard względny (z ang. <i>Hazard Ratio</i>)
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
IQR	odstęp międzykwartyłowy (ang. <i>interquartile range</i>)
IS	istotne statystycznie
ITT	analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Intention to treat</i>)
LEV	lewetyracetam
MD	średnia różnica (z ang. <i>Mean Difference</i>)
MYOCL	napady miokloniczne (ang. <i>myoclonic seizures</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
ND	nie dotyczy
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NNH	liczba pacjentów leczonych, u których wystąpi dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (z ang. <i>Number Needed To Harm</i>)
NNT	liczba pacjentów, których należy leczyć, aby wystąpił dodatkowy punkt końcowy (z ang. <i>Number Needed To Treat</i>)
NOS	Newcastle-Ottawa Scale (skala wykorzystywana do oceny jakości badań bez randomizacji)
NS	nieistotne statystycznie
OR	iloraz szans (z ang. <i>odds ratio</i>)

OUN	ośrodkowy układ nerwowy
PBO	placebo
PICO	schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
QUOROM	<i>Quality of Reporting of Meta-analyses</i>
RB	korzyść względna (z ang. <i>Relative Benefit</i>)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
RD	różnica ryzyka (ang. <i>Risk Difference</i>)
RR	ryzyko względne (z ang. <i>Relative Risk</i>)
SAEs	poważne zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Serious Adverse Events</i>)
SD	odchylenie standardowe (z and. <i>Standard Deviation</i>)
SE	błąd standardowy (z ang. <i>Standard Error</i>)
SMEI	ciężka miokloniczna padaczka niemowląt (z ang. <i>severe myoclonic epilepsy of infancy</i>)
SRSE	stan padaczkowy oporny na leczenie (z ang. <i>super-refractory status epilepticus</i>)
STP	styrypentol
TPM	topiramát
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Leczniczych i Produktów Biobójczych
VPA	walproinian
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i>)
WMD	średnia ważona różnica (z ang. <i>Weighted Mean Difference</i>)

Analiza kliniczna

Rozdział

I

1.1. Cel opracowania

Celem raportu jest ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa styrypentolu (Diacomit®) stosowanego w skojarzeniu z klobazamem i walproinianem w terapii wspomagającej u pacjentów cierpiących na ciężką miokloniczną padaczkę niemowląt (*severe myoclonic epilepsy of infancy* [SMEI], zespół Dravet) z uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi opornymi na leczenie klobazamem i walproinianem.

Zespół Dravet zaliczany jest do chorób sierocych (ORPHA 33069), występujących z częstością < 5:10 000 osób (*Orphanet 2015a*), a styrypentol znajduje się na liści leków sierocych (*Orphanet 2015b*).

1.2. Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine* (EBM). Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto na aktualnych wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, wersja 2.1, stanowiących załącznik do zarządzenia nr 1/2010 Prezesa AOTMiT z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej (*AOTMiT 2010*), a także Rozporządzeniu Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (*MZ 02/04/2012*) oraz na wytycznych przeprowadzania przeglądów systematycznych *Cochrane Collaboration: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.1.0 (*Higgins 2011*).

Charakterystyki każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, przedstawiono nie tylko w poszczególnych rozdziałach, ale i w załączniku w postaci sumarycznej.

1.2.1. Wyszukiwanie danych źródłowych

Wyszukiwanie oraz analiza streszczeń, tytułów, a następnie pełnych tekstów publikacji pod kątem spełniania kryteriów włączenia do analizy przeprowadzone zostały przez dwie niezależnie pracujące osoby (M.R., K.P.) w oparciu o szczegółowy protokół. W razie wystąpienia niezgodności, rozwiązywano je z udziałem trzeciego badacza (M.K.) do uzyskania konsensusu.

1.2.1.1. Źródła danych pierwotnych

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT, stosując poniżej opisane strategie, przeszukano następujące bazy informacji medycznych:

- *MEDLINE* przez *PubMed*,
- *EmBase* przez *Elsevier*,
- *The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)*.

Korzystano także z bibliografii odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Nawiązano kontakt z producentem ocenianego leku celem identyfikacji nieopublikowanych badań, dokonano przeglądu rejestrów badań klinicznych (*National Institutes of Health – ClinicalTrials.gov; Food and Drug Administration – Center for Drug Evaluation and Research*).

Przeszukiwano także doniesienia konferencyjne następujących towarzystw naukowych (wyszukiwanie do 17 lutego 2016 r.):

- *American Epilepsy Society* – z lat 2000-2015;
- *International League Against Epilepsy International Epilepsy Congress* – z lat 1999; 2003, 2005, 2007, 2009, 2011, 2013, 2015;
- *European Congress of Epileptology* – z lat 2002, 2004, 2006, 2008, 2010, 2012, 2014;
- *Joint Meeting of the German, Austrian, and Swiss Sections of the International League Against Epilepsy* – z lat 2007 i 2009;
- *German Society Against Epilepsy* – z roku 2010.

1.2.1.2. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych

Strategię wyszukiwania opracowano w procesie iteracyjnym, uwzględniając liczbę trafień oraz czułość i swoistość wyszukiwania, analizując w tym celu m.in. wyniki i piśmiennictwo odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Deskryptory i słowa kluczowe służyły do zawężenia obszaru wyszukiwania, czyli otrzymania jak najbardziej odpowiedniego zakresu odpowiedzi. Nie definiowano w strategii wyszukiwania poszukiwanych punktów końcowych, a zatem objęła ona wszystkie potencjalne efekty leczenia i zdarzenia niepożądane.

Strategia objęła wyszukiwaniem wszystkie rodzaje badań dotyczących ocenianej technologii medycznej, tj. wtórne i pierwotne, w tym zarówno badania z randomizacją, jak i próby kliniczne bez randomizacji, w tym bez grupy kontrolnej, pragmatyczne i opisy rejestrów (celem poszerzenia oceny sku-

teczności i bezpieczeństwa). W strategii wyszukiwania nie zastosowano ograniczeń czasowych i językowych.

W tabelach poniżej przedstawiono strategie wyszukiwania implementowane w poszczególnych bazach informacji medycznych obejmujących pierwotne badania kliniczne oraz wtórne opracowania. Liczbę trafień w przypadku poszczególnej kwerendy przedstawiono w załączniku do niniejszego raportu.

Tabela 1. Strategia wyszukiwania w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy
1	stiripentol[all]
2	dravet[all] OR dravet's[all] OR dravets[all]
3	SMEI[all]
4	"severe myoclonic epilepsy of infancy"[all] OR "severe myoclonic epilepsy in infancy"[all]
5	(#2 OR #3 OR #4)
6	topiramate[all]
7	levetiracetam[all]
8	(#5 AND #6)
9	(#5 AND #7)
10	(#1 OR #8 OR #9)

Tabela 2. Strategia wyszukiwania w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy
1	'stiripentol' OR 'stiripentol'/exp OR stiripentol AND [embase]/lim
2	'dravet' OR 'dravets' AND [embase]/lim
3	smei AND [embase]/lim
4	'severe myoclonic epilepsy of infancy' OR 'severe myoclonic epilepsy in infancy'/exp AND [embase]/lim
5	#2 OR #3 OR #4
6	'topiramate' AND [embase]/lim
7	'levetiracetam' AND [embase]/lim
8	#5 AND #6
9	#5 AND #7

Nr	Kwerendy
10	#1 OR #8 OR #9

Tabela 3. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy
1	stiripentol in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments
2	dravet or dravet's or dravets in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments
3	SMEI in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments
4	"severe myoclonic epilepsy of infancy" or "severe myoclonic epilepsy in infancy" in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments
5	#2 or #3 or #4 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments
6	topiramate in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments
7	levetiracetam in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments
8	#5 and #6 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments
9	#5 and #7 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments
10	#1 or #8 or #9 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments

Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem – do 17.02.2016 r.

1.2.1.3. Kryteria włączania i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych

W celu odnalezienia dostępnych danych naukowych wykonano przegląd systematyczny, z uwzględnieniem słów kluczowych, zgodnych ze sformułowanym pytaniem badawczym, opartym o schemat PICO przedstawiony w poniższej tabeli.

Tabela 4. Kryteria włączania i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych – schemat PICO.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia (uwagi)
Populacja	ciężka miokloniczna padaczka niemowląt (SMEI, zespół Dravet), z uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi opornymi na leczenie klobazamem i walproinianem	<p>styrypentol: niezgodna z kryteriami włączenia</p> <p>topiramatem i lewetyracetam: brak informacji o wcześniejszej nieskuteczności leczenia przeciwpadaczkowego (ze względu na brak danych klinicznych dopuszczono włączenie badań, gdzie stosowano topiramatem lub lewetyracetam w leczeniu lekoopornych napadów padaczkowych w przebiegu zespołu Dravet, nie wymagając potwierdzonej oporności na II linię leczenia – walproinian i klobazam)</p>

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia (uwagi)
Interwencja	styrypentol dodany do terapii walproinianem i klobazamem w schematach zalecanych	niezgodna z kryteriami włączenia
Komparator	<p>walproinian i klobazam w schematach zalecanych (z placebo w badaniach klinicznych z zaśpieniem);</p> <p>topiramatem lub lewetyracetam w schematach zalecanych w skojarzeniu z walproinianem i klobazamem</p>	<p>niezgodna z kryteriami włączenia (uwzględniając ograniczenia w dostępności do styrypentolu w polskich warunkach oraz celem przeprowadzenia pełnej porównawczej oceny efektywności klinicznej na podstawie badań RCT)</p> <p>monoterapia (ze względu na brak danych klinicznych dopuszczono włączanie badań, gdzie stosowano topiramatem lub lewetyracetam w skojarzeniu z jakimkolwiek innymi lekami przeciwpadaczkowymi)</p>
Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych	zmiana liczby i czasu trwania napadów padaczkowych; odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie; odsetek chorych ze zmniejszeniem częstości napadów; odsetek chorych wolnych od napadów padaczkowych; odsetek chorych, u których odnotowano stan padaczkowy; czas trwania stanu padaczkowego; jakość życia, zgony, bezpieczeństwo	niezgodne z kryteriami włączenia
Rodzaj badań	badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej, badania pragmatyczne, postmarketingowe lub rejestry chorych – w formie pełnotekstowej lub z prezentacją wyników w ogólnodostępnych materiałach; abstrakty lub plakaty doniesień konferencyjnych, prezentujące dodatkowe dane do włączonych badań RCT	opisy przypadków, badania wtórne, w tym m.in.: przeglądy systematyczne i niesystematyczne, opracowania poglądowe, monografie, notatki; abstrakty lub plakaty doniesień konferencyjnych dotyczące badań nieopublikowanych w pełnym tekście lub bez dostępu do wyników w ogólnodostępnych materiałach

Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim, angielskim, francuskim lub niemieckim. Wyniki wyszukiwania przedstawiono za pomocą diagramu QUOROM (Moher 1999).

1.2.1.4. Źródła danych wtórnych

W pierwszej kolejności przeprowadzono wyszukiwanie wiarygodnych opracowań wtórnych, tj. raportów HTA i przeglądów systematycznych. W tym celu przeszukano następujące bazy informacji medycznych zgodnie z wytycznymi AOTMiT:

- *Cochrane Library*,
 - *The Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews)*,
 - *Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews)*,
 - *Health Technology Assessment Database (Technology Assessments)*;
- *The Centre for Reviews and Dissemination (CRD)*,
 - *Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE)*,

- *NHS Economic Evaluation Database (NHS EED),*
- *Health Technology Assessment (HTA) Database,*
- *Ongoing Reviews Database;*
- *Embase;*
- *MEDLINE przez Pubmed.*

1.2.1.5. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych

W głównej strategii wyszukiwania nie zastosowano ograniczeń dotyczących rodzaju badania – nie zawierała ona słów kluczowych dotyczących metodyki badań. W związku z tym strategia ta umożliwiła (oprócz badań pierwotnych) odnalezienie badań wtórnych, takich jak przeglądy systematyczne i metaanalizy. Kwerendy wyszukiwania strategii pierwotnej przedstawiono powyżej.

1.2.1.6. Kryteria włączania i wykluczania opracowań wtórnych

Do analizy włączano raporty HTA i przeglądy systematyczne dotyczące oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa styrypentolu podawanego razem z klobazamem oraz walproinianem, pod warunkiem, że ich autorzy określili metodykę wyszukiwania (określenie pytania klinicznego, źródeł danych, strategii wyszukiwania, kryteriów włączenia i wykluczenia publikacji) w stopniu pozwalającym na stwierdzenie systematyczności przeglądu. Opracowania spełniające te kryteria analizowano następnie, stosując wytyczne oceny przeglądów systematycznych QUOROM (*Moher 1999*).

1.2.2. Ocena bezpieczeństwa

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych zdarzeń niepożądanych na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) i amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA). Szczegółową porównawczą analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań klinicznych z randomizacją i równoległą grupą kontrolną. Celem poszerzenia tej oceny, analizowano także badania bez randomizacji oraz dane z odnalezionych opracowań wtórnych.

1.2.3. Analiza jakościowa i ilościowa wyników

Ekstrakcję i analizę danych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa z badań klinicznych przeprowadzało niezależnie dwóch badaczy (M.R., K.P.) za pomocą jednolitego formularza obejmującego informacje na temat populacji, interwencji i punktów końcowych. W przypadku niezgodności analityków starano się dojść do konsensusu z pomocą trzeciej osoby (M.K.). Wyniki prezentowano zgodnie z zaleceniami GRADE (*GRADE 2008*).

1.2.4. Ocena wiarygodności źródeł danych

Analizy jakości metodologicznej poszczególnych badań dokonywało dwóch niezależnie pracujących badaczy, wątpliwości dyskutowano z udziałem trzeciej osoby do uzyskania konsensusu. We wnioskowaniu uwzględniono to, czy zastosowano poprawnie randomizację, zaślepienie i maskowanie próby oraz czy opisano utratę pacjentów z badania. Oceny dokonywano za pomocą jednolitych formularzy opartych na klasycznej skali Jadad (*Jadad 1996*). Wiarygodność badań bez randomizacji i bez grupy kontrolnej oceniano za pomocą skali NICE (*NICE 2015*), a badań bez randomizacji z grupą kontrolną za pomocą skali NOS (*Wells 2015*). Obok oceny wiarygodności wewnętrznej analizowano także wiarygodność zewnętrzną. Wiarygodność danych następnie hierarchizowano zgodnie z wytycznymi AOTMiT (*AOTMiT 2010*).

1.2.5. Analiza statystyczna

W analizie cech dychotomicznych, metodą Mantela-Haenszela obliczano ryzyko względne (RR) lub korzyść względną (RB), a także parametr bezwzględny – różnicę ryzyka (RD). W przypadku uzyskania istotnego statystycznie wyniku, przedstawiano również parametry NNT/NNH. Ze względu na wielokrotne testowanie hipotezy testami dla parametrów względnych i bezwzględnych, w niektórych skrajnych przypadkach możliwe jest wystąpienie różnic w interpretacji statystycznej wyników – dlatego efekt uznawano za istotny jedynie w przypadku, gdy oba te parametry uzyskiwały istotność statystyczną. Dane ciągłe oceniano jako różnice średnich zmian względem wartości wyjściowych (MD).

Metaanalizę wyników wykonywano, gdy istniały podobieństwa dotyczące metodyki ocenianych badań, zdefiniowanych w nich populacji, interwencji i punktów końcowych. W miarę możliwości, metaanalizę wykonywano metodą efektów stałych. Heterogeniczność wyników badań włączonych do analizy oceniano za pomocą testu Q Cochrane'a i statystyką I. W przypadku stwierdzenia heterogeniczności ($p < 0,1$) wykonywano obliczenia metodą efektów zmiennych. Wyniki, gdy było możliwe, analizowano zgodnie z zasadą zgodności z zaplanowanym leczeniem (*intention-to-treat*) (Higgins 2011). Wyniki przedstawiano podając w każdym przypadku 95% przedział ufności (95% CI) oraz poziom istotności statystycznej. Wszystkie obliczenia metaanaliz wykonano za pomocą pakietu statystycznego StatsDirect Statistical Software v. 2.8.0 (StatsDirect Ltd, Altrincham, UK), z wyłączoną opcją dokładnych przedziałów ufności – prezentując wartości zgodne z ogólnie przyjętymi metodami statystycznymi w wytycznych *Cochrane Collaboration* (Higgins 2011).

Jeżeli oceniane zdarzenia w jednej z grup nie występowały, do wszystkich wartości analizowanej tablicy dodawano liczbę „0,5” – korekta Haldane'a, którą automatycznie wykonywał program statystyczny. Metoda Peto w takiej sytuacji była stosowana, gdy ogólnie częstość zdarzeń była mała, co stanowiło o braku dużych różnic w wielkości efektu w grupach eksperymentalnych versus grupy kontrolne (Bradburn 2007).

1.3. Wyniki wyszukiwania badań wtórnych

W wyniku zastosowania strategii wyszukiwania łącznie dla badań pierwotnych i wtórnych (do dnia 17 lutego 2016 r.) uzyskano 963 trafień (Pubmed 201, Embase 718, Cochrane 44), w tym 195 duplikatów. Na podstawie analizy tytułów i streszczeń zidentyfikowano 451 opracowań wtórnych, spośród których 15 włączono do analizy w pełnym tekście. Poszukiwano poprawnie zaprojektowanych przeglądów systematycznych oceniających styrypentol w populacji chorych z zespołem Dravet.

W wyniku wyszukiwania badań wtórnych odnaleziono 4 publikacje: *Brigo 2015*, *CADTH 2015* (publikacja ta została wykorzystana również jako źródło informacji o metodyce włoskiego badania *STICLO*), *Kassai 2008* oraz *Plosker 2012*. Do wszystkich odnalezionych przeglądów systematycznych, podobnie jak do niniejszego raportu, włączono publikacje opisujące badanie z randomizacją *STICLO* przeprowadzone na terenie Francji, a do części (*Brigo 2015*, *CADTH 2015* oraz *Kassai 2008*) także badanie *STICLO* prowadzone we Włoszech. Ponadto autorzy publikacji *Plosker 2012* uwzględnili wyniki badań bez randomizacji, włączając prospektywne próby *Perez 1999*, *Nabbout 2011* i *Inoue 2009* oraz retrospektywną *Thanh 2002* (dwie ostatnie uwzględnione w niniejszym raporcie). Badanie *Perez 1999* zostało wykluczone z niniejszej analizy na etapie analizy pełnych tekstów ze względu na brak poszukiwanych punktów końcowych, podobnie jak próba *Nabbout 2011*, której nie włączono z uwagi na niewłaściwą interwencję (u chorych stosowano dietę ketogenną po niepowodzeniu terapii z udziałem styrypentolu, klobazamu i walproinianu).

Większość odnalezionych przeglądów systematycznych miała na celu ocenę terapii przeciwpadaczkowych stosowanych w trakcie leczenia zespołu Dravet (SMEI), jednak do wszystkich z nich włączono wyłącznie badania oceniające styrypentol. Metaanaliza danych z części francuskiej i włoskiej badania *STICLO* wykonana przez autorów publikacji *Brigo 2015* wykazała, że odpowiedź na leczenie (wyrażoną jako $\geq 50\%$ zmniejszenie częstości napadów padaczkowych) oraz całkowite ustąpienie ataków padaczkowych istotnie częściej osiągnęto wśród chorych leczonych styrypentolem w porównaniu z placebo, odpowiednio $RR = 10,40$ (95% CI: 2,64; 40,87) i $RR = 7,93$ (95% CI: 1,52; 41,21). Analogiczną metaanalizę wykonano w ramach badania *CADTH 2015* dla absolutnej różnicy w odsetkach chorych uzyskujących odpowiedź na leczenie, która również była znamienna statystycznie: $RD = 0,61$ (95% CI: 0,43; 0,79), $p < 0,00001$. Niewielkie różnice w wartościach tych parametrów obserwowane w stosunku do niniejszej analizy wynikają z przyjęcia całej populacji ITT francuskiego badania *STICLO* (w niniejszej analizie, podobnie jak w publikacji *Chiron 2000*, przyjęto populację mITT 21 vs 20 chorych, zamiast 22 vs 20 przyjętej we wspomnianych przeglądach), a w przypadku włoskiego badania – przyjęcia danych na podstawie doniesienia *Guerrini 2002* (w ramach próby *Brigo 2015*). Ponadto, jak wykazano w przeglądzie *Kassai 2008*, odpowiedź na leczenie nie była zależna od czynników takich jak płeć

i wiek chorych czy rodzaj stosowanego dodatkowo leczenia (diazepam, progabid, inne). Obserwacje te potwierdzono wynikami badań bez randomizacji, co opisano w przeglądzie *Plosker 2012*.

Jak wskazują autorzy przeglądu *Brigo 2015*, we francuskiej części badania *STICLO* podawanie styrypentolu wiązało się z zamiennie niższym ryzykiem przerwania terapii niż podawanie placebo, RR = 0,24 (95% CI: 0,06; 1,03), jednak w jej trakcie istotnie częściej obserwowano zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, RR = 3,73 (95% CI: 1,81; 7,67). Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi podczas terapii STP były senność, RR = 18,10 (95% CI: 2,67; 122,86) i utrata łaknienia, RR = 14,32 (95% CI: 0,87; 235,36), prowadząca do utraty masy ciała, RR = 12,41 (95% CI: 0,74; 206,86). Informacje te potwierdził przegląd *CADTH 2015*.

Charakterystykę włączonych opracowań wtórnych zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 5. Opis badań wtórnych włączonych do oceny efektywności klinicznej styrypentolu.

Nazwa badania	Cel badania	Źródło finansowania	Metodyka badania	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
Brigo 2015	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa styrypentolu i innych terapii przeciwpadaczkowych (w tym diety ketogennej) w leczeniu chorych z SMEI.	Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów. Nie podano źródeł finansowania publikacji.	<ul style="list-style-type: none"> Przegląd systematyczny z metaanalizą: przeszukano bazy danych <i>Cochrane Epilepsy Group Specialised Register</i> (15 maja 2013), <i>Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> (kwiecień 2013), MEDLINE (1946-maj 2013) i SCOPUS (1823-maj 2013), rejestry badań klinicznych ClinicalTrials.gov i <i>WHO International Clinical Trials Registry Platform</i>, abstrakty doniesień konferencyjnych, bibliografię odnalezionych publikacji w celu odnalezienia badań RCT (bez względu na rodzaj zaślepienia) z porównaniem w układzie równoległym, bez ograniczenia ze względu na język publikacji. Oceniana interwencja: terapie przeciwpadaczkowe (w monoterapii lub w schemacie <i>add-on</i>, w tym STP) Oceniana populacja: chorzy z SMEI (zgodnie z definicją <i>ILAE 1989</i>) 	<p>Badania oceniające skuteczność lub bezpieczeństwo STP:</p> <ul style="list-style-type: none"> <i>Chiron 2000</i> (STICLO Francja) <i>Guerrini 2002</i> (doniesienie konferencyjne do badania <i>STICLO</i> Włochy) 	<p>Skuteczność - badania RCT - STP vs placebo (metaanaliza wyników badań <i>Chiron 2000</i> i <i>Guerrini 2002</i>):</p> <ul style="list-style-type: none"> odpowiedź na leczenie ($\geq 50\%$ zmniejszenie częstości napadów padaczkowych): 22/33 vs 2/31, RR = 10,40 (95% CI: 2,64; 40,87) odsetek pacjentów wolnych od ataków padaczkowych: 12/33 vs 1/31, RR = 7,93 (95% CI: 1,52; 41,21) <p>Bezpieczeństwo - badania RCT - STP vs placebo (<i>Chiron 2000</i>):</p> <ul style="list-style-type: none"> AEs związane z leczeniem: 21/21 vs 5/20, RR = 3,73 (95% CI: 1,81; 7,67) najczęstsze AEs podczas terapii STP: <ul style="list-style-type: none"> senność: 19/21, RR = 18,10 (95% CI: 2,67; 122,86) utrata łaknienia: 7/21, RR = 14,32 (95% CI: 0,87; 235,36) utrata masy ciała: 6/21, RR = 12,41 (95% CI: 0,74; 206,86) SAEs podczas terapii STP: 5/21 (24%) zakończenie leczenia (metaanaliza wyników badań <i>Chiron 2000</i> i <i>Guerrini 2002</i>): 2/33 vs 8/31, RR = 0,24 (95% CI: 0,06; 1,03) 	<ul style="list-style-type: none"> Terapia STP vs placebo prowadzi do istotnego statystycznie zmniejszenia częstości ataków padaczkowych $\geq 50\%$ i zwiększa odsetek chorych wolnych od takich ataków, co potwierdzono analizami wrażliwości. Wśród chorych leczonych STP częściej odnotowywano AEs niż w grupie placebo.
CADTH 2015	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa styrypentolu	Autorzy nie przedstawili informacji o konflikcie inte-	<ul style="list-style-type: none"> Przegląd systematyczny z metaanalizą (raport HTA): przeszukiwano bazy da- 	Badania oceniające skuteczność lub bezpieczeństwo STP:	<p>Skuteczność - badania RCT - STP vs placebo (metaanaliza wyników badań <i>STICLO Francja</i> i <i>STICLO Włochy</i>):</p>	<ul style="list-style-type: none"> Na podstawie przeglądu systematycznego dwóch badań

Nazwa badania	Cel badania	Źródło finansowania	Metodyka badania	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
	w leczeniu chorych z SMEI.	resów. Nie podano źródeł finansowania publikacji.	nych MEDLINE (1946-) przez Ovid, Embase (1974-) przez Ovid, PubMed, tzw. „szara literatura”, zasoby sieci Internet. Wyszukiwanie uzupełniano przeglądem piśmiennictwa. Nie wprowadzono ograniczeń na datę publikacji czy język. Wyszukiwanie przeprowadzono do 24 kwietnia 2014 r. (aktualnienie do 17 września 2014 r.). Włączano opublikowane i nieopublikowane badania RCT. • Oceniana interwencja: styrypentol w dawce 50 mg/kg/dzień doustnie w 2 lub 3 podzielonych dawkach w połączeniu z klobazamem i walproinianem • Oceniana populacja: pacjenci z SMEI, z napadami padaczki niewystarczająco kontrolowanymi terapią klobazamem i walproinianem; zaznaczono że poszukiwano również wyników w podgrupach dla: wieku, rodzaju napadów, mutacji SCN1A (obecna vs brak)	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Chiron 2000 (STICLO Francja)</i> • <i>STICLO Włochy</i> <p>Informacje na temat badania włoskiego oraz dodatkowe informacje na temat badania francuskiego uzyskano z nieopublikowanych materiałów dostarczonych przez firmę <i>BIOCODEX</i>.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie (≥ 50% zmniejszenie częstości napadów padaczkowych): 23/33 vs 2/31, RD = 0,61 (95% CI: 0,43; 0,79), p < 0,00001 • odsetek pacjentów wolnych od ataków padaczkowych: 9 (45%) chorych z badania francuskiego oraz 3 (27%) chorych z badania włoskiego otrzymujących styrypentol uzyskało całkowity zanik napadów padaczki, podczas gdy w grupach kontrolnych wszyscy pacjenci doświadczyli przynajmniej 1 napadu padaczki. Nie przedstawiono wartości p dla porównania grup styrypentolu oraz kontrolnych • zmniejszenie liczby napadów padaczkowych: we francuskim badaniu <i>STICLO</i> w ciągu pierwszego miesiąca fazy z podwójnym zaślepieniem liczba napadów zmalała ze średnio 17,9 do 2,7 w grupie styrypentolu, a wzrosła z 18,5 do 23,8 w grupie kontrolnej (p < 0,001 dla porównania grup). W badaniu włoskim w grupie styrypentolu liczba napadów zmalała z 33,6 do 4,7, w grupie kontrolnej wzrosła z 27,4 do 29,0 (p < 0,05 dla porównania grup) <p>Bezpieczeństwo - badania RCT - STP vs placebo (<i>STICLO Francja</i> i <i>STICLO Włochy</i>):</p> <ul style="list-style-type: none"> • AEs ogółem: 21/21 (100%) vs 9/20 (45%) (<i>STICLO Francja</i>), 10/12 (83%) vs 3/11 (27%) (<i>STICLO Włochy</i>) • ciężkie (<i>serious</i>) AEs: 6/21 (28,6%) vs 3/20 (15%) (<i>STICLO Francja</i>), 0/12 (0%) vs 0/11 (0%) (<i>STICLO Włochy</i>) • najczęstsze AEs podczas terapii STP: <ul style="list-style-type: none"> ○ sennaść (<i>drowsiness/sleepiness</i>): 15/21 (71%) vs 2/20 (10%)(<i>STICLO Francja</i>), 7/12 (58,3%) vs 1/11 (9,1%) (<i>STICLO Włochy</i>) ○ utrata łaknienia: 7/21 (33%) vs 1/20 (5%)(<i>STICLO Francja</i>), 6/12 (50%) vs 1/11 (9,1%) (<i>STICLO Włochy</i>) ○ utrata masy ciała: 6/21 (28,5%) vs 0/20 	<p>RCT można stwierdzić znamienne statystycznie efektywność styrypentolu podawanego z walproinianem oraz klobazamem w zmniejszaniu częstości napadów padaczki oraz zwiększaniu odsetka chorych odpowiadających na leczenie. Jednakże, skojarzenie leku z relatywnie niskimi dawkami klobazamu oraz obecność zależności farmakokinetycznych skutkujących zwiększonym stężeniem norklobazamu u chorych z grup styrypentolu, przy braku takiego zwiększenia w grupie kontrolnej, może powodować zawyżenie skuteczności styrypentolu.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zdarzenia niepożądane występowały częściej w grupie styrypentolu w porównaniu do placebo i najczęściej obserwowano sennaść, utratę apetytu

Nazwa badania	Cel badania	Źródło finansowania	Metodyka badania	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
					<p>(0%)(STICLO Francja), 2/12 (16,7%) vs 0/11 (0%) (STICLO Włochy)</p> <ul style="list-style-type: none"> wycofanie z badania z powodu zdarzeń niepożądanych: 1/21 (4,8%) vs 4/20 (2,0%)(STICLO Francja), 1/12 (8,3%) vs 0/11 (0%) (STICLO Włochy) 	<p>oraz utratę masy ciała i pobudzenie. Zwiększone stężenie norklobazamu u chorych otrzymujących styrypentol mogło przyczynić się do zwiększenia częstości AEs w tej grupie. Z uwagi na stosowanie terapii skojarzonej, nie było możliwości określenia zdarzeń niepożądanych związanych tylko ze styrypentolem.</p>
Kassai 2008	Przegląd systematyczny dostępnych metod leczenia SMEI.	<p>Autorzy zgłosili konflikt interesów.</p> <p>Nie podano źródeł finansowania publikacji.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Przegląd systematyczny z metaanalizą: przeszukiwano bazy danych Medline (1966-2007), Embase (1974-2007) i Cochrane za pomocą słów kluczowych: <i>anticonvulsants, epilepsy, severe myoclonic, myoclonic epilepsy, Dravet, seizure, polymorphic, stiripentol, clinical trials, randomized controlled trials</i> w celu odnalezienia badań RCT; kontaktowano się także z producentem leku (BIOCODEX) w celu pozyskania danych niepublikowanych Oceniana interwencja: leki 	<p>Badania oceniające skuteczność lub bezpieczeństwo STP:</p> <ul style="list-style-type: none"> <i>Chiron 2000</i> (STICLO Francja) <i>Guerrini 2000</i> (STICLO Włochy) 	<p>Skuteczność- badania RCT- STP vs placebo:</p> <ul style="list-style-type: none"> odpowiedź na leczenie: OR = 32 (95%CI: 6,2; 161) <ul style="list-style-type: none"> OR = 47 (95% CI: 5,1; 438) (<i>Chiron 2000</i>) OR = 20 (95% CI: 1,85; 216) (<i>Guerrini 2000</i>) odpowiedź na leczenie - wyniki analizy wrażliwości: <ul style="list-style-type: none"> z dopasowaniem pod względem płci, wieku i masy ciała: OR = 35 (95% CI: 7; 186) z dopasowaniem pod względem leczenia dodatkowego (diazepam vs inne): OR = 29 (95% CI: 6; 147) z dopasowaniem pod względem leczenia dodatkowego (progabid vs inne): OR = 32 (95% CI: 7; 162) zmniejszenie częstości napadów: 70% (zakres: 93-47%) 	<ul style="list-style-type: none"> U dzieci z SMEI po dwóch miesiącach terapii STP w skojarzeniu z klobazamem i walproinianem częstość ataków padaczki uległa znamiennej zmniejszeniu. Nie wykazano wpływu płci, wieku lub stosowanych dodatkowo leków na wynik leczenia STP.

Nazwa badania	Cel badania	Źródło finansowania	Metodyka badania	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
Plosker 2012	Przegląd literatury dotyczącej stosowania styrypentolu w leczeniu SMEI.	Nie zamieszczono informacji o konflikcie interesów. Publikacja nie była finansowana ze źródeł zewnętrznych.	<p>przeciwdrgawkowe (w tym STP)</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Oceniana populacja:</u> chorzy z SMEI • <u>Przegląd systematyczny:</u> przeszukiwano bazy danych MEDLINE i EMBASE (1996-3 września 2012) za pomocą słów kluczowych: <i>stiripentol, severe myoclonic epilepsy of infancy, Dravet syndrome, pharmacodynamics, pharmacokinetics, drug interactions, therapeutic use, tolerability</i>, bazy danych badań klinicznych w toku, strony internetowej, bibliografię odnalezionych publikacji w celu odnalezienia badań klinicznych oceniających STP w populacji chorych z SMEI (w tym dotyczących farmakodynamiki i farmakokinetyki leku); kontaktowano się także z producentem leku w celu pozyskania danych niepublikowanych • <u>Oceniana interwencja:</u> STP • <u>Oceniana populacja:</u> chorzy z SMEI 	<p>Badania oceniające skuteczność lub bezpieczeństwo STP:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Chiron 2000 (STICLO</i> Francja) • <i>Inoue 2009</i> • <i>Nabbout 2011</i> • <i>Perez 1999</i> • <i>Thanh 2002</i> 	<p>Skuteczność - badania RCT - STP vs placebo (<i>Chiron 2000</i>):</p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie: 71% (95% CI: 52,1; 90,7) vs 5% (95% CI: 0,0; 14,6), $p < 0,0001$ • odsetek pacjentów wolnych od ataków padaczkowych: 43% vs 0%, $p = 0,0013$ • mediana (zakres) napadów klonicznych (lub toniczno-klonicznych): 5 (0-27) vs 14 (2-23), $p = 0,0063$ • średnia zmiana częstości napadów padaczkowych: -69% (95% CI: -50; -88) vs 7% (95% CI: 25; -11), $p < 0,0001$ <p>Skuteczność - badania obserwacyjne (<i>Thanh 2002</i>):</p> <ul style="list-style-type: none"> • mediana częstość występowania napadów padaczkowych w miesiącu, 3 miesiące przed vs w trakcie leczenia STP: 9 vs 3, $p < 0,001$ • mediana zmniejszenie czasu trwania napadów padaczki, 3 miesiące przed vs w trakcie leczenia STP: 7,5 min. vs 1,5 min., $p < 0,001$ • odsetek chorych z ≥ 1 stanem padaczkowym, 3 miesiące przed vs w trakcie leczenia STP: 91% vs 44% 	<ul style="list-style-type: none"> • Styrypentol stanowi ważną opcję terapeutyczną w leczeniu chorych z SMEI.

1.4. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W celu identyfikacji badań opisujących skuteczność kliniczną oraz bezpieczeństwo styrypentolu stosowanego razem z klobazamem oraz walproinianem w leczeniu pacjentów z zespołem Dravet, przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie w trzech bazach danych informacji medycznych: Pubmed, Embase oraz Cochrane. Wyszukiwanie przeprowadzono do dnia 17 lutego 2016 roku, uzyskując łącznie 963 trafienia (Pubmed 201, Embase 718, Cochrane 44). Po wstępnym wykluczeniu 195 zduplikowanych rekordów, 768 pozostałych pozycji analizowano w postaci tytułów oraz streszczeń.

W wyniku przeglądu tytułów oraz streszczeń wykluczono łącznie 736 publikacji. Wśród nich, 16 zostało opublikowanych w języku innym niż angielski, polski, francuski lub niemiecki, 69 dotyczyło abstraktów z doniesień konferencyjnych, natomiast 451 było opracowaniami wtórnymi (przejrzany osobno w poszukiwaniu przeglądów systematycznych). Ponadto z dalszej analizy wykluczono 23 publikacje opisujących nieprawidłową interwencję, 5 prezentujących nieprawidłową populację, a także 172 publikacje opisujących badania o nieodpowiedniej metodyce.

Pozostałe 32 publikacji analizowano w postaci pełnych tekstów i w wyniku tej analizy wykluczono łącznie 16 publikacji: 4 z powodu nieprawidłowej interwencji, 4 z uwagi na brak poszukiwanego punktu końcowego, kolejne 5 z powodu nieodpowiedniej metodyki, natomiast 3 publikacje zostały wykluczone z powodu nieodpowiedniej populacji.

Ostatecznie w analizie uwzględniono 7 publikacji oceniających styrypentol jako główną interwencję: jedna (*Chiron 2000*) opisywała badanie z randomizacją *STICLO* przeprowadzone we Francji, natomiast pozostałe 6 publikacji opisywało próby kliniczne bez randomizacji i grupy kontrolnej: *Inoue 2009*, *Kouga 2015*, *Thanh 2002*, *Wirrell 2013* oraz *STP-1* (publikacje *Inoue 2014* i *Inoue 2015*).

Ponadto włączono 5 publikacji oceniających jako główną interwencję topiramatem: *Coppola 2002*, *Grosso 2005*, *Grosso 2005a*, *Kröll-Seger 2006* oraz *Nieto-Barrera 2000* – wszystkie te publikacje opisywały badania bez randomizacji i grupy kontrolnej. Uwzględniono także 3 publikacje oceniające lewetyracetam jako główną interwencję: *Chun 2011*, *Labate 2006* i *Striano 2007*. Próby te również były badaniami bez randomizacji oraz grupy kontrolnej.

Zaznaczyć należy, że w wyniku wyszukiwania nie odnaleziono badań umożliwiających bezpośrednie porównanie styrypentolu z topiramatem ani lewetyracetamem, nie odnaleziono żadnych badań z randomizacją oceniających topiramatem oraz lewetyracetam u chorych z zespołem Dravet, a włączone próby bez randomizacji dla komparatorów cechował szereg ograniczeń, m.in. nie dotyczyły populacji docelowej i stosowano w nich różne skojarzenia, w tym z zastosowaniem styrypentolu – w związku

z tym, wiarygodne porównanie pośrednie nie było możliwe, a ocena efektywności topiramatu oraz lewetyracetamu możliwa była tylko w ogólnej, heterogennej populacji z zespołem Dravet, a nie w populacji docelowej.

Osobno opisano próbę *Dressler 2015*, będącą retrospektywnym badaniem bez grupy kontrolnej, mającym na celu ocenę skuteczności diety ketogennej w leczeniu chorych z zespołem Dravet oraz porównanie jej efektywności z wybranymi terapiami stosowanymi w tym schorzeniu. Odnalezione dane umożliwiły dodatkowe porównanie styrypentolu z topiramatem i lewetyracetamem, jednak zestawienie to ma kilka ograniczeń – w trakcie okresu obserwacji chorzy mogli kilkakrotnie zmieniać schematy leczenia, prezentowana efektywność kliniczna dotyczyła zatem tych samych chorych w różnych liniach leczenia, ponadto jedynie można zakładać, że zmiana terapii następowała na skutek braku skuteczności wcześniejszej linii, nie znana jest sekwencja leczenia u poszczególnych chorych, a w przypadku lewetyracetamu i topiramatu jedyna informacja wskazuje, że było to leczenie „add-on”, nie są znane skojarzenia ani liczba towarzyszących leków przeciwpadaczkowych.

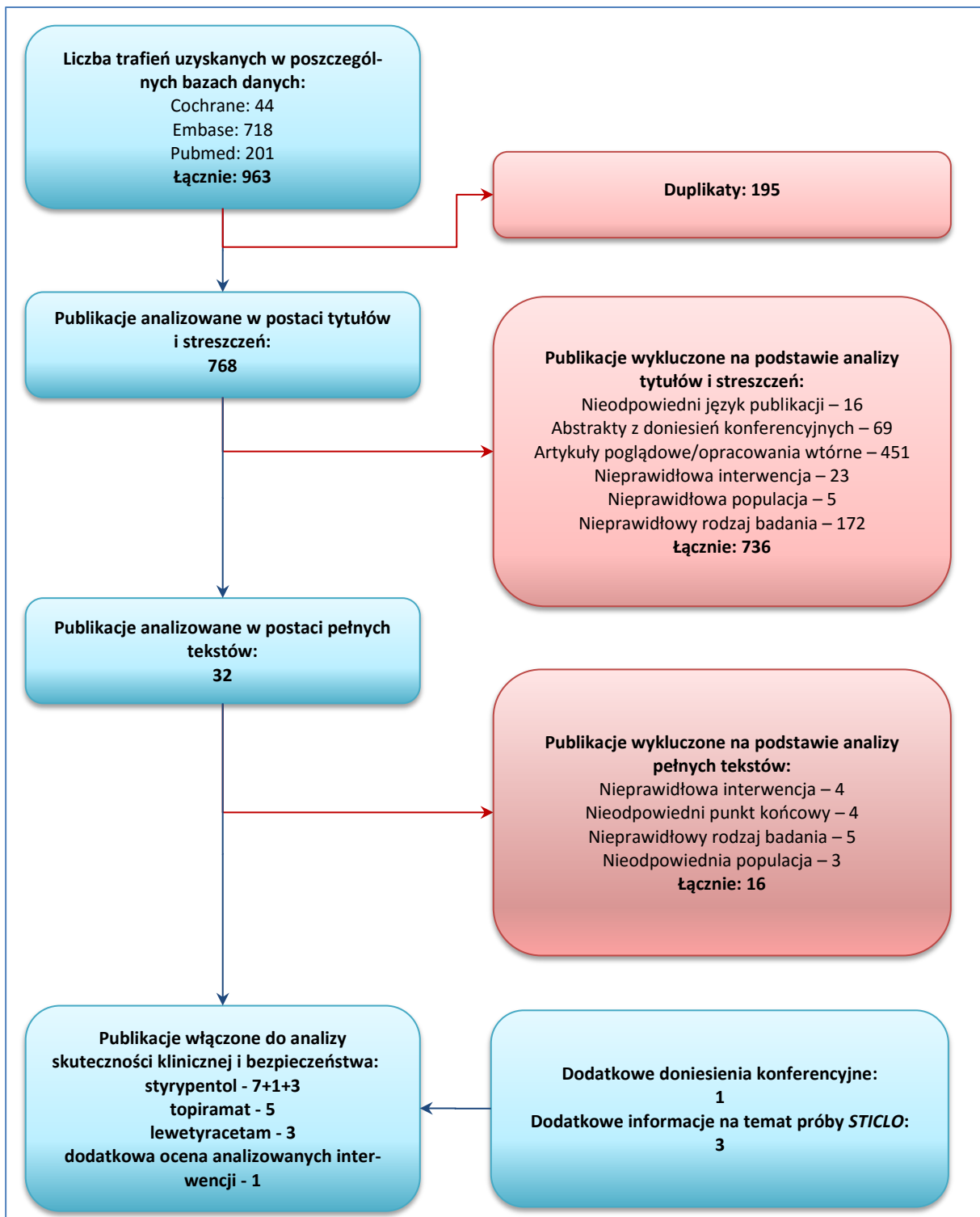
W wyniku dodatkowego przeszukiwania konferencji naukowych udało się zidentyfikować abstrakt konferencyjny opisujący badanie *STICLO* przeprowadzone w populacji włoskiej – *Guerrini 2002*, który również został włączony do analizy. Ponieważ po konsultacji z producentem leku oraz analizie danych z przeglądu systematycznego *Kassai 2008* uznano, że dane prezentowane w tym abstrakcie nie są aktualne, informacje o wynikach włoskiego badania *STICLO* zaczerpnięto z monografii produktu Diacomit dostępnej na stronie producenta leku (*Biocodex 2012*). Ponadto dane na temat badania *STICLO* odnaleziono w publikacjach *CADTH 2015* (włączonej również jako przegląd systematyczny w analizie opracowań wtórnych) i *HAS 2007*.

Analizując referencje odnalezionych badań (piśmiennictwo w *Inoue 2015*) zidentyfikowano również próbę *DIAVEY*, będącą postmarketingowym badaniem typu „survey”, mającym na celu głównie ocenę bezpieczeństwa styrypentolu stosowanego w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Wyniki badania nie zostały opublikowane w postaci osobnej publikacji, niemniej jednak w badaniu *Inoue 2015* powołano się na dokument francuskiej agencji HAS (*HAS 2014*), będący podsumowaniem stanowiska Rady Przejrzystości tej organizacji odnośnie zasadności finansowania styrypentolu we Francji. Z kolei w dokumencie francuskim wyniki badania zaczerpnięto z dokumentów dostarczonych przez firmę Biocodex. Ostatecznie badanie to zostało wykluczone z niniejszego raportu, gdyż na podstawie dostępnych danych nie udało się określić bezpieczeństwa styrypentolu w ocenianej populacji, czyli chorych z zespołem Dravet leczonych nieskutecznie walproinianem oraz klobazamem. W dostępnych materiałach zaznaczono, że w badaniu uwzględniono 230 chorych, w tym 152 z zespołem Dravet (67%). Nie wszyscy uwzględnieni chorzy otrzymywali jednocześnie walproinian oraz klobazam – takie

skojarzenie otrzymywało tylko 60% chorych z zespołem Dravet i w cytowanym dokumencie nie ma informacji o bezpieczeństwie w tej podgrupie chorych. Wiadomo jedynie, że ogólnie 89 (58,6%) chorych z zespołem Dravet miało przynajmniej jedno zdarzenie niepożądane, 21 (13,8%) pacjentów z tym zespołem miało ciężkie (ang. *serious*) zdarzenia niepożądane, natomiast 41 (27,0%) chorych zakończyło leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych.

Szczegółowe informacje o publikacjach wykluczonych w wyniku analizy pełnych tekstów oraz przyczyny wykluczeń przedstawiono w załączniku do niniejszego raportu. Współczynnik zgodności kappa między analitykami wyniósł 0,94. Proces wyszukiwania zobrazowano na wykresie poniżej.

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.



1.5. Styrypentol – badania z randomizacją

1.5.1. Opis metodyki włączonych badań

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 1 badanie z randomizacją – próbę *STICLO* opisaną w publikacji *Chiron 2000*, oceniającą styrypentol podawany w skojarzeniu z walproinianem oraz klobazamem w leczeniu pacjentów z zespołem Dravet, opornym na terapię walproinianem i klobazamem. Badanie to przeprowadzono w 15 ośrodkach we Francji, a jego sponsorem była firma Biocodex. Dodatkowo w doniesieniu konferencyjnym *Guerrini 2002* odnaleziono informacje o wynikach bliźniaczego badania *STICLO* przeprowadzonego we Włoszech (badanie nie zostało opublikowane w postaci pełnotekstowej). Według informacji otrzymanej od producenta leku (Biocodex) dane zawarte w doniesieniu nie są aktualne i zawierają błędne oszacowania, dlatego informacje odnośnie włoskiego badania *STICLO* zdecydowano się zaczerpnąć z monografii produktu Diacomit dostępnej na stronach internetowych producenta, w której przedstawiono najważniejsze wyniki badania *STICLO* prowadzonego we Włoszech (*Biocodex 2012*). Dodatkowe informacje odnośnie obu badań *STICLO* odnaleziono również w publikacji francuskiej organizacji HAS (*HAS 2007*) dotyczącej procesu refundacji produktu Diacomit we Francji, a także w przeglądzie systematycznym *Kassai 2008*. Informacje o obu badaniach odnaleziono również w kanadyjskim raporcie *CADTH 2015*. Ogółem publikacje te prezentowały spójne informacje odnośnie włoskiego badania *STICLO*, różniąc się jedynie zakresem przedstawionych informacji. Najwięcej szczegółów odnośnie metodyki badania przedstawiała publikacja *CADTH 2015*, natomiast odnośnie efektywności – publikacja *HAS 2007*, i to te dwie publikacje stanowiły podstawowe źródło danych odnośnie włoskiego badania *STICLO*, a także źródło dodatkowych danych dla francuskiej wersji badania. Przy opisie badania zaznaczono, z której publikacji zaczerpnięto prezentowane dane.

Podsumowanie metodyki badania *STICLO* przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Charakterystyka metodyki badania RCT włączonego do oceny efektywności styrypentolu.

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTMiT/ punktacja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>STICLO (Chiron 2000, Francja)</i>	wykazanie wyższości (superiority) styrypentolu nad placebo	IIA/4 (R2;B1;W1)	1 miesiąc faza wyjściowa 2 miesiące faza RCT mediana 25 miesięcy fazy otwartej	tak	22 vs 20	mITT	15 (Francja)	Biocodex, Francja
<i>STICLO (Guerrini 2002, Biocodex 2012, CADTH)</i>	bd.	bd.	2 miesiące faza RCT	bd.	12 vs 11	bd.	bd.	Biocodex, Francja

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTMiT/ punktacja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
2015, <i>Kassai</i> 2008, <i>HAS 2007</i> Włochy)								

Badanie *STICLO* (Francja) testowało hipotezę wyższości „*superiority*” styrypentolu nad placebo w leczeniu chorych z zespołem Dravet i objęło 42 pacjentów: 22 w grupie styrypentolu (STP) oraz 20 w grupie placebo (PBO). Chorych włączano w okresie od października 1996 r. do sierpnia 1998 r., i po włączeniu rozpoczynano obserwacje wyjściowe (1 miesiąc). Następnie chorych oceniano w ramach 2-miesięcznej fazy z podwójnym zaślepieniem (dla której przedstawiono główne wyniki). Po tym okresie chorzy (z obu analizowanych grup) otrzymywali lek bez zaślepienia i byli obserwowani przynajmniej jeszcze przez 1 miesiąc; ostatecznie chorych obserwowano do 36 miesięcy: mediana 25 miesięcy (zakres od 10 dni do 36 miesięcy). Podczas każdej wizyty oceniano częstość występowania napadów padaczkowych na podstawie dzienników prowadzonych przez rodziców lub opiekunów pacjentów, natomiast stosowanie się do zalecanego leczenia (ang. *drug compliance*) oceniano na podstawie liczby zwróconych kapsułek. Dwie próbki krwi były pobierane w celu oceny hematologicznej oraz biochemicznej, oraz w celu oceny minimalnego stężenia w osoczu leków przeciwpadaczkowych: pierwsza w 3. tygodniu od rozpoczęcia badania, druga w 7. tygodniu. W przypadku włoskiego badania *STICLO* wiadomo jedynie, że była to próba z randomizacją, okres z podwójnym zaślepieniem trwał (jak w badaniu prowadzonym we Francji) 2 miesiące, a w badaniu wzięło udział 23 chorych (12 vs 11, STP vs PBO – najnowsze dostępne dane według przeglądu *Kassai 2008*; według doniesienia konferencyjnego *Guerrini 2002* w badaniu uczestniczyło 22 chorych [11 vs 11]). Badanie prowadzono od kwietnia 1999 roku do października 2000 roku. Według dokumentu *HAS 2007* badanie miało identyczny protokół co próba francuska, co sugeruje podobną jakość obu prób.

Głównym punktem końcowym badania *STICLO* (Francja) była ocena odsetka chorych odpowiadających na leczenie. Odpowiedź zdefiniowano jako uzyskanie przynajmniej 50% zmniejszenia częstości napadów padaczkowych (klonicznych lub toniczno-klonicznych) w drugim miesiącu badania, w stosunku do wartości wyjściowej. Chorzy, u których stwierdzono stan padaczkowy (*status epilepticus*) uznawani byli za nieodpowiadających na leczenie. Dodatkowymi punktami końcowymi ocenianymi w badaniu były: liczba napadów padaczkowych (klonicznych lub toniczno-klonicznych) w ciągu drugiego miesiąca okresu z podwójnym zaślepieniem (normalizowana w stosunku do 30 dni przez podzielenie całkowitej liczby napadów przez całkowitą liczbę dni w których wystąpiły i pomnożenie tego wyniku przez 30), oraz procentowa zmiana częstości napadów padaczkowych od wartości wyjściowej. Autorzy podali również liczbę chorych wolnych od napadów padaczki oraz ocenę bezpieczeństwa.

Pacjenci mogli zostać wycofani z badania w przypadku stwierdzenia zwiększenia częstości napadów padaczkowych o > 50% w porównaniu z wartością wyjściową, pojawienia się stanu padaczkowego, pojawienia się ciężkich zdarzeń niepożądanych, z wyjątkiem utraty łaknienia oraz senności lub nadpobudliwości, które skutkowały w pierwszej kolejności redukcją dawki walproinianu lub klobazamu, lub utrzymywanie się wspomnianych zdarzeń niepożądanych przez dłużej niż 2 tygodnie, pomimo zmniejszenia dawek. Pacjenci mogli zostać wykluczeni z badania z powodu poważnego naruszenia współpracy z badaczami (ang. *serious non-compliance*).

Do wykazania wyższości leku nad placebo założono uzyskanie różnicy w odsetku chorych odpowiadających na leczenie pomiędzy tymi grupami na poziomie przynajmniej 25% (największy odsetek obserwowany w badaniach oceniających styrypentol w populacji dzieci). Obliczono, że populacja 40 chorych (rozdzielona równo do grup interwencji i kontrolnej) wystarczy do wykazania założonego efektu, przez porównanie 95% przedziału ufności dla odsetka chorych odpowiadających na leczenie w każdej z analizowanych grup. W badaniu zaznaczono, że analizy wykonywano w populacji ITT, jednak w rzeczywistości zastosowano zmodyfikowaną populację ITT, gdyż z obliczeń usunięto jednego pacjenta (grupa STP) poddanego randomizacji, który nie współpracował (*non-compliance*) z badaczami w ramach przeprowadzanej próby.

Próba *STICLO* była badaniem dobrej jakości i uzyskała 4 punkty (na 5 możliwych) w ocenie skali Jadad. Ocena została obniżona z uwagi na brak opisu sposobu zaślepienia chorych. Badanie opisano jako randomizowane, a randomizację przeprowadzono przy użyciu komputerowo generowanych list randomizacji, do dwóch grup w stosunku 1:1. Szczegóły oceny według punktacji Jadad zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Wynik oceny jakości badania *STICLO* według skali Jadad.

Badanie	Poprawny sposób randomizacji	Opis randomizacji	Zaślepienie	Opis zaślepienia	Informacje o utracie pacjentów z badania
<i>STICLO</i> (Francja)	tak	randomizacja przeprowadzona przy użyciu komputerowo generowanych list randomizacji	tak, podwójne	brak	tak

W badaniach *STICLO* przedstawiono informacje na temat przepływu chorych (w przypadku próby prowadzonej we Włoszech dane pochodzą z publikacji *CADTH 2015*). Ogółem, w badaniu francuskim skryningowi poddano 47 osób, z których wykluczono 5 (nie podano przyczyn wykluczenia dla tych chorych). Randomizacji poddano 42 osoby (22 w grupie STP oraz 20 w grupie placebo), jednak jeden chory z grupy STP nie współpracował z badaczami w ramach protokołu badania (*non-compliance*), więc został wykluczony z dalszej oceny. Ostatecznie populacja, w której wykonywano ocenę liczyła 41

chorych (21 w grupie STP oraz 20 w grupie placebo). W trakcie obserwacji wycofano z badania kolejnych chorych: 1 w grupie STP oraz 4 w grupie placebo. Powodem wykluczenia chorego z grupy interwencji był stan padaczkowy, natomiast w grupie placebo powodami były stan padaczkowy u jednego pacjenta, brak skuteczności u 2 chorych oraz wystąpienie zdarzeń niepożądanych u 1 chorego.

W badaniu *STICLO* prowadzonym we Włoszech skryningowi poddano 24 chorych i na etapie skryningu wykluczono 1 (4,2%) chorego. Randomizacji poddano więc 23 chorych: 12 do grupy styrypentolu oraz 11 do grupy placebo. Ogółem badanie ukończyło 11 (91,7%) chorych w grupie styrypentolu oraz 9 (81,8%) chorych w grupie kontrolnej: w grupie interwencji przyczyną wycofania 1 chorego z badania były zdarzenia niepożądane, natomiast w grupie kontrolnej przyczyną był brak poprawy u 1 pacjenta oraz pogorszenie objawów u kolejnego chorego.

Informacje o przepływie chorych w badaniach *STICLO* zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Przepływ chorych w badaniach *STICLO*.

Etap badania	<i>STICLO (Francja)</i>		<i>STICLO (Włochy)</i> [^]	
	STP	PBO	STP	PBO
Skryning	47		24	
Chorzy wykluczeni na etapie skryningu	5 (10,6%*)		1 (4,2%)*	
Chorzy poddani randomizacji	22	20	12	11
Chorzy, którzy nie mogli zostać poddani ocenie (brak współpracy ze strony pacjenta)	1 (4,5%*)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Chorzy poddani ocenie	21 (95,5%*)	20 (100%)	12 (100%)	11 (100%)
Chorzy wycofani z badania	1 (4,5%*)	4 (20%*)	1 (8%)	2 (18%)
Chorzy, którzy ukończyli badanie	20 (90,9%*)	16 (80%*)	11 (91,7%)	9 (81,8%)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] dane z publikacji *CADTH 2015*.

1.5.2. Charakterystyka włączonej populacji

1.5.2.1. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Populację badania *STICLO* stanowili pacjenci w wieku 3 lat lub więcej, u których zdiagnozowano ciężką miokloniczną padaczkę niemowląt (SMEI, lub zespół Dravet). SMEI została zdefiniowana jako padaczka zdiagnozowana w pierwszym roku życia, z obecnością uogólnionych napadów klonicznych (lub toniczno-klonicznych), przy jednocześnie prawidłowym rozwoju psychomotorycznym oraz prawidłowym wyniku zapisu EEG. Dodatkowo, wymagano by pacjenci uwzględnieni w badaniu mieli napady miokloniczne utrzymujące się po 1. roku życia, nietypowe napady nieświadomości oraz ogólne zmia-

ny w obrazie EEG (skoki zapisu, fale – z ang. *spikes and waves*). Wymagano również opóźnienia w rozwoju umysłowym chorych i przynajmniej 4 ataków padaczki (napady kloniczne lub toniczno-kloniczne) w ciągu miesiąca. Wszyscy chorzy biorący udział w badaniu musieli stosować terapię walproinianem oraz klobazamem. Pacjenci stosujący inne leki (poza progabidem) nie byli uwzględniani w badaniu, podobnie chorzy, których rodzice nie byli w stanie regularnie podawać leków oraz prowadzić codziennie dzienniczka napadów padaczki.

W publikacji *HAS 2007*, w której opisano badania *STICLO*, podano informacje że we włoskiej próbie uwzględniono pacjentów w wieku 3-18 lat, ze zdiagnozowanym zespołem Dravet rozpoczynającym się przed 1. rokiem życia, z przynajmniej 4 klonicznymi lub toniczno-klonicznymi napadami padaczki w miesiącu. W publikacji *CADTH 2015* zaznaczono, że kryteria włączenia i wykluczenia w obu próbach (włoskiej i francuskiej) były takie same.

Poszczególne kryteria włączenia oraz wykluczenia chorych we francuskim badaniu *STICLO* zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 9. Kryteria selekcji chorych w badaniach włączonych do oceny efektywności styrypentolu.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<i>STICLO</i>	<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 3 lat SMEI: padaczka w 1. r.ż. z uogólnionymi napadami klonicznymi (lub toniczno-klonicznymi), prawidłowy rozwój psychomotoryczny, prawidłowy zapis EEG napady miokloniczne po 1. r.ż. nietypowe napady nieświadomości skoki i fale w zapisie EEG opóźnienie umysłowe ≥ 4 uogólnione napady kloniczne (lub toniczno-kloniczne) w miesiącu leczenie walproinianem i klobazamem 	<ul style="list-style-type: none"> przyjmowanie leków innych niż walproinian i klobazam (z wyjątkiem progabidu) pacjenci, których rodzice nie byli zdolni do regularnego podawania leku oraz prowadzenia dziennika napadów padaczkowych

1.5.2.2. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

W tabeli poniżej zebrano charakterystyki wyjściowe chorych uwzględnionych w próbach *STICLO*. Autorzy próby przeprowadzonej we Francji zaznaczyli, że obie grupy ogółem były zbliżone pod względem charakterystyk pacjentów. Szczegółowe informacje odnośnie charakterystyk wyjściowych badania *STICLO* prowadzonego we Włoszech zaczerpnięto z publikacji *CADTH 2015*.

Tabela 10. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniu STICLO.

Charakterystyka wyjściowa	STICLO (Francja)		STICLO (Włochy)**	
	STP (N = 21)	PBO (N = 20)	STP (N = 12)	PBO (N = 11)
Średni wiek (IQR) [lata]	9,4 (3-16,7)	9,3 (3,2-20,7)	9,17 (SD: 3,63) (zakres: 3,72-15,5)	8,72 (SD: 4,43) (zakres: 3,47-18,9)
Liczba pacjentów płci męskiej (%)	6 (28,6%*)	11 (55,0%*)	8 (66,7%)	5 (45,5%)
Średnia masa ciała (IQR) [kg]	32 (14-60)	31 (15-70)	31,9 (16-55) (SD: 11,7)	29,2 (18-49) (SD: 9,04)
Mediana liczby napadów padaczkowych w miesiącu (IQR)	18 (4-73)	19 (4-76)	średnia: 33,6 (SD: 28,2) (zakres: 2,14-86,1)	średnia: 27,4 (SD: 28,6) (zakres: 3,75-101)
Średnia dawka walproinianu (IQR) [mg/kg/dzień]	23,7 (10-46,4)	24 (13,8-50)	28,2 (SD: 7,98)	27,0 (SD: 8,42)
Średnia dawka klobazamu (IQR) [mg/kg/dzień]	0,53 (0,05-1,04)	0,55 (0,14-1,18)	0,58 (SD: 0,21)	0,54 (SD: 0,18)
Pacjenci otrzymujący progabid [^]	5 (23,8%*)	2 (10,0%*)	bd.	bd.

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** dane z publikacji CADTH 2015;

[^] w momencie przeprowadzania analizy progabid był w trakcie procesu wycofywania z rynku, gdyż okazał się nieskuteczny w leczeniu chorych z zespołem Dravet.

Średni wiek chorych uwzględnionych w opisywanym badaniu (STICLO Francja) wynosił około 9 lat, a średnia masa ciała wynosiła około 32 kg. Chorzy charakteryzowali się podobną liczbą napadów padaczkowych w miesiącu, której mediana wyniosła 18-19. Grupy różniły się jednak odsetkiem pacjentów płci męskiej (choć autorzy nie zaznaczyli, by były to znamienne różnice – według własnych obliczeń różnice nie były znamienne) – w przypadku chorych otrzymujących styrypentol wyniósł on 28,6%, natomiast w grupie placebo był wyższy i wyniósł 55%. W przypadku włoskiego badania STICLO średni wiek chorych wyniósł około 9 lat i odpowiadał średniemu wiekowi w badaniu francuskim, również udział pacjentów płci męskiej oraz średnia masa ciała były zbliżone pomiędzy analizowanymi badaniami. W opracowaniu CADTH 2015 podano również informacje o wyjściowej liczbie napadów w miesiącu, jednak w odróżnieniu do francuskiego badania podano średnie, nie mediany, i wyniosły one 33,6 (SD: 28,2) oraz 27,4 (SD: 28,6) odpowiednio w grupie styrypentolu oraz kontrolnej. Porównując zakresy wyjściowej liczby napadów padaczki w miesiącu, były one podobne we francuskim oraz włoskim badaniu STICLO.

Dawkowanie walproinianu oraz klobazamu było niemal identyczne w obu grupach, wynosząc odpowiednio średnio 24 (w obu grupach) oraz 0,53 i 0,55 mg/kg/dzień (styrypentol i kontrola). Podobne wartości odnotowano we włoskim badaniu, gdzie średnie dawki walproinianu wyniosły 28,2 i 27,0

mg/kg/dzień (styrypentol i kontrola), a klobazamu odpowiednio 0,58 i 0,54 mg/kg/dzień. Pięciu chorych (23,8%) otrzymujących styrypentol oraz 2 (10%) chorych otrzymujących placebo otrzymywało dodatkowo progabid, lek który był wcześniej stosowany w leczeniu chorych z zespołem Dravet i okazał się nieskuteczny (w trakcie przebiegu badania rozpoczęto proces wycofywania tego leku z rynku).

1.5.3. Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

Interwencję w analizowanym badaniu stanowiło podawanie styrypentolu w dawce 50 mg/kg/dzień, doustnie w postaci kapsułek podawanych 2-3 razy dziennie, natomiast kontrolę stanowiło podanie placebo w tej samej postaci i takim samym schemacie dawkowania. Dawka styrypentolu mogła zostać zwiększona do 100 mg/kg/dzień oraz dozwolono wprowadzenie zmian w leczeniu towarzyszącym, w przypadku gdy napady padaczki nie ustępowały.

W obu grupach podawano dodatkowo walproinian oraz klobazam, w maksymalnych dawkach wynoszących odpowiednio 30 mg/kg/dzień oraz 0,5 mg/kg/dzień. Dawki te zostały wybrane by zminimalizować możliwość wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych ze skojarzeniem tych leków ze styrypentolem, a tym samym by utrzymać zaślepienie (ograniczając możliwość rozpoznania terapii po charakterystycznych zdarzeniach niepożądanych). Dawka walproinianu mogła być zmniejszona o 10 mg/kg/dzień w przypadku odnotowania utraty łaknienia, natomiast dawka klobazamu mogła zostać zredukowana o 25% w przypadku wystąpienia senności lub nadpobudliwości.

Informacje o interwencji i kontroli w badaniu *STICLO* zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 11. Opis interwencji stosowanej w badaniach włączonych do oceny efektywności porównania styrypentolu z placebo.

Badanie	Interwencja	Kontrola
<i>STICLO</i> (Francja)	<ul style="list-style-type: none"> • styrypentol w dawce 50 mg/kg/dzień w postaci kapsułek, podawany 2-3 razy dziennie (dopuszczano zwiększanie dawki do 100 mg/kg/dzień); średnia dawka w czasie fazy z podwójnym zaślepieniem wynosiła 49,3 (95% CI: 47,4; 51,2) mg/kg/dzień • walproinian w dawce maksymalnej 30 mg/kg/dzień (dopuszczano zmniejszenie dawki o 10 mg/kg/dzień w przypadku utraty łaknienia); średnia dawka w czasie fazy z podwójnym zaślepieniem wyniosła 18,3 (95% CI: 14,6; 22,0) mg/kg/dzień • klobazam w dawce maksymalnej 0,5 mg/kg/dzień (dopuszczano zmniejszenie dawki o 25% w przypadku senności lub nadpobudliwości); średnia dawka w czasie fazy 	<ul style="list-style-type: none"> • placebo w dawce 50 mg/kg/dzień w postaci kapsułek podawane 2-3 razy dziennie • walproinian oraz klobazam podawane jak w ramieniu interwencji

Badanie	Interwencja	Kontrola
	z podwójnym zaślepieniem wyniosła 0,38 (95% CI: 0,33; 0,43) mg/kg/dzień	
STICLO (Włochy)	<ul style="list-style-type: none"> po 7 tygodniach leczenia, średnia dawka styrypentolu wynosiła 50,6 (SD: 4,2; 95% CI: 43,1; 58,3) mg/kg/dzień 	

W okresie leczenia z podwójnym zaślepieniem francuskiego badania *STICLO*, średnia dawka styrypentolu wynosiła 49,3 (95% CI: 47,4; 51,2) mg/kg dziennie. Średnia dawka walproinianu wyniosła z kolei 18,3 (95% CI: 14,6; 22,0) mg/kg/dzień, natomiast średnie dawkowanie klobazamu w tej fazie badania wyniosło 0,38 (95% CI: 0,33; 0,43) mg/kg/dzień. W publikacji *HAS 2007* podano, że we włoskim badaniu *STICLO* protokół badania był identyczny z próbą francuską, więc można założyć podobny schemat dawkowania co w badaniu francuskim. Średnia dawka styrypentolu po 7 tygodniach leczenia wyniosła 50,6 (SD: 4,2) mg/kg/dzień w badaniu włoskim.

1.5.4. Skuteczność kliniczna

W rozdziałach poniżej przedstawiono wyniki oceny skuteczności klinicznej styrypentolu stosowanego w leczeniu chorych z zespołem Dravet. Definicje poszczególnych punktów końcowych podano przy okazji opisu każdego z nich. W przypadku wykonywania obliczeń własnych, zaznaczono to odpowiednim symbolem w tabelach z wynikami. Istotne statystycznie rezultaty wyróżniono pogrubioną czcionką. Tam gdzie było to możliwe, wyniki dla francuskiego badania *STICLO* przedstawiono tak jak w publikacji *Chiron 2000*, tzn. w populacji mITT (21 vs 20 pacjentów), analogiczną populację wybrano dla chorych z badania włoskiego (12 vs 11 pacjentów). W przypadku niektórych punktów końcowych dostępne wyniki dotyczyły populacji *per protocol*: 20 vs 16 chorych w badaniu francuskim oraz 11 vs 9 w badaniu włoskim. Dla każdego punktu końcowego podano liczebność populacji, w której prowadzono obliczenia.

1.5.4.1. Odpowiedź na leczenie

W tabeli poniżej przedstawiono liczbę oraz odsetek chorych uzyskujących odpowiedź na leczenie we francuskim oraz włoskim badaniu *STICLO*. Odpowiedź definiowano jako uzyskanie przynajmniej 50% zmniejszenia częstości napadów padaczkowych (klonicznych lub toniczno-klonicznych) w drugim miesiącu badania, w stosunku do wartości wyjściowej. Chorzy, u których stwierdzono stan padaczkowy (*status epilepticus*) uznawani byli za nieodpowiadających na leczenie.

Tabela 12. Liczba i odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie po dwóch miesiącach fazy z zaślepieniem; badania STICLO (Francja oraz Włochy).

Badanie	Interwencja		Kontrola		RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%*)	N	n (%*)		
Okres obserwacji: 2 miesiące						
<i>STICLO</i> (Francja)	21	15 (71,4%) ¹	20	1 (5,0%) ¹	14,29 (2,07; 98,36) NNT = 2 (2; 3) p = 0,0069	0,66 (0,45; 0,88) p < 0,0001
<i>STICLO</i> (Włochy) ²	12	8 (66,7%) ^{3,4}	11	1 (9,1%) ^{3,4}	7,33 (1,08; 49,58) NNT = 2 (2; 4) p = 0,0410	0,58 (0,26; 0,89) p = 0,0004

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

¹ w publikacji *Chiron 2000* dla obu grup podano odsetki z 95% przedziałami ufności, odpowiednio: 71% (95% CI: 52,1%; 90,7%) vs 5% (95% CI: 0,0%; 14,6%);

² dane zaczerpnięto z publikacji *Biocodex 2012 i HAS 2007*;

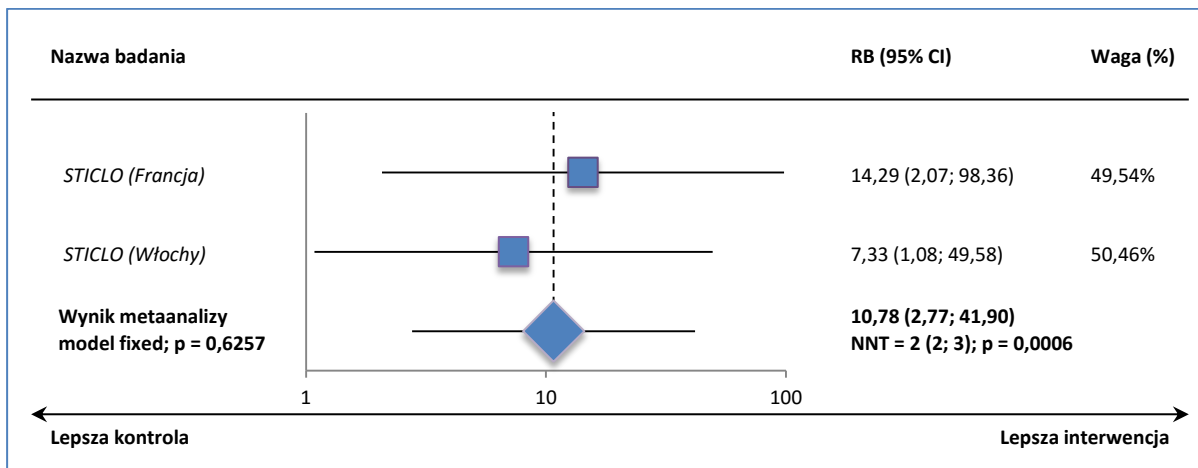
³ w publikacji *Biocodex 2012* dla obu grup podano odsetki z 95% przedziałami ufności, odpowiednio: 67% (95% CI: 35%; 90%) vs 9% (95% CI: 0%; 41%);

⁴ w doniesieniu *Guerrini 2002* dla obu grup podano odsetki z 95% przedziałami ufności, odpowiednio 63,6% (95% CI: 35,2%; 92,0%) dla n = 7, N = 11 vs 9,1% (95% CI: 0%; 26,1%) dla n = 1, N = 11.

Zarówno we francuskim, jak i włoskim wariancie badania *STICLO* stwierdzono znamienne większy odsetek chorych uzyskujących odpowiedź na leczenie w grupie otrzymującej styrypentol, w porównaniu do grupy placebo. Odsetek ten w badaniu przeprowadzonym we Francji wyniósł odpowiednio dla grupy interwencji oraz placebo 71% (95% CI: 52,1%; 90,7%) vs 5% (95% CI: 0%; 14,6%), co było znamienne statystycznie różnicą: RB = 14,29 (95% CI: 2,07; 98,36), NNT = 2 (95% CI: 2; 3), p = 0,0069. Istotność różnicy pomiędzy grupami, oceniona przez autorów publikacji, również była znamienne (p < 0,0001). W przypadku bezwzględnej różnicy prawdopodobieństwa wystąpienia odpowiedzi pomiędzy grupami oszacowanej przez autorów publikacji, 95% przedział ufności wyniósł od 42,2% do 85,7%, a więc wartości te znacząco przekraczały zakładaną różnicę 25% między interwencjami, dlatego zdecydowano o zaprzestaniu włączania kolejnych chorych do badania. Również w badaniu prowadzonym we Włoszech odnotowano znamienne efekt styrypentolu: 66,7% vs 9,1%; RB = 7,33 (95% CI: 1,08; 49,58), NNT = 2 (95% CI: 2; 4), p = 0,0410. Wynik potwierdziła ocena istotności statystycznej podana w publikacji *Biocodex 2012* (p = 0, 009).

Wykorzystując dane z obu analizowanych badań przeprowadzono metaanalizę prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie podczas terapii styrypentolem w porównaniu do terapii placebo. Jej wyniki przedstawiono na wykresie poniżej.

Wykres 2. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie po 2 miesiącach fazy z zaślepieniem; STP vs PBO, badania STICLO (Francja oraz Włochy).



Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie było prawie 11-krotnie większe u chorych otrzymujących styrypentol w porównaniu z chorymi otrzymującymi placebo: RB = 10,78 (95% CI: 2,77; 41,90), co było znamionym statystycznie wynikiem ($p = 0,0006$). Wskaźnik NNT uzyskany dla tego porównania w wyniku metaanalizy wyniósł 2 (95% CI: 2; 3) co oznacza, że należy leczyć 2 chorych styrypentolem zamiast placebo w danym okresie, by uzyskać jeden dodatkowy przypadek odpowiedzi na leczenie. W obliczeniach nie stwierdzono znamiennej heterogeniczności danych, więc posłużono się modelem efektów stałych (z ang. *fixed*).

1.5.4.2. Zmniejszenie liczby napadów w zakresie > 50% do < 100% wartości wyjściowej

Wykorzystując dane z dokumentu francuskiej agencji HAS (HAS 2007), prezentującej szczegółowe dane włoskiego oraz francuskiego badania STICLO, uzyskano informacje o liczbie oraz odsetku chorych uzyskujących zmniejszenie liczby napadów w zakresie > 50 do < 100% po 2 miesiącach obserwacji w ramach fazy z zaślepieniem w porównaniu do wartości wyjściowej. Dane te zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 13. Liczba i odsetek chorych ze zmniejszeniem liczby napadów w zakresie > 50% do < 100% wartości wyjściowej po dwóch miesiącach fazy z zaślepieniem; badania STICLO (Francja oraz Włochy).

Badanie	Interwencja		Kontrola		RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%*)	N	n (%*)		
Okres obserwacji: 2 miesiące						
STICLO (Francja) [^]	21	6 (28,6%)	20	1 (5,0%)	5,71 (0,75; 43,36) $p = 0,0918$	0,24 (0,02; 0,45) $p = 0,0321$
STICLO (Włochy) [^]	12	5 (41,7%)	11	1 (9,1%)	4,58 (0,63; 33,36) $p = 0,1328$	0,33 (0,00; 0,65) $p = 0,0506$

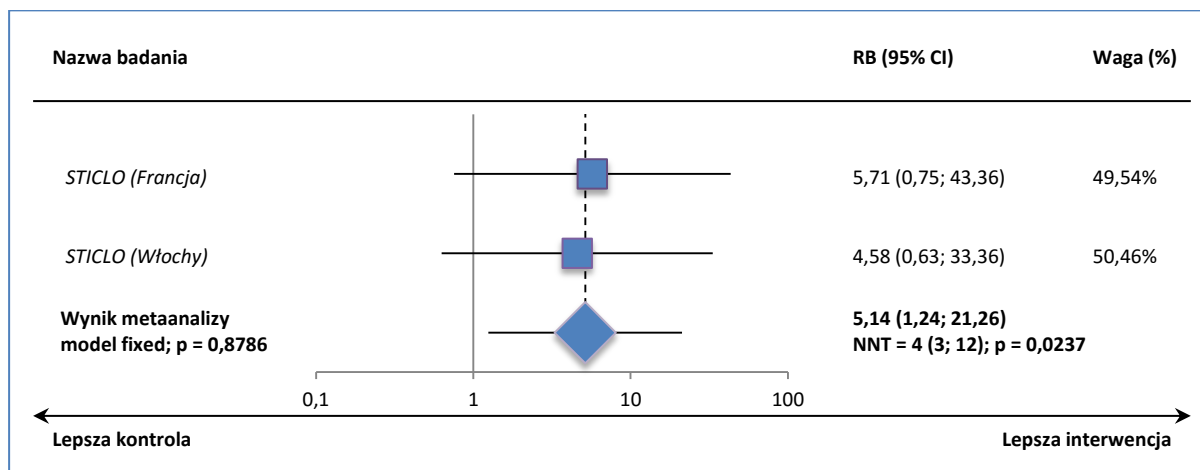
* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] w niniejszym raporcie analizę wykonano w populacji mITT, uwzględnionej przez autorów francuskiego badania *STICLO* w ocenie głównego punktu końcowego; natomiast w dokumencie HAS wykonano analizę dla chorych, którzy ukończyli badanie: N = 20 vs N = 16 (Francja) i N = 11 vs N = 9 (Włochy).

W obu badaniach *STICLO* odnotowano większą liczbę pacjentów uzyskujących analizowane zmniejszenie liczby napadów padaczki w grupie otrzymującej styrypentol w porównaniu do grupy kontrolnej (odpowiednio 28,6% vs 5,0% w badaniu francuskim, oraz 41,7% vs 9,1% w badaniu włoskim), nie wykazano jednak znamienych statystycznie różnic w prawdopodobieństwie uzyskania zmniejszenia liczby napadów w zakresie > 50% do < 100% pomiędzy grupami ($p = 0,0918$ i $p = 0,1328$, odpowiednio badanie francuskie oraz włoskie).

Wykorzystując dane z obu badań *STICLO* przeprowadzono metaanalizę prawdopodobieństwa uzyskania zmniejszenia liczby napadów w zakresie > 50% do < 100%, której wyniki przedstawiono na wykresie poniżej.

Wykres 3. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania zmniejszenia liczby napadów w zakresie > 50% do < 100% po dwóch miesiącach fazy z zaślepieniem; STP vs PBO, badania *STICLO* (Francja oraz Włochy).



Prawdopodobieństwo uzyskania zmniejszenia liczby napadów w opisywanym zakresie było znamienne większe u chorych leczonych styrypentolem, w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo: RB = 5,14 (95% CI: 1,24; 21,26) i wynik był znamieny statystycznie: $p = 0,0237$. Wskaźnik NNT dla tego porównania wyniósł 4 (95% CI: 3; 12), więc lecząc 4 chorych styrypentolem zamiast terapią kontrolną w danym czasie, zyskamy jeden dodatkowy przypadek zmniejszenia napadów padaczki w zakresie > 50% do < 100%. W obliczeniach posłużono się modelem efektów stałych (ang. *fixed*), gdyż nie stwierdzono znamiennej heterogeniczności analizowanych danych ($p = 0,8786$).

1.5.4.3. Zmniejszenie liczby napadów o < 50% wartości wyjściowej

W tabeli poniżej zamieszczono informacje o liczbie oraz odsetku pacjentów z obu analizowanych badań *STICLO*, którzy uzyskali zmniejszenie liczby napadów padaczkowych o < 50% po 2 miesiącach fazy z zaślepieniem w porównaniu do wartości wyjściowej.

Tabela 14. Liczba i odsetek chorych ze zmniejszeniem liczby napadów o < 50% wartości wyjściowej po dwóch miesiącach fazy z zaślepieniem; badania *STICLO* (Francja oraz Włochy).

Badanie	Interwencja		Kontrola		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%*)	N	n (%*)		
Okres obserwacji: 2 miesiące						
<i>STICLO</i> (Francja) [^]	21	3 (14,3%)	20	5 (25,0%)	0,57 (0,16; 2,08) p = 0,3966	-0,11 (-0,35; 0,13) p = 0,3849
<i>STICLO</i> (Włochy) [^]	12	3 (25,0%)	11	7 (63,6%)	0,39 (0,13; 1,15) p = 0,0891	-0,39 (-0,76; -0,01) p = 0,0436

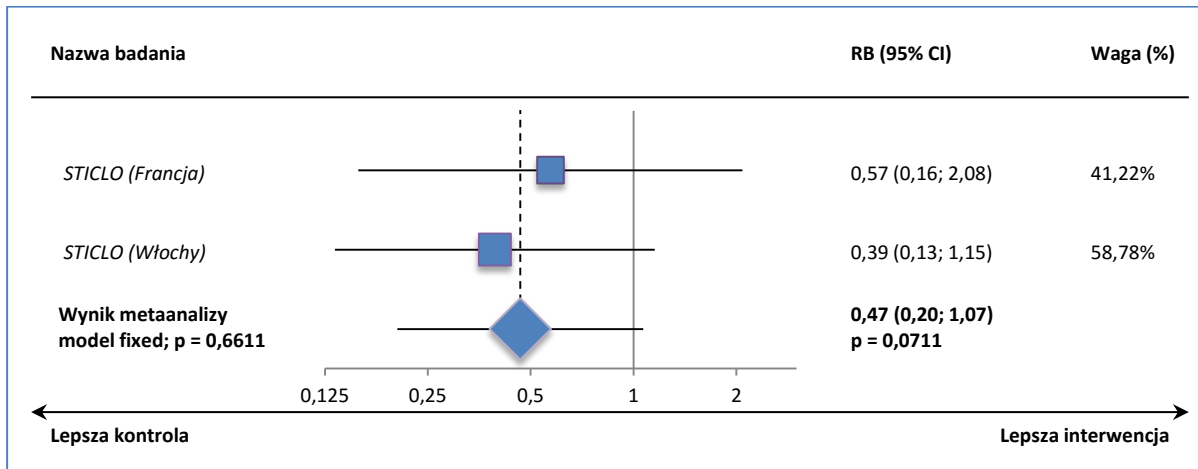
* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] w niniejszym raporcie analizę wykonano w populacji mITT, uwzględnionej przez autorów francuskiego badania *STICLO* w ocenie głównego punktu końcowego; natomiast w dokumencie HAS wykonano analizę dla chorych, którzy ukończyli badanie: N = 20 vs N = 16 (Francja) i N = 11 vs N = 9 (Włochy).

Odsetek pacjentów uzyskujących zmniejszenie liczby napadów o < 50% był liczbowo nieco wyższy u pacjentów z grupy kontrolnej (co wynika z tego, że większość chorych otrzymujących styrypentol uzyskiwała jednak zmniejszenie liczby napadów o > 50%), jednak nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w prawdopodobieństwie uzyskania takiego zmniejszenia w żadnym z analizowanych badań (p = 0,3966 oraz p = 0,0891 odpowiednio w badaniu francuskim oraz włoskim).

Na wykresie poniżej przedstawiono metaanalizę prawdopodobieństwa uzyskania zmniejszenia liczby napadów padaczki < 50% wartości wyjściowej, w której wykorzystano dane z obu badań *STICLO*.

Wykres 4. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania zmniejszenia liczby napadów o < 50% wartości wyjściowej po dwóch miesiącach fazy z zaślepieniem; STP vs PBO, badania STICLO (Francja oraz Włochy).



Prawdopodobieństwo uzyskania zmniejszenia liczby napadów o < 50% po 2 miesiącach fazy z zaślepieniem w porównaniu do wartości wyjściowej nie różniło się znacząco (p = 0,0711) pomiędzy grupą styrypentolu, a grupą kontrolną: RB = 0,47 (95% CI: 0,20; 1,07). Metaanalizę wykonano w oparciu o model efektów stałych (z ang. *fixed*), gdyż nie stwierdzono znaczącej heterogeniczności analizowanych danych (p = 0,6611).

1.5.4.4. Zwiększenie liczby napadów < 50% wartości wyjściowej

Wykorzystując dane z dokumentu HAS 2007, w tabeli poniżej przedstawiono liczbę oraz odsetek chorych ze zwiększeniem liczby napadów o < 50% po 2 miesiącach fazy z zaślepieniem w stosunku do wartości wyjściowej.

Tabela 15. Liczba i odsetek chorych ze zwiększeniem liczby napadów o < 50% wartości wyjściowej po dwóch miesiącach fazy z zaślepieniem; badania STICLO (Francja oraz Włochy).

Badanie	Interwencja		Kontrola		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%*)	N	n (%*)		
Okres obserwacji: 2 miesiące						
STICLO (Francja) [^]	21	2 (9,5%)	20	8 (40,0%)	0,24 (0,06; 0,99) NNH = 4 (2; 18) p = 0,0481	-0,30 (-0,55; -0,06) p = 0,0163
STICLO (Włochy) [^]	12	0 (0,0%)	11	0 (0,0%)	NS	NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] w niniejszym raporcie analizę wykonano w populacji mITT, uwzględnionej przez autorów francuskiego badania STICLO w ocenie głównego punktu końcowego; natomiast w dokumencie HAS wykonano analizę dla chorych, którzy ukończyli badanie: N = 20 vs N = 16 (Francja) i N = 11 vs N = 9 (Włochy);

NS nieistotne statystycznie.

Zwiększenie liczby napadów o < 50% wartości po 2 miesiącach obserwacji odnotowano tylko we francuskim badaniu STICLO – odsetek chorych z takim zwiększeniem był mniejszy w grupie styrypentolu

(9,5%) niż w grupie kontrolnej (40,0%), a ryzyko jego wystąpienia było około 4-krotnie mniejsze dzięki terapii styrypentolem, w porównaniu do kontroli: RR = 0,24 (95% CI: 0,06; 0,99), p = 0,0481. Wskaźnik NNH dla tego porównania wyniósł 4 (95% CI: 2; 18), więc lecząc 4 pacjentów styrypentolem zamiast terapii kontrolnej w danym czasie, unikniemy jednego dodatkowego przypadku zwiększenia liczby napadów o < 50%. W badaniu włoskim nie odnotowano żadnego przypadku analizowanego punktu końcowego.

1.5.4.5. Zwiększenie liczby napadów o > 50% wartości wyjściowej

W poniższej tabeli zamieszczono dane dotyczące chorych, u których po 2 miesiącach fazy z zaślepieniem odnotowano zwiększenie liczby napadów padaczki o > 50% wartości wyjściowej. W przypadku włoskiego wariantu badania *STICLO* dane pozyskano z publikacji *HAS 2007*.

Tabela 16. Liczba i odsetek chorych ze zwiększeniem liczby napadów o > 50% wartości wyjściowej po dwóch miesiącach fazy z randomizacją; STP vs PBO, badania *STICLO* (Francja oraz Włochy).

Badanie	Interwencja		Kontrola		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%*)	N	n (%*)		
Okres obserwacji: 2 miesiące						
<i>STICLO</i> (Francja) [^]	21	0 (0,0%)	20	2 (10,0%)	0,19 (0,01; 3,75) p = 0,2756	-0,10 (-0,25; 0,05) p = 0,1968
<i>STICLO</i> (Włochy) [^]	12	0 (0,0%)	11	1 (9,1%)	0,31 (0,01; 6,85) p = 0,4566	-0,09 (-0,31; 0,12) p = 0,4058

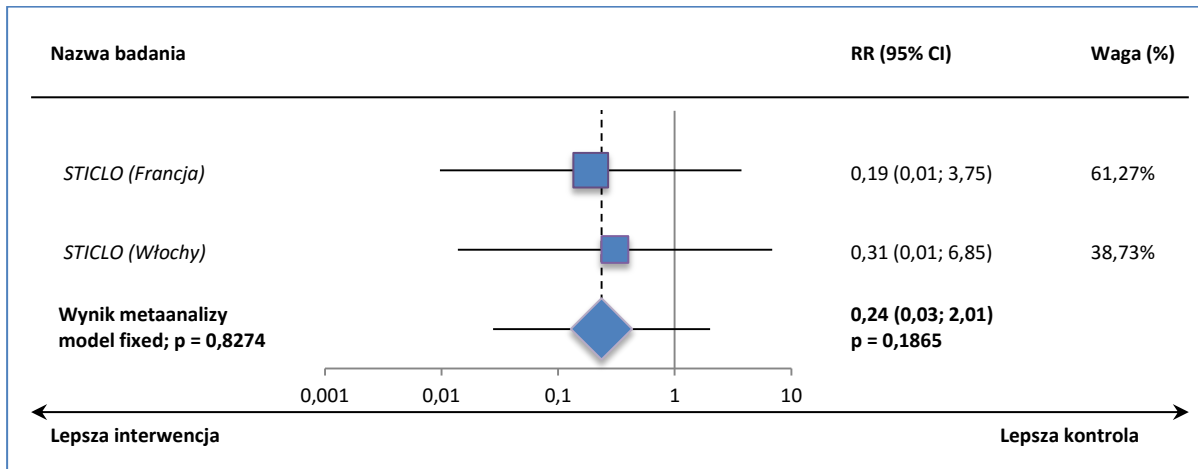
* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] w niniejszym raporcie analizę wykonano w populacji mITT, uwzględnionej przez autorów francuskiego badania *STICLO* w ocenie głównego punktu końcowego; natomiast w dokumencie *HAS* wykonano analizę dla chorych, którzy ukończyli badanie: N = 20 vs N = 16 (Francja) i N = 11 vs N = 9 (Włochy).

W żadnym z badań *STICLO* nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w odsetku chorych, u których po drugim miesiącu fazy z zaślepieniem nastąpiło zwiększenie liczby napadów padaczki o > 50% wartości wyjściowej – w grupach styrypentolu nie odnotowano żadnego przypadku wystąpienia tego punktu końcowego, podczas gdy w grupach kontrolnych wystąpił on u 2 (10%) i 1 (9,1%) chorych, odpowiednio we francuskim i włoskim wariantach badania.

Na poniższym wykresie zamieszczono wynik metaanalizy ryzyka zwiększenia liczby napadów padaczki o > 50% w badaniach *STICLO*, który wskazywał na brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy styrypentolem a placebo (oba dodane do terapii walproinianem i klobazamem) w ocenie tego punktu końcowego, RR = 0,24 (95% CI: 0,03; 2,01), p = 0,1865. W metaanalizie zastosowano model efektów stałych, z uwagi na brak znamiennej heterogeniczności danych, p = 0,8274.

Wykres 5. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zwiększenia liczby napadów padaczki o > 50% wartości wyjściowej po dwóch miesiącach fazy z zaślepieniem; STP vs PBO, badania STICLO (Francja oraz Włochy).



1.5.4.6. Odsetek chorych wolnych od napadów padaczki

Liczbę oraz odsetek chorych, którzy pozostawali wolni od ataków padaczki podczas 2 miesięcy fazy z podwójnym zaślepieniem zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 17. Liczba i odsetek chorych wolnych od napadów padaczki w trakcie dwóch miesięcy fazy z randomizacją; badania STICLO (Francja oraz Włochy).

Badanie	Interwencja		Kontrola		RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%*)	N	n (%*)		
Okres obserwacji: 2 miesiące						
STICLO (Francja)	21	9 (42,9%) ¹	20	0 (0,0%) ¹	18,14 (1,12; 292,41) NNT = 3 (2; 5) p = 0,0411	0,43 (0,21; 0,65) p = 0,0001
STICLO (Włochy) ²	12	3 (25,0%)	11	0 (0,0%)	6,46 (0,37; 112,54) p = 0,2006	0,25 (-0,02; 0,52) p = 0,0658

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

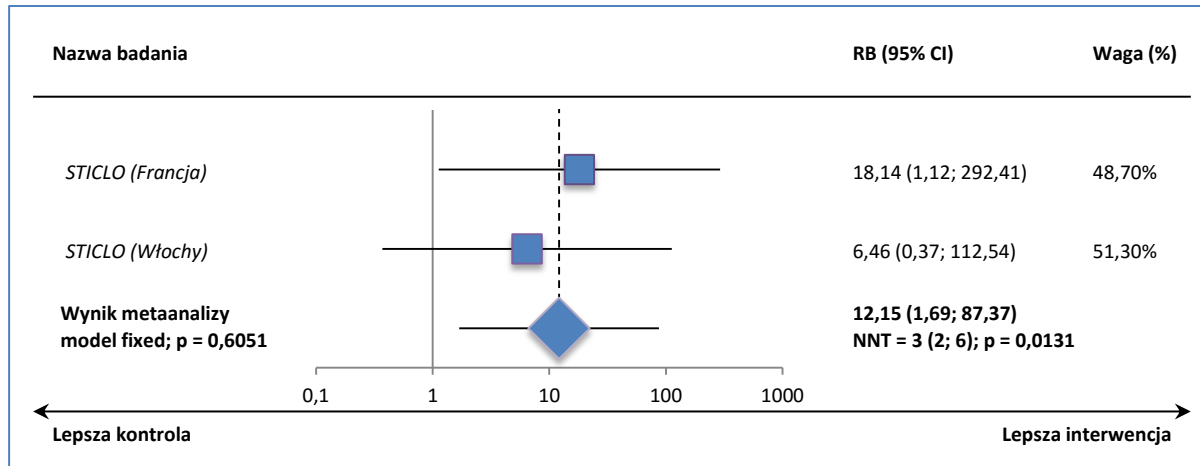
¹ w publikacji *Chiron 2000* dla obu grup podano odsetki z 95% przedziałami ufności, odpowiednio: 43% (95% CI: 21,9%; 65,9%) vs 0% (95% CI: 0%; 13,9%); różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie, p = 0,0013;

² dane z publikacji *Biocodex 2012 i HAS 2007*.

We francuskim wariantcie badania *STICLO* nie odnotowano napadów padaczki u 9 (42,9%) chorych otrzymujących styrypentol, podczas gdy w grupie placebo u wszystkich chorych wystąpił przynajmniej jeden napad choroby – obserwowane różnice pomiędzy grupami były znamienne statystycznie, p = 0,0411 (p = 0,0013, według autorów publikacji *Chiron 2000*). W badaniu włoskim nie stwierdzono znamienych różnic pomiędzy grupami: 3 (25,0%) vs 0 (0%), p = 0,2006 (ocena istotności wykonana na podstawie obliczeń RB przez autorów niniejszej analizy; w publikacji *Biocodex 2012* różnica również nie była znamienna statystycznie, p = 0,218 przy założeniu N = 11 i N = 9 odpowiednio w grupie interwencji oraz kontrolnej).

Wykorzystując dane z obu badań *STICLO*, przeprowadzono metaanalizę prawdopodobieństwa uzyskania ustąpienia ataków padaczki w obu analizowanych grupach – jej wyniki przedstawiono na wykresie poniżej.

Wykres 6. Metaanaliza prawdopodobieństwa ustąpienia napadów padaczki w trakcie dwóch miesięcy fazy z zaślepieniem; STP vs PBO, badania *STICLO* (Francja oraz Włochy).



Ustąpienie napadów padaczkowych podczas terapii obserwowano znamienne (p = 0,0131) częściej u chorych otrzymujących styrypentol niż u chorych otrzymujących placebo: RB = 12,15 (95% CI: 1,69; 87,37). Wskaźnik NNT dla tego porównania wyniósł 3 (95% CI: 2; 6), więc lecząc 3 pacjentów styrypentolem zamiast placebo w danym czasie, zyskujemy dodatkowy przypadek całkowitego ustąpienia napadów padaczki. W obliczeniach przyjęto model efektów stałych (ang. *fixed*), gdyż nie stwierdzono znamiennej heterogeniczności wśród analizowanych danych (p = 0,6051).

1.5.4.7. Liczba napadów padaczkowych

W publikacji *Chiron 2000*, opisującej francuskie badanie *STICLO*, przedstawiono dane dotyczące mediany liczby napadów padaczki w trakcie okresu z zaślepieniem (Tabela 18). Dodatkowo w publikacji *HAS 2007* odnaleziono dane w postaci średniej liczby napadów choroby występujących w fazie wstępnej obu badań *STICLO* (francuskim i włoskim), a także w 1. i 2. miesiącu fazy z zaślepieniem. Szczegóły na ten temat zawiera Tabela 19.

Tabela 18. Mediana liczby napadów padaczkowych po dwóch miesiącach fazy z zaślepieniem; badanie *STICLO* (Francja).

Badanie	Interwencja		Kontrola		Ocena istotności statystycznej
	N	mediana (zakres)	N	mediana (zakres)	
<i>STICLO</i> (Francja)	21	5 (0-27)	20	14 (2-23)	p = 0,0063

We francuskim badaniu *STICLO* mediana liczby napadów padaczki była istotnie statystycznie większa w grupie styrypentolu w porównaniu do grupy kontrolnej, odpowiednio 5 i 14, $p = 0,0063$.

Nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy grupami w średniej liczbie napadów padaczki w trakcie 30 dni fazy wstępnej w przypadku obu badań *STICLO*, $p > 0,05$ dla obu porównań. Natomiast w trakcie fazy z zaślepieniem w większości porównań różnice pomiędzy grupami były istotne statystycznie, na korzyść styrypentolu. Efekt dodania tego leku do dotychczasowej terapii klobazamem i walproinianem w porównaniu do takiej samej terapii bez styrypentolu nie wykazano jedynie w porównaniu średniej liczby napadów padaczki w trakcie drugiego miesiąca obserwacji w włoskiej próbie *STICLO*, $p = 0,1474$. Powyższe wnioskowanie potwierdziła analiza istotności statystycznej w publikacji *HAS 2014*.

Tabela 19. Średnia liczba napadów padaczkowych w trakcie poszczególnych etapów badań *STICLO*.

Badanie	Interwencja		Kontrola		MD (95% CI)*
	N	średnia (SD)	N	średnia (SD)	
Okres wyjściowy (obliczenia dla 30 dni)					
<i>STICLO (Francja)</i>	21	17,9 (17,3)	20	18,5 (17,0)	-0,60 (-11,10; 9,90) $p = 0,9109^{\S}$
<i>STICLO (Włochy)</i>	12	33,6 (28,2)	11	27,4 (28,6)	6,20 (-17,03; 29,43) $p = 0,6009^{\S}$
Pierwszy miesiąc fazy z zaślepieniem					
<i>STICLO (Francja)</i>	21	2,72 (4,06)	20	23,82 (36,55)	-21,10 (-36,82; -5,38) $p = 0,0085^{\wedge}$
<i>STICLO (Włochy)</i>	12	4,7 (7,3)	11	29,0 (35,6)	-24,30 (-44,86; -3,74) $p = 0,0205^{\wedge}$
Drugi miesiąc fazy z zaślepieniem					
<i>STICLO (Francja)</i>	20	5,15 (7,73)	16	13,80 (7,33)	-8,65 (-13,62; -3,68) $p = 0,0006^{\wedge}$
<i>STICLO (Włochy)</i>	11	9,8 (10,0)	9	16,7 (11,3)	-6,90 (-16,24; 2,44) $p = 0,1474^{\S}$

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

§ brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami potwierdzono w publikacji *HAS 2007*;

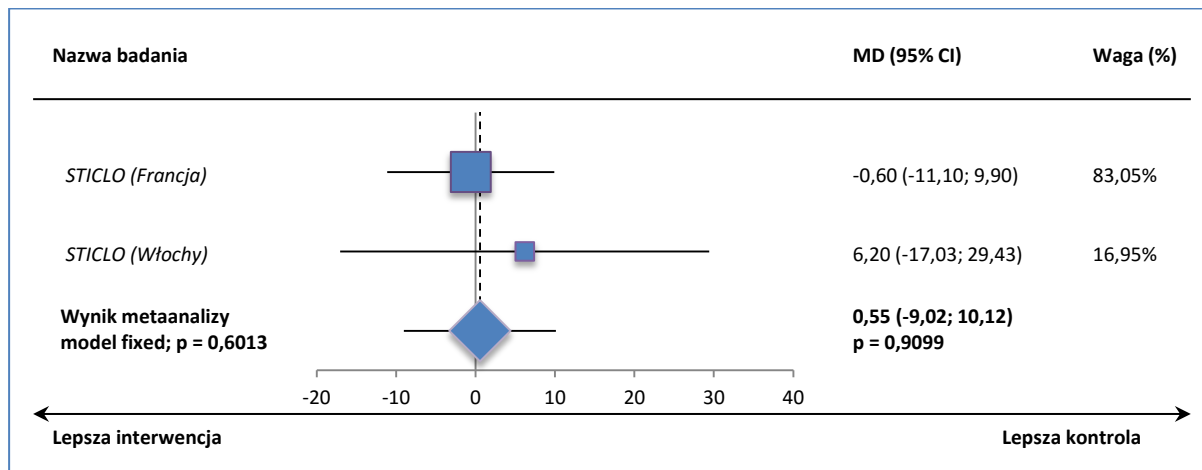
^ różnica pomiędzy grupami istotna statystycznie ($p \leq 0,002$) również w analizie przedstawionej w publikacji *HAS 2014*.

Dane przedstawione w publikacji *HAS 2007* umożliwiły przeprowadzenie metaanalizy średniej liczby napadów padaczki w trakcie poszczególnych etapów badań *STICLO*. Obliczenia przeprowadzone dla 30 dni fazy wstępnej potwierdziły brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w ocenie powyższego punktu końcowego, WMD = 0,55 (95% CI: -9,02; 10,12), $p = 0,9099$, natomiast w przypadku zarówno pierwszego, jak i drugiego miesiąca fazy z randomizacją, wskazywały na istotnie mniejszą średnią liczbę napadów w wyniku stosowania styrypentolu w porównaniu do placebo, od-

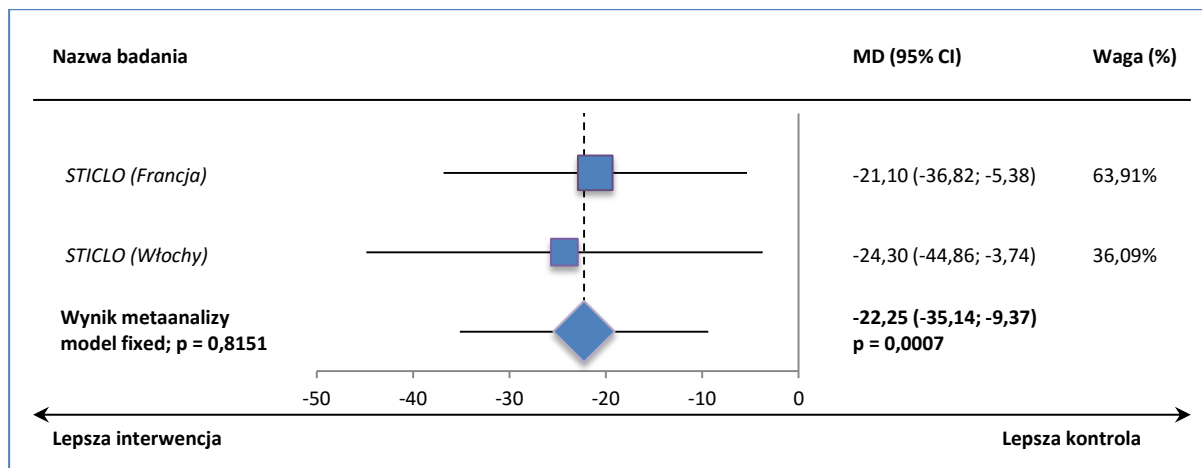
powiednio WMD = -22,25 (95% CI: -35,14; -9,37), $p = 0,0007$ i WMD = -8,28 (95% CI: -12,65; -3,90), $p = 0,0002$.

Z uwagi na brak znamiennej heterogeniczności wyjściowych danych, we wszystkich metaanalizach posłużono się modelem efektów stałych. Wyniki przeprowadzonych obliczeń zamieszczono kolejno na poniższych wykresach.

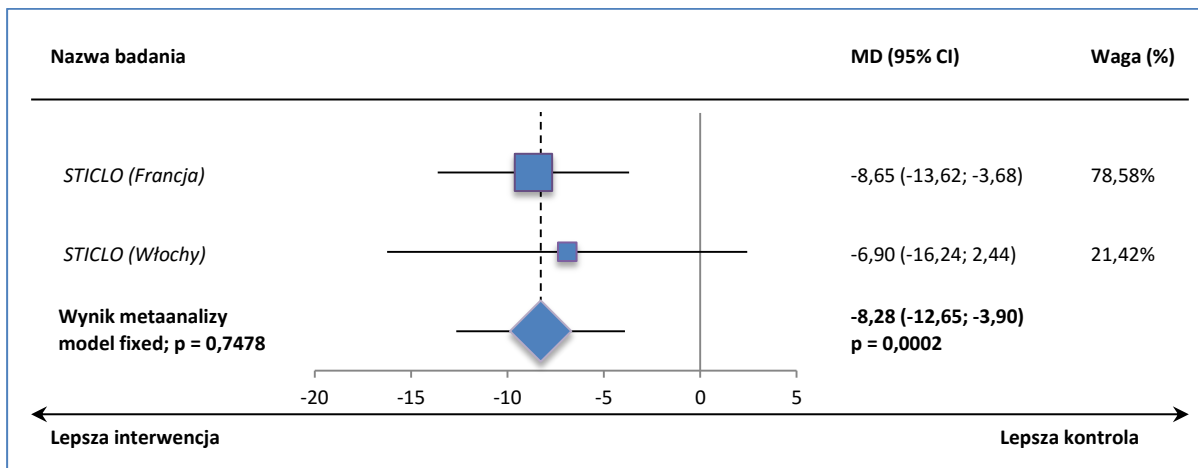
Wykres 7. Metaanaliza średniej liczby napadów padaczki w trakcie okresu wyjściowego (30 dni); STP vs PBO, badania STICLO (Francja oraz Włochy).



Wykres 8. Metaanaliza średniej liczby napadów padaczki w trakcie pierwszego miesiąca fazy z zaślepieniem; STP vs PBO, badanie STICLO (Francja oraz Włochy).



Wykres 9. Metaanaliza średniej liczby napadów padaczki w trakcie drugiego miesiąca fazy z zaślepieniem; STP vs PBO, badanie STICLO (Francja oraz Włochy).



1.5.4.8. Zmiana częstości napadów padaczkowych

Dane dotyczące średniej procentowej zmiany częstości napadów padaczkowych po pierwszym i drugim miesiącu fazy z zaślepieniem od wartości wyjściowej zestawiono w tabeli poniżej. Informacje na ten temat zaczerpnięto z publikacji HAS 2007.

Tabela 20. Zmiana częstości występowania napadów padaczkowych; badania STICLO (Francja oraz Włochy).

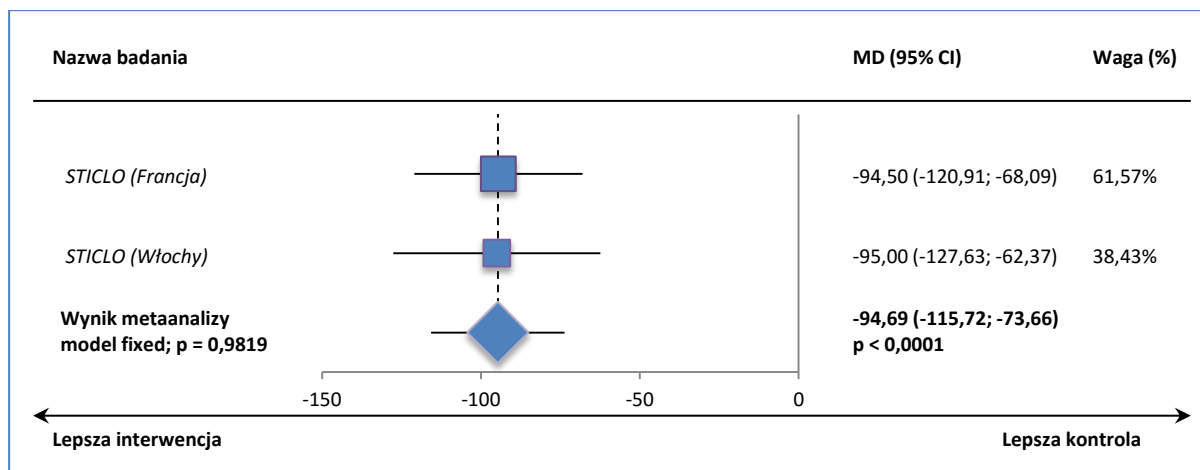
Badanie	Interwencja		Kontrola		MD (95% CI)*
	N	średnia (SD)	N	średnia (SD)	
Okres obserwacji: 1. miesiąc					
STICLO (Francja)	21	-83,2% (28,0%)	20	11,3% (54,7%)	-94,50 (-120,91; -68,09) p < 0,0001
STICLO (Włochy)	12	-89,5% (15,7%)	11	5,5% (55,4%)	-95,00 (-127,63; -62,37) p < 0,0001
Okres obserwacji: 2. miesiąc					
STICLO (Francja)	20	-68,6% (41,9%)	16	7,37% (37,64%)	-75,97 (-102,32; -49,62) p < 0,0001
STICLO (Włochy)	11	-74,3% (26,3%)	9	-12,7% (61,9%)	-61,60 (-101,85; -21,35) p = 0,0027

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W obu badaniach STICLO po pierwszym miesiącu fazy z zaślepieniem w grupach styrypentolu odnotowano zmniejszenie częstości występowania napadów padaczki, średnio o 83,2% we francuskim i o 89,5% w włoskim wariancie badania, podczas gdy w grupach kontrolnych – zwiększenie, odpowiednio o 11,3% i 5,5%. Różnica średnich procentowych zmian pomiędzy grupami była istotna statystycznie, $p < 0,0001$ dla obu porównań. Efekt terapii dodanej styrypentolem utrzymywał się w drugim miesiącu fazy z podwójnym zaślepieniem, odpowiednio $p < 0,0001$ i $p = 0,0027$.

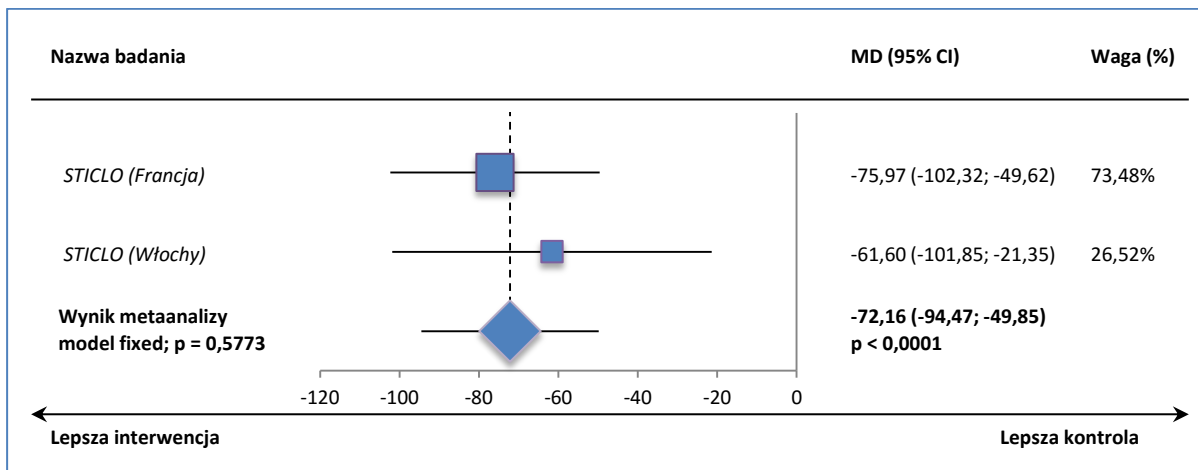
W wyniku metaanalizy danych dotyczących pierwszego miesiąca fazy z zaślepieniem wykazano, że leczenie z udziałem styrypentolu wiąże się ze znamienne większą procentową redukcją częstości występowania napadów padaczki, w porównaniu do kontrolnego schematu leczenia, WMD = -94,69 (95% CI: -115,72; -73,66) p.p., $p < 0,0001$. Z powodu nieistotnie statystycznie heterogeniczności danych, obliczenia wykonano modelem efektów stałych, $p = 0,9819$. Wyniki obliczeń zawiera Wykres 10.

Wykres 10. Metaanaliza różnicy zmiany procentowej częstości napadów padaczki po pierwszym miesiącu fazy z zaślepieniem; STP vs PBO, badania STICLO (Francja oraz Włochy).



Również dla drugiego miesiąca fazy z zaślepieniem uzyskana w wyniku metaanalizy danych z obu badań STICLO była istotna statystycznie, $p < 0,0001$ i wskazywała na znamienne większe średnie procentowe zmniejszenie częstości występowania napadów padaczki w grupach styrypentolu niż w grupach kontrolnych, WMD = -72,16 (95% CI: -94,47; -49,85) p.p., $p < 0,0001$. Ponieważ wśród analizowanych danych nie stwierdzono znamiennej heterogeniczności ($p = 0,5773$), w obliczeniach wykorzystano model efektów stałych (ang. *fixed*).

Wykres 11. Metaanaliza różnicy średnich procentowych zmian częstości napadów padaczki w drugim miesiącu fazy z zaślepieniem; STP vs PBO, badania STICLO (Francja oraz Włochy).



1.5.4.9. Ocena terapii styrypentolem w otwartej fazie francuskiego badania STICLO

Po zakończeniu fazy z podwójnym zaślepieniem we francuskim badaniu STICLO (Chiron 2000), 40 pacjentów otrzymało styrypentol bez zaślepienia, spośród których 3 (7,5%) utracono z obserwacji – w przypadku pozostałych chorych ($n = 37$), mediana okresu obserwacji wyniosła 25 miesięcy (zakres od 10 dni do 36 miesięcy). Wśród 37 ocenianych pacjentów, 21 (56,8%) odpowiadało na leczenie, przy czym 8/21 (38,1%) było wolnych od napadów padaczki, u 5/21 (23,8%) napady były krótkie i sporadyczne (drgawki gorączkowe). U kolejnych 9 (24,3%) pacjentów podawano styrypentol, gdyż ich jakość życia uległa poprawie dzięki skróceniu czasu trwania napadów.

Spółród 9 chorych z grupy styrypentolu wolnych od napadów padaczki w fazie z zaślepieniem, 5 (55,6%) pozostało bez napadów, u 3 (33,3%) występowały rzadkie drgawki gorączkowe, natomiast u 1 (11,1%) nastąpił nawrót objawów choroby w otwartej fazie badania. Wśród chorych, którzy przeszli z grupy placebo na styrypentol, 3 było wolnych od napadów padaczki, natomiast dwóch miało tylko drgawki gorączkowe.

Najważniejsze wyniki fazy bez zaślepienia zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 21. Wyniki oceny skuteczności w fazie bez zaślepienia; badanie STICLO (Francja).

Punkt końcowy	STP
Odpowiedź na leczenie	21/37 (56,8%*)
Chorzy wolni od napadów padaczki	8/37 (21,6%*)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

1.5.5. Bezpieczeństwo

Informacje o bezpieczeństwie stosowania styrypentolu w porównaniu do placebo uzyskano z francuskiego badania *STICLO* (publikacja *Chiron 2000*), natomiast dane z włoskiej wersji tego badania zaczerpnięto z dokumentu *Biocodex 2012*. Dane te zebrano w rozdziałach poniżej.

1.5.5.1. Zdarzenia niepożądane ogółem

Dane dotyczące ogólnej częstości występowania zdarzeń niepożądanych w badaniach *STICLO* zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 22. Liczba i odsetek chorych ze zdarzeniami niepożądanymi ogółem; STP vs PBO, badania *STICLO* (Francja oraz Włochy).

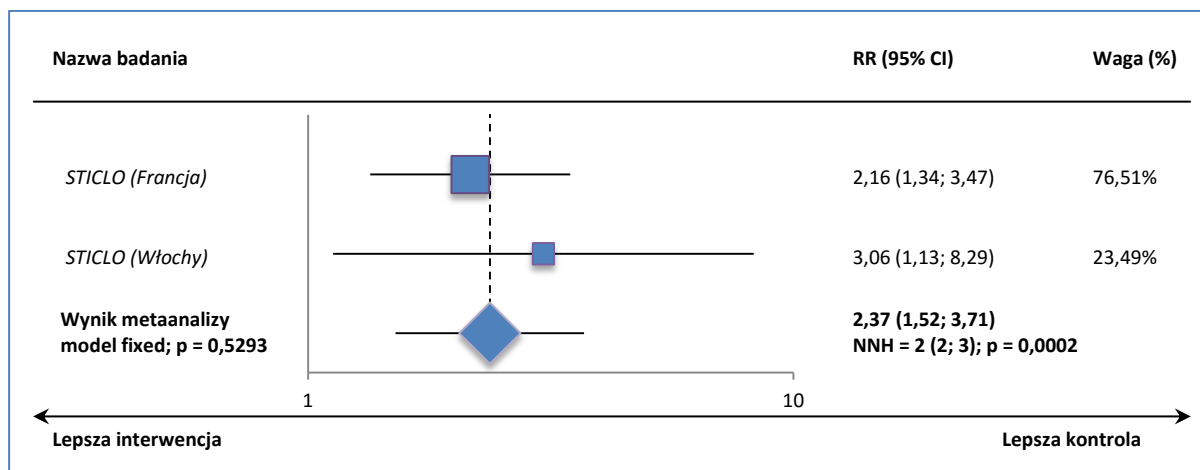
Badanie	Interwencja		Kontrola		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%*)	N	n (%*)		
<i>STICLO</i> (Francja)	21	21 (100,0%)	20	9 (45,0%)	2,16 (1,34; 3,47) NNH = 2 (2; 4) p = 0,0015	0,55 (0,33; 0,77) p < 0,0001
<i>STICLO</i> (Włochy)	12	10 (83,3%)	11	3 (27,3%)	3,06 (1,13; 8,29) NNH = 2 (2; 5) p = 0,0282	0,56 (0,22; 0,90) p = 0,0011

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych była znamienne większa w przypadku chorych otrzymujących styrypentol w obu obserwowanych badaniach – 100% vs 45% w próbie francuskiej oraz 83,3% vs 27,3% w próbie włoskiej (styrypentol vs placebo).

Na wykresie poniżej przedstawiono wynik metaanalizy ryzyka wystąpienia jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego w grupie styrypentolu, w porównaniu do grupy placebo.

Wykres 12. Metaanaliza ryzyka wystąpienia jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego, STP vs PBO, badania *STICLO* (Francja oraz Włochy).



Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych było ponad dwukrotnie większe w grupie styrypentolu w porównaniu do grupy placebo – RR = 2,37 (95% CI: 1,52; 3,71) i wynik ten był znamieny statystycznie ($p = 0,0002$). Wskaźnik NNH dla tego porównania wyniósł 2 (95% CI: 2; 3), więc lecząc 2 chorych styrypentolem zamiast placebo w danym czasie, ryzykujemy wystąpienie jednego przypadku zdarzenia niepożądanego więcej. Ponieważ w przeprowadzonych obliczeniach nie stwierdzono znamiennej heterogeniczności danych ($p = 0,5293$), w metaanalizie wykorzystano model efektów stałych (ang. *fixed*).

1.5.5.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane

W dokumencie *CADTH 2015* przedstawiono dane dotyczące częstości występowania ciężkich (ang. *serious*) zdarzeń niepożądanych w badaniach *STICLO*. Dane te zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 23. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane; STP vs PBO, badania *STICLO* (Francja oraz Włochy).

Badanie	Interwencja		Kontrola		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%*)	N	n (%*)		
<i>STICLO</i> (Francja)	21	6 [^] (28,6%)	20	3 [§] (15,0%)	1,90 (0,55; 6,60) $p = 0,3097$	0,14 (-0,11; 0,38) $p = 0,2847$
<i>STICLO</i> (Włochy)	12	0 (0,0%)	11	0 (0,0%)	NS	NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] w tym stan padaczkowy, poważna (*severe*) senność/hipotonia, utrata masy ciała, rozległa pokrzywka (*giant urticaria*), agresywność, ból brzucha;

[§] poważna (*severe*) senność, stany padaczkowy napadów nieświadomości (*absence status epilepticus*), nawracające napady padaczki;

NS nieistotne statystycznie.

We francuskim badaniu *STICLO* ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u zbliżonego odsetka chorych w grupie styrypentolu i kontrolnej, odpowiednio 28,6% vs 15,0%, $p = 0,3097$. Natomiast w badaniu włoskim nie odnotowano żadnego przypadku ciężkich zdarzeń niepożądanych.

1.5.5.3. Zakończenie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych

W tabeli poniżej przedstawiono liczbę oraz odsetek chorych, którzy zakończyli leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych w badaniach *STICLO*.

Tabela 24. Liczba i odsetek chorych, którzy zakończyli leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych; STP vs PBO, badania *STICLO* (Francja oraz Włochy).

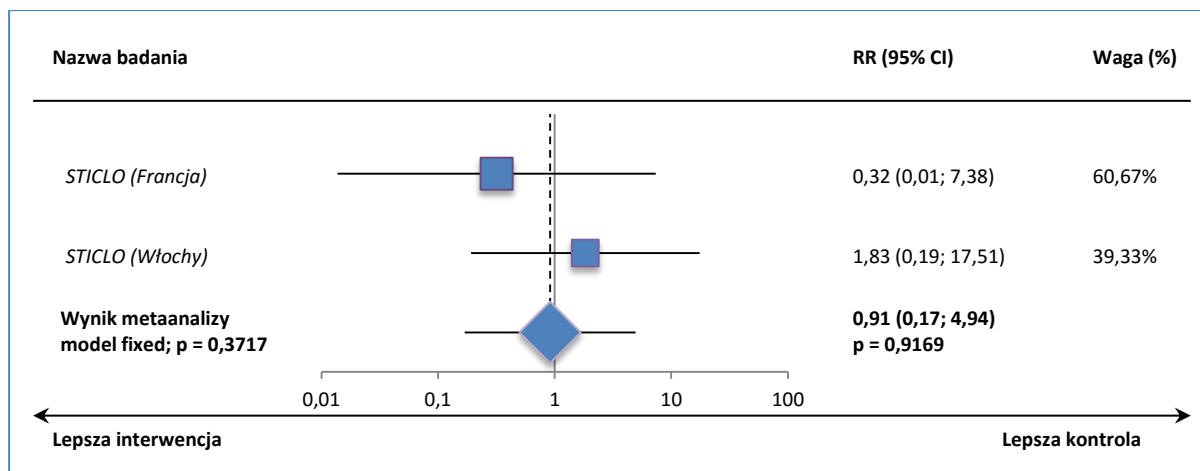
Badanie	Interwencja		Kontrola		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
<i>STICLO</i> (Francja)	21	0 (0,0%)	20	1 (5,0%)	0,32 (0,01; 7,38) $p = 0,4753$	-0,05 (-0,18; 0,08) $p = 0,4387$
<i>STICLO</i> (Włochy)	12	2 (16,7%)	11	1 (9,1%)	1,83 (0,19; 17,51) $p = 0,5986$	0,08 (-0,20; 0,35) $p = 0,5835$

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W analizowanych badaniach niewielki odsetek pacjentów zakończył leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych – w próbie francuskiej był to 1 (5,0%) w grupie kontrolnej (w grupie styrypentolu nie odnotowano żadnego przypadku zakończenia leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych), natomiast w próbie włoskiej – 2 (16,7%) przypadki w grupie styrypentolu oraz 1 (9,1%) przypadek w grupie kontrolnej. W żadnym z badań nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic w ryzyku przedwczesnego zakończenia leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych pomiędzy analizowanymi grupami, $p = 0,4753$ oraz $p = 0,5986$ odpowiednio w badaniu francuskim oraz włoskim.

Wykorzystując dane z obu badań, przeprowadzono metaanalizę ryzyka zakończenia leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych podczas terapii styrypentolem, w porównaniu do terapii kontrolnej. Wyniki obliczeń zestawiono na wykresie poniżej.

Wykres 13. Metaanaliza ryzyka zakończenia leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, STP vs PBO, badania STICLO (Francja oraz Włochy).



Ryzyko zakończenia leczenia z powodu pojawienia się zdarzeń niepożądanych wśród chorych leczonych styrypentolem było podobne do tego obserwowanego u chorych otrzymujących leczenie kontrolne: RR = 0,91 (95% CI: 0,17; 4,94), wynik nie był znamieny statystycznie ($p = 0,9169$). Ponieważ w obliczeniach nie stwierdzono znamiennej statystycznie heterogeniczności ($p = 0,3717$), metaanalizę przeprowadzono w oparciu o model efektów stałych (ang. *fixed*).

1.5.5.4. Astenia

Informacje odnośnie liczby oraz odsetka chorych uczestniczących w badaniach STICLO, u których stwierdzono astenię, zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 25. Liczba i odsetek chorych z astenią; STP vs PBO, badania STICLO (Francja oraz Włochy).

Badanie	Interwencja		Kontrola		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%*)	N	n (%*)		
STICLO (Francja)	21	2 (9,5%)	20	0 (0,0%)	4,77 (0,24; 93,67) p = 0,3035	0,10 (-0,05; 0,24) p = 0,2065
STICLO (Włochy)	12	0 (0,0%)	11	0 (0,0%)	NS	NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
 NS nieistotne statystycznie.

Ryzyko pojawienia się astenii nie różniło się znamienne pomiędzy analizowanymi grupami badania STICLO prowadzonego we Francji: RR = 4,77 (95% CI: 0,24; 93,67), p = 0,3035. W próbie prowadzonej we Włoszech nie odnotowano tego zdarzenia niepożądanego w żadnej z grup.

1.5.5.5. Senność

Informacje o pacjentach, którzy doświadczyli zdarzenia niepożądanego w postaci senności podczas badań STICLO, zebrano w tabeli poniżej.

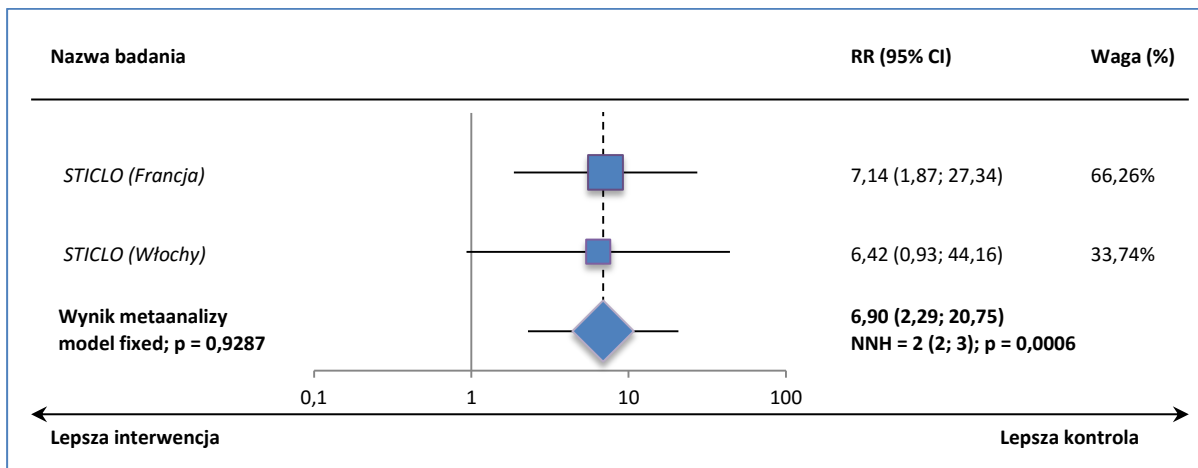
Tabela 26. Liczba i odsetek chorych z sennością; STP vs PBO, badania STICLO (Francja oraz Włochy).

Badanie	Interwencja		Kontrola		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%*)	N	n (%*)		
STICLO (Francja)	21	15 (71,4%)	20	2 (10,0%)	7,14 (1,87; 27,34) NNH = 2 (2; 3) p = 0,0041	0,61 (0,38; 0,85) p < 0,0001
STICLO (Włochy)	12	7 (58,3%)	11	1 (9,1%)	6,42 (0,93; 44,16) p = 0,0589	0,49 (0,17; 0,82) p = 0,0031

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W obu badaniach senność występowała częściej u chorych leczonych styrypentolem niż u chorych otrzymujących placebo: 71,4% vs 10% w badaniu francuskim oraz 58,3% vs 9,1% w badaniu włoskim, jednak wynik obliczeń ryzyka względnego wystąpienia senności był istotny jedynie dla porównania we francuskim badaniu STICLO (p = 0,0041).

Wykres 14. Metaanaliza ryzyka wystąpienia senności, STP vs PBO, badania STICLO (Francja oraz Włochy).



U chorych otrzymujących styrypentol ryzyko pojawienia się senności było prawie 7-krotnie większe niż u chorych otrzymujących placebo, RR = 6,90 (95% CI: 2,29; 20,75), co było znamienym statystycznie wynikiem (p = 0,0006). Wskaźnik NNH dla tego porównania wyniósł 2 (95% CI: 2; 3), więc lecząc w danym czasie 2 chorych styrypentolem zamiast terapią bez tego leku, ryzykujemy wystąpienie senności u jednego dodatkowego pacjenta. Metaanalizę przeprowadzono w oparciu o model efektów stałych, z uwagi na brak znamiennej heterogeniczności analizowanych danych (p = 0,9287).

1.5.5.6. Ataksja

Zdarzenie niepożądane w postaci ataksji raportowano w obu analizowanych badaniach STICLO: francuskim oraz włoskim. Dane odnośnie liczby oraz odsetka chorych z tym zdarzeniem niepożądanym zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 27. Liczba i odsetek chorych z ataksją; STP vs PBO, badania STICLO (Francja oraz Włochy).

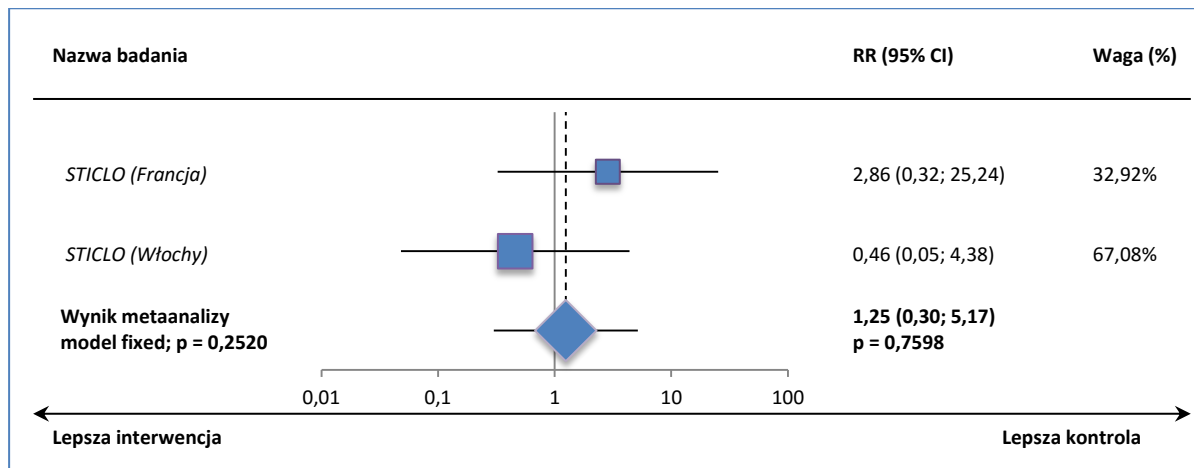
Badanie	Interwencja		Kontrola		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%*)	N	n (%*)		
STICLO (Francja)	21	3 (14,3%)	20	1 (5,0%)	2,86 (0,32; 25,24) p = 0,3450	0,09 (-0,08; 0,27) p = 0,3053
STICLO (Włochy)	12	1 (8,3%)	11	2 (18,2%)	0,46 (0,05; 4,38) p = 0,4980	-0,10 (-0,37; 0,18) p = 0,4850

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Zarówno we francuskim, jak i włoskim badaniu STICLO, częstość występowania ataksji była porównywalna w grupach styrypentolu oraz placebo – nie odnotowano znamienych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia tego zdarzenia niepożądanego pomiędzy analizowanymi grupami, odpowiednio p = 0,3450 i p = 0,4980.

Wykorzystując dane z obu badań, wykonano metaanalizę ryzyka wystąpienia ataksji – jej wyniki zebrano na wykresie poniżej.

Wykres 15. Metaanaliza ryzyka wystąpienia ataksji, STP vs PBO, badania STICLO (Francja oraz Włochy).



Ryzyko wystąpienia ataksji uzyskane w wyniku metaanalizy nie różniło się znamienne pomiędzy grupą styrypentolu i placebo: RR = 1,25 (95% CI: 0,30; 5,17), p = 0,7598. W obliczeniach wykorzystano model efektów stałych (ang. *fixed*), gdyż nie stwierdzono znamiennej heterogeniczności analizowanych danych (p = 0,2520).

1.5.5.7. Hipotonia

W tabeli poniżej przedstawiono liczby oraz odsetki pacjentów, u których odnotowano hipotonię w trakcie badania STICLO prowadzonego we Francji lub we Włoszech.

Tabela 28. Liczba i odsetek chorych z hipotonią; STP vs PBO, badania STICLO (Francja oraz Włochy).

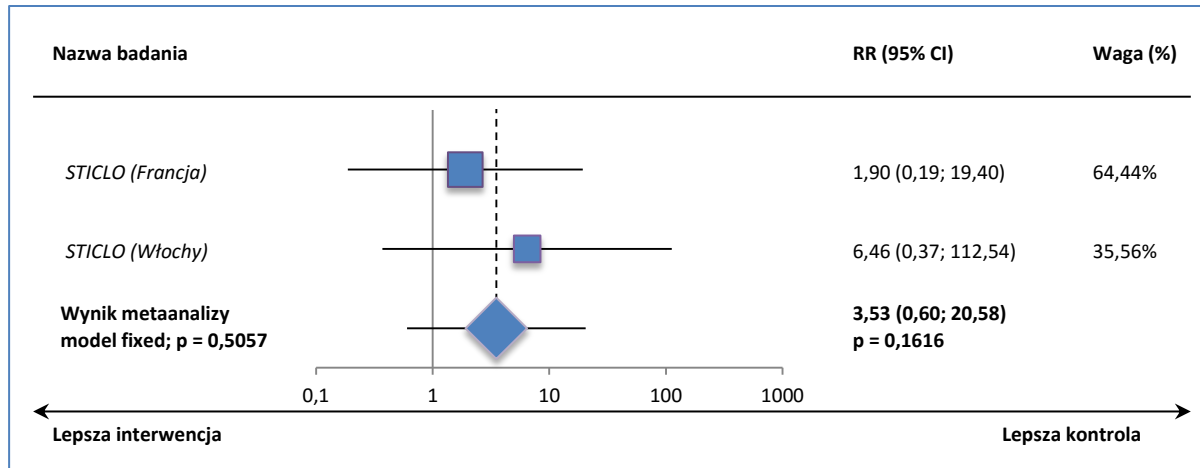
Badanie	Interwencja		Kontrola		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%*)	N	n (%*)		
STICLO (Francja)	21	2 (9,5%)	20	1 (5,0%)	1,90 (0,19; 19,40) p = 0,5864	0,05 (-0,11; 0,20) p = 0,5741
STICLO (Włochy)	12	3 (25,0%)	11	0 (0,0%)	6,46 (0,37; 112,54) p = 0,2006	0,25 (-0,02; 0,52) p = 0,0658

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Hipotonię odnotowywano nieco częściej u chorych leczonych styrypentolem niż otrzymujących placebo, jednak różnice nie były znamienne statystycznie (p = 0,5864 w badaniu francuskim oraz p = 0,2006 w badaniu włoskim).

Wykorzystując informacje z obu analizowanych badań, przeprowadzono metaanalizę ryzyka wystąpienia hipotonii u chorych otrzymujących styrypentol lub placebo. Wyniki obliczeń przedstawiono na wykresie poniżej.

Wykres 16. Metaanaliza ryzyka wystąpienia hipotonii, STP vs PBO, badania STICLO (Francja oraz Włochy).



Ryzyko wystąpienia hipotonii uzyskane w metaanalizie nie różniło się statystycznie pomiędzy analizowanymi grupami, RR = 3,53 (95% CI; 0,60; 20,58), p = 0,1616. W obliczeniach posłużono się modelem efektów stałych (ang. *fixed*), z uwagi na nieistotną heterogeniczność analizowanych danych (p = 0,5057).

1.5.5.8. Drżenia

W tabeli poniżej zebrano informacje na temat częstości występowania zdarzenia niepożądanego w postaci drżenia, zarówno we francuskim, jak i włoskim badaniu STICLO.

Tabela 29. Liczba i odsetek chorych z drżeniem; STP vs PBO, badania STICLO (Francja oraz Włochy).

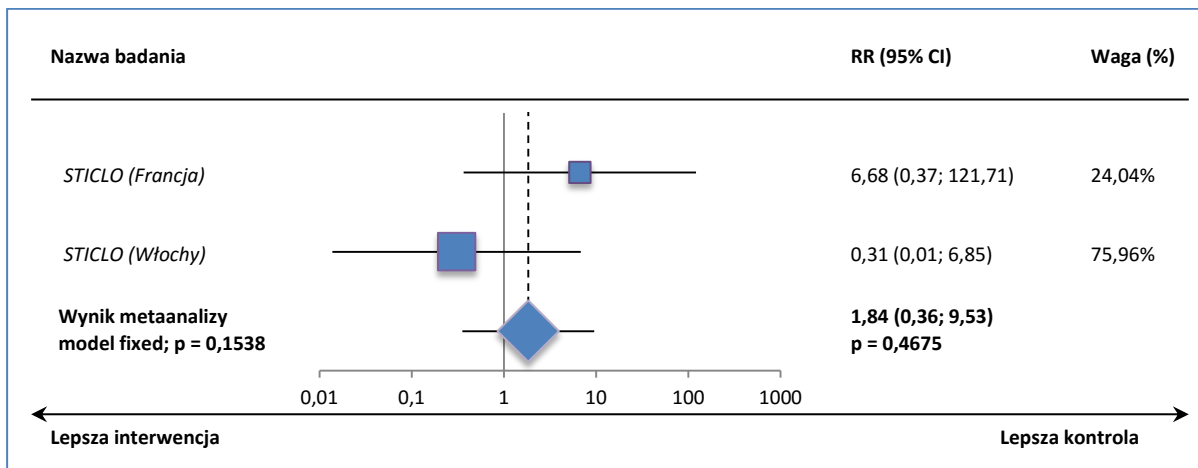
Badanie	Interwencja		Kontrola		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%*)	N	n (%*)		
STICLO (Francja)	21	3 (14,3%)	20	0 (0,0%)	6,68 (0,37; 121,71) p = 0,1996	0,14 (-0,02; 0,31) p = 0,0920
STICLO (Włochy)	12	0 (0,0%)	11	1 (9,1%)	0,31 (0,01; 6,85) p = 0,4566	-0,09 (-0,31; 0,12) p = 0,4058

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W obu badaniach nie stwierdzono, by ryzyko wystąpienia drżenia różniło się statystycznie pomiędzy analizowanymi grupami (p = 0,1996 w badaniu francuskim oraz p = 0,4566 w badaniu włoskim).

Poniższy wykres przedstawia metaanalizę danych z badań STICLO odnośnie ryzyka wystąpienia zdarzenia niepożądanego w postaci drżenia.

Wykres 17. Metaanaliza ryzyka wystąpienia drżenia, STP vs PBO, badania STICLO (Francja oraz Włochy).



W przeprowadzonej metaanalizie stwierdzono brak znamienych różnic w ryzyku wystąpienia drżenia pomiędzy grupą chorych otrzymujących styrypentol a grupą chorych otrzymujących placebo: RR = 1,84 (95% CI: 0,36; 9,53), p = 0,4675. Z uwagi na brak znamiennej heterogeniczności (p = 0,1538) analizowanych danych, w obliczeniach posłużono się modelem efektów stałych (ang. *fixed*).

1.5.5.9. Hiperkinezja

Dane odnośnie liczby oraz odsetka pacjentów z hiperkinezją, leczonych w ramach badań STICLO, zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 30. Liczba i odsetek chorych z hiperkinezją; STP vs PBO, badania STICLO (Francja oraz Włochy).

Badanie	Interwencja		Kontrola		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%*)	N	n (%*)		
STICLO (Francja)	21	0 (0,0%)	20	0 (0,0%)	NS	NS
STICLO (Włochy)	12	1 (8,3%)	11	2 (18,2%)	0,46 (0,05; 4,38) p = 0,4980	-0,10 (-0,37; 0,18) p = 0,4850

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

We francuskim badaniu STICLO nie odnotowano żadnego przypadku hiperkinezji, podczas gdy w badaniu włoskim to zdarzenie niepożądane wystąpiło u 3 chorych: 1 (8,3%) w grupie styrypentolu oraz 2 (18,2%) z grupy kontrolnej – ryzyko wystąpienia takiego zdarzenia niepożądanego między ocenianymi grupami nie było znamienne statystycznie, RR = 0,46 (95% CI: 0,05; 4,38), p = 0,4980.

1.5.5.10. Dyzartria

Informacje o częstości występowania zdarzenia niepożądanego w postaci dyzartrii zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 31. Liczba i odsetek chorych z dyzartrią; STP vs PBO, badania STICLO (Francja oraz Włochy).

Badanie	Interwencja		Kontrola		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%*)	N	n (%*)		
STICLO (Francja)	21	2 (9,5%)	20	0 (0,0%)	4,77 (0,24; 93,67) p = 0,3035	0,10 (-0,05; 0,24) p = 0,2065
STICLO (Włochy)	12	0 (0,0%)	11	0 (0,0%)	NS	NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

We francuskim badaniu *STICLO* nie stwierdzono, by ryzyko wystąpienia dyzartrii różniło się statystycznie pomiędzy analizowanymi grupami: RR = 4,77 (95% CI: 0,24; 93,67), p = 0,3035. W badaniu włoskim nie odnotowano żadnego przypadku wystąpienia tego zdarzenia niepożądanego.

1.5.5.11. Zaburzenia równowagi

Informacje o częstości występowania zaburzeń równowagi w analizowanych badaniach zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 32. Liczba i odsetek chorych z zaburzeniami równowagi; STP vs PBO, badania STICLO (Francja oraz Włochy).

Badanie	Interwencja		Kontrola		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%*)	N	n (%*)		
STICLO (Francja)	21	0 (0,0%)	20	0 (0,0%)	NS	NS
STICLO (Włochy)	12	1 (8,3%)	11	0 (0,0%)	2,77 (0,12; 61,65) p = 0,5200	0,08 (-0,12; 0,29) p = 0,4306

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

We francuskim badaniu *STICLO* nie stwierdzono przypadków zaburzeń równowagi, natomiast we włoskim badaniu takie zdarzenie wystąpiło u jednego pacjenta z grupy styrypentolu – różnice wobec grupy kontrolnej nie były znamienne statystycznie: RR = 2,77 (95% CI: 0,12; 61,65), p = 0,5200.

1.5.5.12. Stan padaczkowy

W tabeli poniżej zamieszczono informacje o częstości występowania stanu padaczkowego w analizowanych badaniach *STICLO*.

Tabela 33. Liczba i odsetek chorych ze stanem padaczkowym; STP vs PBO, badania STICLO (Francja oraz Włochy).

Badanie	Interwencja		Kontrola		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%*)	N	n (%*)		
STICLO (Francja)	21	1 (4,8%)	20	1 (5,0%)	0,95 (0,06; 14,22) p = 0,9718	0,00 (-0,13; 0,13) p = 0,9718

Badanie	Interwencja		Kontrola		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%*)	N	n (%*)		
STICLO (Włochy)	12	0 (0,0%)	11	0 (0,0%)	NS	NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

We francuskim badaniu *STICLO* odnotowano dwa przypadki stanu padaczkowego, po jednym w każdej z analizowanych grup – nie stwierdzono różnic pomiędzy grupą styrypentolu oraz placebo w ryzyku wystąpienia tego zdarzenia niepożądanego: RR = 0,95 (95% CI: 0,06; 14,22), p = 0,9718. W badaniu prowadzonym we Włoszech nie odnotowano żadnego przypadku wystąpienia stanu padaczkowego.

1.5.5.13. Zaburzenia ruchowe

Informacje o liczbie i odsetku chorych, u których stwierdzono zaburzenia ruchowe podczas terapii w ramach badań *STICLO* zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 34. Liczba i odsetek chorych z zaburzeniami ruchowymi; STP vs PBO, badania *STICLO* (Francja oraz Włochy).

Badanie	Interwencja		Kontrola		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%*)	N	n (%*)		
STICLO (Francja)	21	0 (0,0%)	20	1 (5,0%)	0,32 (0,01; 7,38) p = 0,4753	-0,05 (-0,18; 0,08) p = 0,4387
STICLO (Włochy)	12	0 (0,0%)	11	0 (0,0%)	NS	NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

W badaniu *STICLO* prowadzonym we Francji odnotowano tylko jeden przypadek chorego z zaburzeniami ruchowymi – w grupie otrzymującej placebo. Nie stwierdzono znamienych różnic w ryzyku wystąpienia tego zdarzenia niepożądanego pomiędzy analizowanymi grupami: RR = 0,32 (95% CI: 0,01; 7,38), p = 0,4753. W badaniu prowadzonym we Włoszech nie odnotowano żadnego przypadku zaburzeń ruchowych.

1.5.5.14. Utrata apetytu

W poniższej tabeli przedstawiono informacje o liczbie i odsetku chorych, u których stwierdzono utratę apetytu podczas terapii w ramach badań *STICLO*.

Tabela 35. Liczba i odsetek chorych z utratą apetytu; STP vs PBO, badania *STICLO* (Francja oraz Włochy).

Badanie	Interwencja		Kontrola		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%*)	N	n (%*)		
STICLO (Francja)	21	7 (33,3%)	20	1 (5,0%)	6,67 (0,90; 49,45) p = 0,0635	0,28 (0,06; 0,51) p = 0,0128

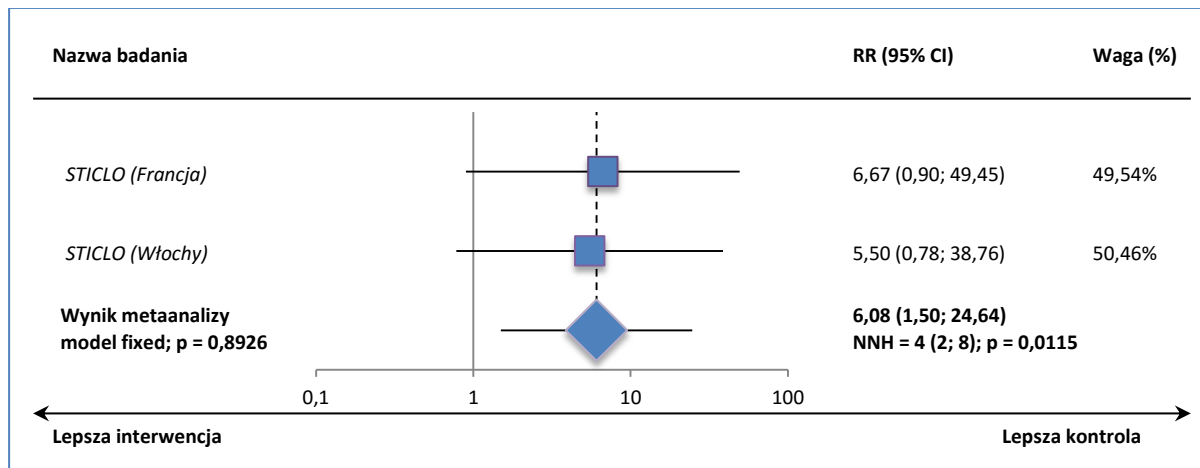
Badanie	Interwencja		Kontrola		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%*)	N	n (%*)		
STICLO (Włochy)	12	6 (50,0%)	11	1 (9,1%)	5,50 (0,78; 38,76) p = 0,0870	0,41 (0,08; 0,74) p = 0,0151

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Utrata apetytu występowała liczbowo częściej u chorych otrzymujących styrypentol niż u pacjentów przyjmujących placebo, jednak nie wykazano by ryzyko wystąpienia tego zdarzenia niepożądanego różniło się statystycznie pomiędzy analizowanymi grupami.

Wykorzystując dane z obu badań przeprowadzono metaanalizę ryzyka wystąpienia utraty apetytu podczas stosowania styrypentolu w porównaniu do placebo. Wyniki zamieszczono na wykresie poniżej.

Wykres 18. Metaanaliza ryzyka wystąpienia utraty apetytu, STP vs PBO, badania STICLO (Francja oraz Włochy).



Ryzyko utraty apetytu podczas terapii styrypentolem było ponad 6-krotnie większe niż podczas stosowania placebo: RR = 6,08 (95% CI: 1,50; 24,64), co było znamienne statystycznie wynikiem (p = 0,0115). Stosując styrypentol u 4 chorych zamiast standardowej terapii walproinianem i klobazamem, ryzykujemy wystąpienie jednego przypadku utraty apetytu więcej, NNH = 4 (95% CI: 2; 8). Ponieważ w obliczeniach nie stwierdzono znamiennej statystycznie heterogeniczności (p = 0,8926), metaanalizę przeprowadzono w oparciu o model efektów stałych (z ang. *fixed*).

1.5.5.15. Utrata masy ciała

Informacje o utracie masy ciała pacjentów podczas terapii w ramach badań STICLO zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 36. Liczba i odsetek chorych z utratą masy ciała; STP vs PBO, badania STICLO (Francja oraz Włochy).

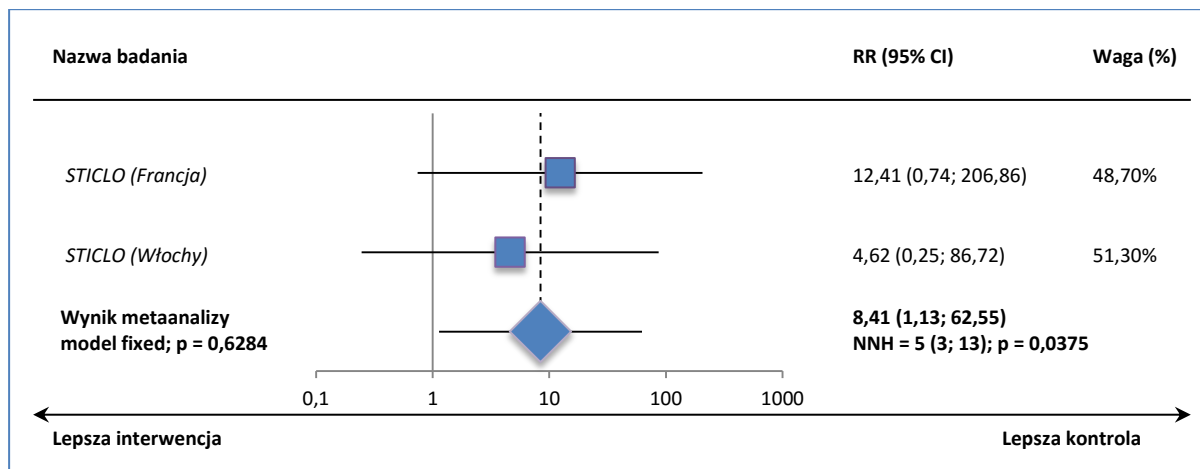
Badanie	Interwencja		Kontrola		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%*)	N	n (%*)		
STICLO (Francja)	21	6 (28,6%)	20	0 (0,0%)	12,41 (0,74; 206,86) p = 0,0794	0,29 (0,08; 0,49) p = 0,0054
STICLO (Włochy)	12	2 (16,7%)	11	0 (0,0%)	4,62 (0,25; 86,72) p = 0,3068	0,17 (-0,08; 0,41) p = 0,1775

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W obu analizowanych badaniach odnotowano utratę masy ciała u chorych podczas terapii styrypentolem, podczas gdy w grupach kontrolnych masa ciała nie uległa zmniejszeniu – ryzyko wystąpienia tego zdarzenia niepożądanego nie różniło się jednak znamiennej pomiędzy analizowanymi grupami.

Na podstawie danych z obu badań przeprowadzono metaanalizę ryzyka wystąpienia utraty masy ciała podczas terapii styrypentolem, w porównaniu do placebo. Wyniki metaanalizy zebrano na wykresie poniżej.

Wykres 19. Metaanaliza ryzyka wystąpienia utraty masy ciała, STP vs PBO, badania STICLO (Francja oraz Włochy).



Uzyskane w wyniku metaanalizy ryzyko utraty masy ciała było ponad 8-krotnie większe u pacjentów otrzymujących styrypentol, niż u chorych leczonych terapią kontrolną: RR = 8,41 (95% CI: 1,13; 62,55) i wynik ten był znamiennej statystycznie (p = 0,0375). Wskaźnik NNH dla tego porównania wyniósł 5 (95% CI: 3; 13), co oznacza że lecząc 5 chorych styrypentolem zamiast terapią kontrolną w danym czasie ryzykujemy wystąpienie jednego dodatkowego przypadku utraty masy ciała.

1.5.5.16. Nudności/wymioty

W poniższej tabeli zamieszczono informacje o chorych, u których odnotowano nudności/wymioty podczas terapii styrypentolem lub leczeniem kontrolnym w ramach badań STICLO.

Tabela 37. Liczba i odsetek chorych z nudnościami/wymiotami; STP vs PBO, badania STICLO (Francja oraz Włochy).

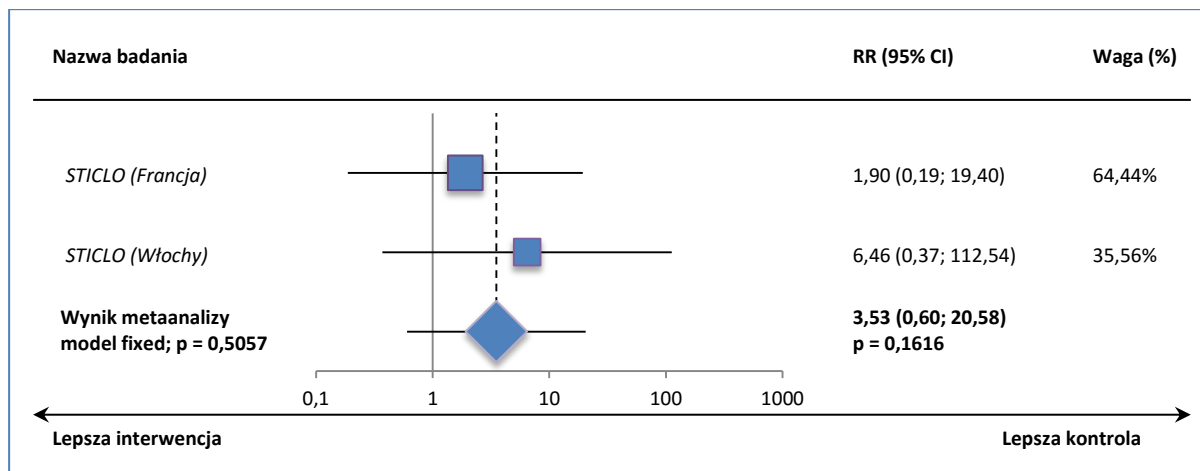
Badanie	Interwencja		Kontrola		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%*)	N	n (%*)		
STICLO (Francja)	21	2 (9,5%)	20	1 (5,0%)	1,90 (0,19; 19,40) p = 0,5864	0,05 (-0,11; 0,20) p = 0,5741
STICLO (Włochy)	12	3 (25,0%)	11	0 (0,0%)	6,46 (0,37; 112,54) p = 0,2006	0,25 (-0,02; 0,52) p = 0,0658

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W obu analizowanych badaniach nie stwierdzono, by ryzyko pojawienia się nudności/wymiotów istotnie różniło się pomiędzy rozpatrywanymi grupami: $p = 0,5864$ w badaniu francuskim oraz $p = 0,2006$ w badaniu włoskim.

Wykorzystując dane z obu badań, przeprowadzono metaanalizę ryzyka pojawienia się nudności/wymiotów u chorych otrzymujących styrypentol lub leczenie kontrolne z placebo. Jej wyniki zamieszczono na wykresie poniżej.

Wykres 20. Metaanaliza ryzyka wystąpienia nudności/wymiotów, STP vs PBO, badania STICLO (Francja oraz Włochy).



W wyniku przeprowadzonej metaanalizy nie stwierdzono znamienych różnic pomiędzy styrypentolem a terapią kontrolną z placebo w ryzyku pojawienia się nudności/wymiotów: $RR = 3,53$ (95% CI: 0,60; 20,58), $p = 0,1616$. Metaanalizę przeprowadzono w oparciu o model efektów stałych (ang. *fixed*), gdyż nie stwierdzono znamiennej heterogeniczności analizowanych danych ($p = 0,5057$).

1.5.5.17. Ślinotok

Informacje o pacjentach, u których odnotowano zdarzenie niepożądane w postaci ślinotoku przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 38. Liczba i odsetek chorych ze ślinotokiem; STP vs PBO, badania STICLO (Francja oraz Włochy).

Badanie	Interwencja		Kontrola		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%*)	N	n (%*)		
STICLO (Francja)	21	0 (0,0%)	20	0 (0,0%)	NS	NS
STICLO (Włochy)	12	2 (16,7%)	11	0 (0,0%)	4,62 (0,25; 86,72) p = 0,3068	0,17 (-0,08; 0,41) p = 0,1775

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Ślinotok odnotowano tylko u 2 chorych z włoskiego badania STICLO, oba przypadki wystąpiły u chorych otrzymujących styrypentol – nie stwierdzono jednak znamienych różnic wobec grupy kontrolnej w ryzyku wystąpienia tego zdarzenia niepożądanego: RR = 4,62 (95% CI: 0,25; 86,72), p = 0,3068. W badaniu francuskim nie odnotowano żadnego przypadku ślinotoku podczas terapii styrypentolem lub leczeniem kontrolnym.

1.5.5.18. Wzrost masy ciała

Informacje o chorych ze wzrostem masy ciała podczas terapii styrypentolem lub leczeniem kontrolnym z placebo w ramach badań STICLO przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 39. Liczba i odsetek chorych ze wzrostem masy ciała; STP vs PBO, badania STICLO (Francja oraz Włochy).

Badanie	Interwencja		Kontrola		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%*)	N	n (%*)		
STICLO (Francja)	21	5 (23,8%)	20	4 (20,0%)	1,19 (0,37; 3,81) p = 0,7690	0,04 (-0,21; 0,29) p = 0,7677
STICLO (Włochy)	12	0 (0,0%)	11	0 (0,0%)	NS	NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Odsetek chorych ze wzrostem masy ciała był porównywalny w obu ocenianych grupach francuskiego badania STICLO: 23,8% vs 20,0% i nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami w ryzyku wystąpienia tego zdarzenia niepożądanego: RR = 1,19 (95% CI: 0,37; 3,81), p = 0,7690. W drugim badaniu, prowadzonym we Włoszech, nie odnotowano żadnego przypadku wzrostu masy ciała.

1.5.5.19. Ból brzucha

Informacje o pacjentach, u których odnotowano zdarzenie niepożądane w postaci bólu brzucha podczas terapii w ramach badań STICLO zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 40. Liczba i odsetek chorych z bólem brzucha; STP vs PBO, badania STICLO (Francja oraz Włochy).

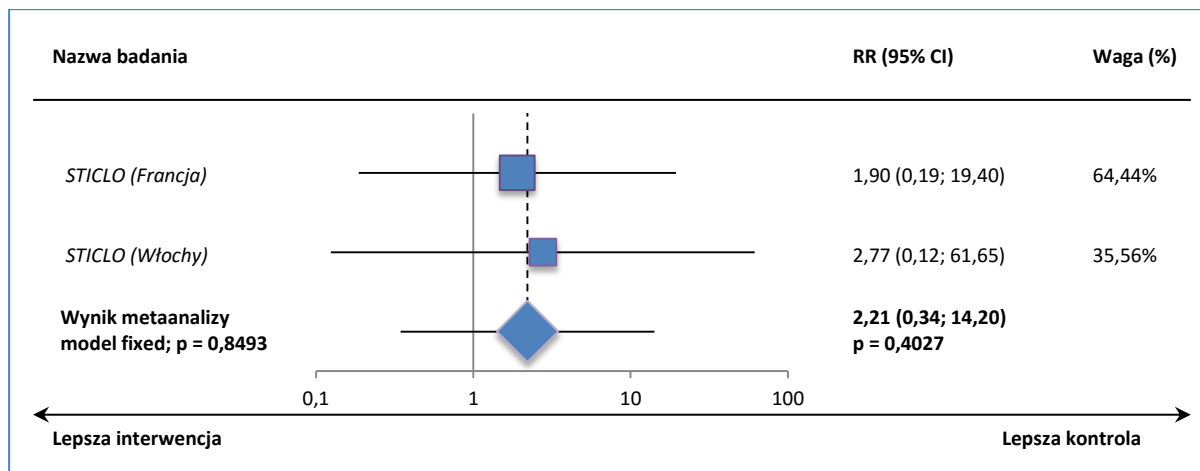
Badanie	Interwencja		Kontrola		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%*)	N	n (%*)		
STICLO (Francja)	21	2 (9,5%)	20	1 (5,0%)	1,90 (0,19; 19,40) p = 0,5864	0,05 (-0,11; 0,20) p = 0,5741
STICLO (Włochy)	12	1 (8,3%)	11	0 (0,0%)	2,77 (0,12; 61,65) p = 0,5200	0,08 (-0,12; 0,29) p = 0,4306

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Ból brzucha stwierdzano nieco częściej u chorych leczonych styrypentolem niż u chorych otrzymujących placebo, jednak nie stwierdzono znamiennej różnicy w ryzyku wystąpienia tego zdarzenia niepożądanego wobec grupy kontrolnej: p = 0,5864 w badaniu francuskim oraz p = 0,5200 w badaniu włoskim.

Na wykresie poniżej przedstawiono metaanalizę ryzyka wystąpienia bólu brzucha, w której wykorzystano dane z obu analizowanych badań STICLO.

Wykres 21. Metaanaliza ryzyka wystąpienia bólu brzucha, STP vs PBO, badania STICLO (Francja oraz Włochy).



Wynik metaanalizy wskazywał na brak różnic pomiędzy ocenianymi terapiami w ryzyku wystąpienia bólu brzucha – obliczone ryzyko względne takiego zdarzenia wobec grupy kontrolnej wyniosło 2,21 (95% CI: 0,34; 14,20) i nie było statystycznie istotne (p = 0,4027). Ponieważ w obliczeniach nie stwierdzono znamiennej heterogeniczności (p = 0,8493), w metaanalizie wykorzystano model efektów stałych (ang. *fixed*).

1.5.5.20. Biegunka

Informacje o liczbie oraz odsetku chorych, u których stwierdzono biegunkę podczas terapii w ramach jednego z badań STICLO przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 41. Liczba i odsetek chorych z biegunką; STP vs PBO, badania STICLO (Francja oraz Włochy).

Badanie	Interwencja		Kontrola		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%*)	N	n (%*)		
STICLO (Francja)	21	0 (0,0%)	20	1 (5,0%)	0,32 (0,01; 7,38) p = 0,4753	-0,05 (-0,18; 0,08) p = 0,4387
STICLO (Włochy)	12	0 (0,0%)	11	0 (0,0%)	NS	NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
 NS nieistotne statystycznie.

We francuskim badaniu *STICLO* odnotowano tylko jeden przypadek biegunki, który wystąpił w grupie kontrolnej. Obliczone ryzyko względne wystąpienia takiego zdarzenia niepożądanego w grupie styrypentolu wobec grupy kontrolnej nie było znamienne statystycznie: RR = 0,32 (95% CI: 0,01; 7,38), p = 0,4753. W drugim badaniu, prowadzonym we Włoszech, nie odnotowano żadnego przypadku wystąpienia biegunki.

1.5.5.21. Neutropenia

W tabeli poniżej przedstawiono liczbę oraz odsetek pacjentów z neutropenią podczas terapii w ramach badań *STICLO*.

Tabela 42. Liczba i odsetek chorych z neutropenią; STP vs PBO, badania STICLO (Francja oraz Włochy).

Badanie	Interwencja		Kontrola		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%*)	N	n (%*)		
STICLO (Francja)	21	3 (14,3%)	20	0 (0,0%)	6,68 (0,37; 121,71) p = 0,1996	0,14 (-0,02; 0,31) p = 0,0920
STICLO (Włochy)	12	0 (0,0%)	11	0 (0,0%)	NS	NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
 NS nieistotne statystycznie.

W ramach badania *STICLO* prowadzonego we Francji neutropenię odnotowano u 3 (14,3%) chorych otrzymujących styrypentol, podczas gdy w grupie kontrolnej nie było żadnego przypadku wystąpienia tego zdarzenia niepożądanego. Obserwowane różnice nie były znamienne statystycznie: RR = 6,68 (95% CI: 0,37; 121,71), p = 0,1996. W drugim badaniu *STICLO* (Włochy) nie stwierdzono żadnego przypadku neutropenii.

1.5.5.22. Trombocytopenia

W poniższej tabeli zestawiono liczbę oraz odsetek chorych, u których stwierdzono trombocytopenię podczas terapii w ramach badań *STICLO*.

Tabela 43. Liczba i odsetek chorych z trombocytopenią; STP vs PBO, badania STICLO (Francja oraz Włochy).

Badanie	Interwencja		Kontrola		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%*)	N	n (%*)		
STICLO (Francja)	21	2 (9,5%)	20	0 (0,0%)	4,77 (0,24; 93,67) p = 0,3035	0,10 (-0,05; 0,24) p = 0,2065
STICLO (Włochy)	12	0 (0,0%)	11	0 (0,0%)	NS	NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
 NS nieistotne statystycznie.

W badaniu STICLO prowadzonym we Włoszech nie odnotowano żadnego przypadku trombocytopenii, natomiast w próbie prowadzonej we Francji stwierdzono dwa takie przypadki w grupie styrypentolu. Różnice wobec grupy kontrolnej nie były znamienne statystycznie: RR = 4,77 (95% CI: 0,24; 93,67), p = 0,3035.

1.5.5.23. Zwiększenie aktywności AST

Informacje na temat chorych, u których odnotowano zwiększenie aktywności AST podczas terapii w ramach badań STICLO, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 44. Liczba i odsetek chorych ze zwiększeniem aktywności AST; STP vs PBO, badania STICLO (Francja oraz Włochy).

Badanie	Interwencja		Kontrola		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%*)	N	n (%*)		
STICLO (Francja)	21	0 (0,0%)	20	0 (0,0%)	NS	NS
STICLO (Włochy)	12	1 (8,3%)	11	0 (0,0%)	2,77 (0,12; 61,65) p = 0,5200	0,08 (-0,12; 0,29) p = 0,4306

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
 NS nieistotne statystycznie.

W analizowanych badaniach odnotowano tylko jeden przypadek wzrostu aktywności AST – wystąpił on we włoskim badaniu STICLO, w grupie styrypentolu, i nie stwierdzono by ryzyko wystąpienia tego zdarzenia niepożądanego różniło się istotnie pomiędzy analizowanymi grupami: RR = 2,77 (95% CI: 0,12; 61,65), p = 0,5200.

1.5.5.24. Eozynofilia

Liczbę oraz odsetek chorych, u których wystąpiła eozynofilia podczas terapii w badaniach STICLO przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 45. Liczba i odsetek chorych z eozynofilią; STP vs PBO, badania STICLO (Francja oraz Włochy).

Badanie	Interwencja		Kontrola		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%*)	N	n (%*)		
STICLO (Francja)	21	1 (4,8%)	20	0 (0,0%)	2,86 (0,12; 66,44) p = 0,5119	0,05 (-0,08; 0,17) p = 0,4512
STICLO (Włochy)	12	0 (0,0%)	11	0 (0,0%)	NS	NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Eozynofilię stwierdzono u 1 (4,8%) chorego otrzymującego styrypentol w ramach francuskiego badania STICLO i nie było znamienych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia tego zdarzenia niepożądanego w stosunku do grupy kontrolnej: RR = 2,68 (95% CI: 0,12; 66,44), p = 0,5119. W drugim badaniu, prowadzonym we Włoszech, nie odnotowano żadnego przypadku eozynofilii.

1.5.5.25. Pobudzenie

W tabeli poniżej przedstawiono liczbę i odsetek chorych uczestniczących w badaniach STICLO, u których odnotowano pobudzenie.

Tabela 46. Liczba i odsetek chorych, u których stwierdzono pobudzenie; STP vs PBO, badania STICLO (Francja oraz Włochy).

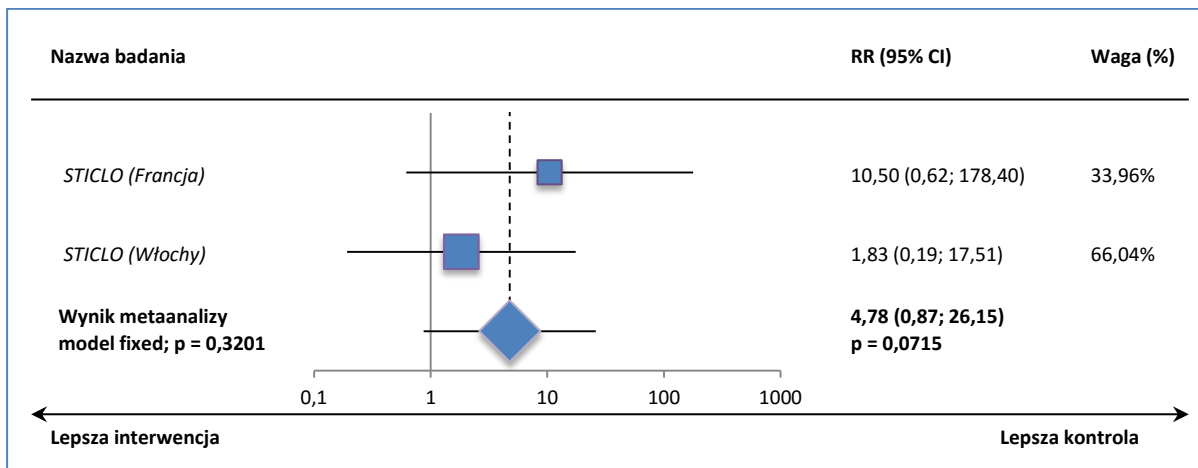
Badanie	Interwencja		Kontrola		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%*)	N	n (%*)		
STICLO (Francja)	21	5 (23,8%)	20	0 (0,0%)	10,50 (0,62; 178,40) p = 0,1037	0,24 (0,05; 0,43) p = 0,0153
STICLO (Włochy)	12	2 (16,7%)	11	1 (9,1%)	1,83 (0,19; 17,51) p = 0,5986	0,08 (-0,20; 0,35) p = 0,5835

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W obu analizowanych badaniach odnotowano przypadki wystąpienia pobudzenia, jednak nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupą styrypentolu a grupą kontrolną w ryzyku pojawienia się tego zdarzenia niepożądanego: p = 0,1037 w badaniu STICLO prowadzonym we Francji, oraz p = 0,5986 w badaniu STICLO prowadzonym we Włoszech.

Wykorzystując dane z obu opisywanych badań przeprowadzono metaanalizę ryzyka wystąpienia pobudzenia u chorych leczonych styrypentolem, w porównaniu do chorych otrzymujących terapię kontrolną. Wyniki obliczeń przedstawiono na wykresie poniżej.

Wykres 22. Metaanaliza ryzyka wystąpienia pobudzenia, STP vs PBO, badania STICLO (Francja oraz Włochy).



Wynik metaanalizy świadczył o braku znamienych statystycznie różnic w ryzyku pojawienia się pobudzenia u chorych otrzymujących strypentol w porównaniu do leczenia kontrolnego, RR = 4,78 (95% CI: 0,87; 26,15), p = 0,0715. Ponieważ w obliczeniach nie stwierdzono znamiennej statystycznie heterogeniczności analizowanych danych (p = 0,3201), metaanalizę przeprowadzono w oparciu o model efektów stałych (z ang. *fixed*).

1.5.5.26. Agresywne zachowanie/drażliwość

W tabeli poniżej zebrano informacje odnośnie częstości występowania zdarzenia niepożądanego w postaci agresywnego zachowania/drażliwości podczas terapii strypentolem lub terapii kontrolnej w badaniach STICLO.

Tabela 47. Liczba i odsetek chorych, u których stwierdzono agresywne zachowanie/drażliwość; STP vs PBO, badania STICLO (Francja oraz Włochy).

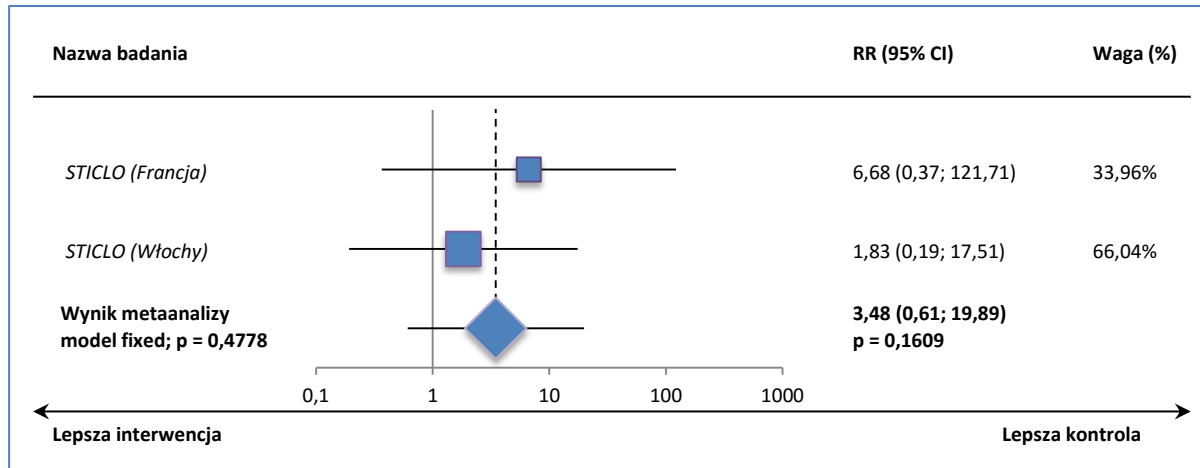
Badanie	Interwencja		Kontrola		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%*)	N	n (%*)		
STICLO (Francja)	21	3 (14,3%)	20	0 (0,0%)	6,68 (0,37; 121,71) p = 0,1996	0,14 (-0,02; 0,31) p = 0,0920
STICLO (Włochy)	12	2 (16,7%)	11	1 (9,1%)	1,83 (0,19; 17,51) p = 0,5986	0,08 (-0,20; 0,35) p = 0,5835

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Agresywne zachowanie/drażliwość stwierdzano częściej w grupach ze strypentolem obu badań, jednak ryzyko względne wystąpienia takiego zdarzenia niepożądanego w grupie strypentolu wobec grupy kontrolnej nie było znamienne statystycznie: p = 0,1996 w badaniu francuskim oraz p = 0,5986 w badaniu włoskim.

Na poniższym wykresie przedstawiono metaanalizę ryzyka wystąpienia agresywnego zachowania/drażliwości podczas terapii styrypentolem wobec grupy kontrolnej. Obliczenia przeprowadzono wykorzystując dane z obu analizowanych badań *STICLO*.

Wykres 23. Metaanaliza ryzyka wystąpienia agresywnego zachowania/drażliwości, STP vs PBO, badania *STICLO* (Francja oraz Włochy).



Ryzyko względne wystąpienia agresywnego zachowania/drażliwości w grupie styrypentolu wobec grupy kontrolnej wyniosło 3,48 (95% CI: 0,61; 19,89) i nie było znamienne statystycznie ($p = 0,1609$). Ponieważ w przeprowadzonej metaanalizie nie stwierdzono znamiennej heterogeniczności analizowanych badań ($p = 0,4778$), w obliczeniach posłużono się modelem efektów stałych (ang. *fixed*).

1.5.5.27. Bezsennaść/koszmary

W tabeli poniżej przedstawiono liczbę oraz odsetek chorych z badań *STICLO*, u których stwierdzono bezsennaść lub koszmary podczas terapii styrypentolem lub leczeniem kontrolnym.

Tabela 48. Liczba i odsetek chorych, u których stwierdzono bezsennaść/koszmary, STP vs PBO, badania *STICLO* (Francja oraz Włochy).

Badanie	Interwencja		Kontrola		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%*)	N	n (%*)		
<i>STICLO</i> (Francja)	21	2 (9,5%)	20	1 (5,0%)	1,90 (0,19; 19,40) p = 0,5864	0,05 (-0,11; 0,20) p = 0,5741
<i>STICLO</i> (Włochy)	12	0 (0,0%)	11	0 (0,0%)	NS	NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

NS nieistotne statystycznie.

Odnotowano 2 (9,5%) przypadki wystąpienia bezsennaści/koszmarów w grupie styrypentolu francuskiego badania *STICLO*, oraz 1 (5,0%) w grupie kontrolnej tego badania – nie stwierdzono, by ryzyko względne wystąpienia takiego zdarzenia niepożądanego wobec grupy kontrolnej było znamienne

statystycznie: 1,90 (95% CI: 0,19; 19,40), $p = 0,5864$. W badaniu włoskim nie odnotowano żadnego przypadku wystąpienia bezsenności/koszmarów.

1.5.5.28. Ociążałość umysłowa

W poniższej tabeli przedstawiono informacje o liczbie oraz odsetku chorych, u których stwierdzono ociążałość umysłową (ang. *intellectual slowness*) podczas terapii w ramach badań *STICLO*.

Tabela 49. Liczba i odsetek chorych, u których stwierdzono ociążałość umysłową; STP vs PBO, badania *STICLO*.

Badanie	Interwencja		Kontrola		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%*)	N	n (%*)		
<i>STICLO (Francja)</i>	21	1 (4,8%)	20	0 (0,0%)	2,86 (0,12; 66,44) $p = 0,5119$	0,05 (-0,08; 0,17) $p = 0,4512$
<i>STICLO (Włochy)</i>	12	0 (0,0%)	11	0 (0,0%)	NS	NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
 NS nieistotne statystycznie.

We francuskim badaniu *STICLO* tylko u 1 (4,8%) chorego z grupy styrypentolu odnotowano ociążałość umysłową, przy braku takich zdarzeń w grupie kontrolnej – nie stwierdzono jednak by ryzyko wystąpienia tego zdarzenia niepożądanego różniło się istotnie pomiędzy analizowanymi grupami: RR = 2,86 (95% CI: 0,12; 66,44), $p = 0,5119$. W próbie włoskiej nie odnotowano żadnego przypadku ociążałości umysłowej.

1.5.5.29. Zapalenie oskrzeli

Informacje o zdarzeniu niepożądanym w postaci zapalenia oskrzeli, które stwierdzano podczas terapii styrypentolem lub leczeniem kontrolnym w ramach badań *STICLO*, zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 50. Liczba i odsetek chorych, u których stwierdzono zapalenie oskrzeli; STP vs PBO, badania *STICLO (Francja oraz Włochy)*.

Badanie	Interwencja		Kontrola		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%*)	N	n (%*)		
<i>STICLO (Francja)</i>	21	1 (4,8%)	20	0 (0,0%)	2,86 (0,12; 66,44) $p = 0,5119$	0,05 (-0,08; 0,17) $p = 0,4512$
<i>STICLO (Włochy)</i>	12	0 (0,0%)	11	0 (0,0%)	NS	NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
 NS nieistotne statystycznie.

Zapalenie oskrzeli odnotowano u 1 (4,8%) chorego leczonego styrypentolem w ramach francuskiego badania *STICLO* przy braku zdarzeń w grupie kontrolnej – obserwowane różnice nie były znamienne statystycznie, RR = 2,86 (95% CI: 0,12; 66,44), $p = 0,5119$. W przypadku próby prowadzonej we Włoszech, nie stwierdzono zdarzeń niepożądanych w postaci zapalenia oskrzeli.

1.5.5.30. Alergiczny nieżyt nosa

W poniższej tabeli zamieszczono informacje o liczbie oraz odsetku chorych z alergicznym nieżytem nosa, występującym podczas terapii styrypentolem lub leczeniem kontrolnym w analizowanych badaniach *STICLO*.

Tabela 51. Liczba i odsetek chorych, u których stwierdzono alergiczny nieżyt nosa; STP vs PBO, badania *STICLO* (Francja oraz Włochy).

Badanie	Interwencja		Kontrola		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%*)	N	n (%*)		
<i>STICLO</i> (Francja)	21	1 (4,8%)	20	1 (5,0%)	0,95 (0,06; 14,22) p = 0,9718	0,00 (-0,13; 0,13) p = 0,9718
<i>STICLO</i> (Włochy)	12	0 (0,0%)	11	0 (0,0%)	NS	NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

We włoskim badaniu *STICLO* nie odnotowano żadnego przypadku wystąpienia alergicznego nieżytku nosa, natomiast w próbie prowadzonej we Francji odnotowano 2 takie zdarzenia, po jednym w każdej z analizowanych grup – różnice pomiędzy grupami nie były znamienne statystycznie: RR = 0,95 (95% CI: 0,06; 14,22), p = 0,9718.

1.5.5.31. Zaczerwienienie twarzy

Dane odnośnie zaczerwienienia skóry twarzy (ang. *face erythema*) występujące u chorych podczas terapii w ramach badań *STICLO* zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 52. Liczba i odsetek chorych, u których stwierdzono zaczerwienienie twarzy; STP vs PBO, badania *STICLO* (Francja oraz Włochy).

Badanie	Interwencja		Kontrola		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%*)	N	n (%*)		
<i>STICLO</i> (Francja)	21	0 (0,0%)	20	0 (0,0%)	NS	NS
<i>STICLO</i> (Włochy)	12	1 (8,3%)	11	0 (0,0%)	2,77 (0,12; 61,65) p = 0,5200	0,08 (-0,12; 0,29) p = 0,4306

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Zdarzenie niepożądane w postaci zaczerwienienia twarzy nie występowało podczas terapii (zarówno styrypentolem, jak i leczeniem kontrolnym) w ramach francuskiego badania *STICLO*, natomiast w badaniu włoskim odnotowano tylko 1 (8,3%) przypadek zaczerwienienia twarzy w grupie styrypentolu – różnice wobec grupy kontrolnej nie były znamienne statystycznie, RR = 2,77 (95% CI: 0,12; 61,65), p = 0,5200.

1.5.5.32. Suchość skóry

W tabeli poniżej przedstawiono informacje o częstości występowania zdarzenia niepożądanego w postaci suchej skóry podczas terapii w ramach badań *STICLO*.

Tabela 53. Liczba i odsetek chorych, u których stwierdzono suchość skóry; STP vs PBO, badania *STICLO* (Francja oraz Włochy).

Badanie	Interwencja		Kontrola		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%*)	N	n (%*)		
<i>STICLO</i> (Francja)	21	1 (4,8%)	20	0 (0,0%)	2,86 (0,12; 66,44) p = 0,5119	0,05 (-0,08; 0,17) p = 0,4512
<i>STICLO</i> (Włochy)	12	0 (0,0%)	11	0 (0,0%)	NS	NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
 NS nieistotne statystycznie.

W trakcie francuskiego badania *STICLO* odnotowano tylko 1 (4,8%) przypadek zdarzenia niepożądanego w postaci suchej skóry, w grupie styrypentolu – nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic w stosunku do grupy kontrolnej w ryzyku pojawienia się takiego zdarzenia niepożądanego: RR = 2,86 (95% CI; 0,12; 66,44), p = 0,5119. We włoskim badaniu *STICLO* nie stwierdzono żadnego przypadku wystąpienia zdarzenia niepożądanego w postaci suchej skóry.

1.5.5.33. Pokrzywka

Dane odnośnie częstości występowania zdarzenia niepożądanego w postaci pokrzywki zestawiono w tabeli poniżej, uwzględniając informacje z obu analizowanych badań *STICLO*.

Tabela 54. Liczba i odsetek chorych, u których stwierdzono pokrzywkę; STP vs PBO, badania *STICLO* (Francja oraz Włochy).

Badanie	Interwencja		Kontrola		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%*)	N	n (%*)		
<i>STICLO</i> (Francja)	21	1 (4,8%)	20	0 (0,0%)	2,86 (0,12; 66,44) p = 0,5119	0,05 (-0,08; 0,17) p = 0,4512
<i>STICLO</i> (Włochy)	12	0 (0,0%)	11	0 (0,0%)	NS	NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
 NS nieistotne statystycznie.

W trakcie włoskiego badania *STICLO* nie odnotowano żadnego przypadku zdarzenia niepożądanego w postaci pokrzywki. W badaniu francuskim, w grupie styrypentolu odnotowano 1 (4,8%) przypadek wystąpienia pokrzywki, jednak ryzyko wystąpienia tego zdarzenia niepożądanego w porównaniu do grupy kontrolnej nie było znamienne statystycznie: RR = 2,86 (95% CI; 0,12; 66,44), p = 0,5119.

1.5.5.34. Dyzuria

Informacje o częstości występowania dyzurii podczas leczenia styrypentolem lub terapią kontrolną w ramach badań *STICLO* zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 55. Liczba i odsetek chorych, u których stwierdzono dyzurię; STP vs PBO, badania *STICLO* (Francja oraz Włochy).

Badanie	Interwencja		Kontrola		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%*)	N	n (%*)		
<i>STICLO</i> (Francja)	21	1 (4,8%)	20	0 (0,0%)	2,86 (0,12; 66,44) p = 0,5119	0,05 (-0,08; 0,17) p = 0,4512
<i>STICLO</i> (Włochy)	12	0 (0,0%)	11	0 (0,0%)	NS	NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Dyzurię odnotowano tylko w jednym z rozpatrywanych badań – francuskiej próbie *STICLO*. Zdarzenie to wystąpiło u jednego chorego leczonego styrypentolem (4,8%), podczas gdy w grupie kontrolnej nie odnotowano żadnego przypadku dyzurii. Ryzyko względne wystąpienia opisywanego zdarzenia niepożądanego w grupie styrypentolu wobec grupy kontrolnej wyniosło 2,86 (95% CI: 0,12; 66,44) i nie było znamienne statystycznie (p = 0,5119).

1.5.5.35. Nadpobudliwość

W tabeli poniżej zamieszczono informacje o częstości występowania zdarzeń niepożądanych w postaci nadpobudliwości u chorych leczonych styrypentolem lub terapią kontrolną w ramach badań *STICLO*.

Tabela 56. Liczba i odsetek chorych, u których stwierdzono nadpobudliwość; STP vs PBO, badania *STICLO* (Francja oraz Włochy).

Badanie	Interwencja		Kontrola		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%*)	N	n (%*)		
<i>STICLO</i> (Francja)	21	5 (23,8%)	20	0 (0,0%)	10,50 (0,62; 178,40) p = 0,1037	0,24 (0,05; 0,43) p = 0,0153
<i>STICLO</i> (Włochy)	12	0 (0,0%)	11	0 (0,0%)	NS	NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Nadpobudliwość w badaniu *STICLO* prowadzonym we Francji została stwierdzona u 5 (23,8%) chorych otrzymujących styrypentol, przy braku takich zdarzeń w grupie kontrolnej. Ryzyko wystąpienia nadpobudliwości u pacjentów leczonych styrypentolem w porównaniu do grupy kontrolnej wyniosło 10,50 (95% CI: 0,62; 178,40), p = 0,1037. W przypadku włoskiego badania *STICLO* nie stwierdzono żadnego przypadku pojawienia się nadpobudliwości.

1.5.5.36. Pozostałe zdarzenia niepożądane w badaniu STICLO (Francja)

W poniższej tabeli zamieszczono dane dotyczące zdarzeń niepożądanych raportowanych wyłącznie we francuskim badaniu STICLO.

Tabela 57. Liczba i odsetek chorych z określonymi zdarzeniami niepożądanymi; STP vs PBO, badanie STICLO (Francja).

Badanie	Interwencja		Kontrola		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%*)	N	n (%*)		
Zdarzenia niepożądane ogółem						
AEs związane z leczeniem	21	21 (100,0%)	20	5 (25,0%)	3,73 (1,81; 7,67) NNH = 2 (2; 2) p = 0,0003; p = 0,0009 [^]	0,75 (0,55; 0,95) p < 0,0001
Umiarkowane zdarzenia niepożądane	21	21 ^{^^} (100%)	20	8 (40,0%*)	2,41 (1,43; 4,07) NNH = 2 (2; 3) p = 0,0009	0,60 (0,38; 0,82) p < 0,0001
Poważne (<i>severe</i>) zdarzenia niepożądane	21	5 (23,8%)	20	1 (5,0%)	4,76 (0,61; 37,28) p = 0,1372	0,19 (-0,02; 0,39) p = 0,0731
Poszczególne zdarzenia niepożądane						
Zaburzenia OUN	21	19 (90,5%)	20	5 (25,0%)	3,62 (1,67; 7,83) NNH = 2 (2; 3) p = 0,0011	0,65 (0,43; 0,88) p < 0,0001
Zaburzenia ze strony układu pokarmowego	21	14 (66,7%)	20	7 (35,0%)	1,90 (0,98; 3,72) p = 0,0592	0,32 (0,03; 0,61) p = 0,0326
Zaburzenia hematologiczne	21	6 (28,6%)	20	0 (0,0%)	12,41 (0,74; 206,86) p = 0,0794	0,29 (0,08; 0,49) p = 0,0054

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] wartość p podana przez autorów publikacji *Chiron 2000*;

^{^^} u 12 chorych objawy ustąpiły po zmniejszeniu dawki leków stosowanych w skojarzeniu ze strypentolem.

Zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem wystąpiły u wszystkich 21 (100%) chorych otrzymujących strypentol, podczas gdy w grupie chorych otrzymujących placebo u 5 (25%) pacjentów – różnice te były istotne statystycznie, RR = 3,73 (95% CI: 1,81; 7,67), NNH = 2 (95% CI: 2; 2), p = 0,0003 (p = 0,0009 dla oceny istotności wykonanej przez autorów publikacji). Również umiarkowane zdarzenia niepożądane raportowano u wszystkich pacjentów w grupie strypentolu (100%) w porównaniu do 8 (40%) chorych z tymi zdarzeniami w grupie kontrolnej, różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie, RR = 2,41 (95% CI: 1,43; 4,07), NNH = 2 (95% CI: 2; 3), p = 0,0009. Natomiast częstość występowania poważnych (*severe*) zdarzeń niepożądanych nie różniła się znamienne pomiędzy analizowanymi grupami, odpowiednio 5 (24%) vs 1 (5%). Zdarzeniami tymi w grupie interwencji były: senność u 3 chorych oraz utrata masy ciała u 2 chorych, a w grupie kontrolnej senność u 1 chorego. Niektóre zdarzenia niepożądane skutkowały koniecznością zmniejszenia dawki leków towarzyszących głównej interwencji (walproinianu oraz klobazamu) – taka sytuacja wystąpiła ogółem

u 17 (41,5%) pacjentów (w tym 12 pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi o umiarkowanym nasileniu) i u wszystkich tych chorych zmniejszenie dawek skutkowało ustąpieniem objawów.

1.5.5.37. Ocena terapii styrypentolem w otwartej fazie francuskiego badania STICLO

We francuskim badaniu *STICLO* lek został wycofany u 4 (10,8%) chorych z powodu braku odpowiedzi na leczenie, natomiast 2 (5,4%) pacjentów zmarło nagle po 4 miesiącach obserwacji (nagły zgon jest częsty w zespole Dravet).

W fazie bez zaślepienia tolerancja leczenia była dobra u około 75% chorych; jedynie 3 (8,1%) pacjentów zakończyło leczenie styrypentolem z powodu zdarzeń niepożądanych.

Najważniejsze wyniki fazy bez zaślepienia zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 58. Wyniki oceny bezpieczeństwa w fazie bez zaślepienia; badanie STICLO (Francja).

Punkt końcowy	STP
Przerwanie leczenia z powodu braku skuteczności	4/37 (10,8%*)
Przerwanie leczenia z powodu AEs	3/37 (8,1%*)
Zgon	2/37 (5,4%*)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

1.6. Styrypentol – badania bez randomizacji

1.6.1. Opis metodyki włączonych badań

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono 5 badań bez randomizacji: *STP-1* (opisane w dwóch publikacjach *Inoue 2014* oraz *Inoue 2015*), *Inoue 2009*, *Kouga 2015*, *Thanh 2002* oraz *Wirrell 2013*. Szczegóły odnośnie metodyki odnalezionych badań zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 59. Charakterystyka metodyki badań bez randomizacji włączonych do oceny efektywności klinicznej styrypentolu.

Badanie	Rodzaj badania	Klasyfikacja AOTMiT/ocena jakości NICE	Liczba chorych	Okres obserwacji	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>STP-1 (Inoue 2014, Inoue 2015)</i>	prospektywne badanie bez grupy kontrolnej	IVA/7/8	27	20 tyg. (do 60 tyg. w <i>Inoue 2015</i>)	11 (Japonia)	Meiji Seika Pharma Co., Ltd.
<i>Inoue 2009</i>	retrospektywne badanie przekrojowe + prospektywna próba bez grupy kontrolnej	IVA/7/8	25	6-34 miesięcy (średnio 14,1)	6 (Japonia)	Grant z ministerstwa zdrowia Japonii
<i>Kouga 2015</i>	retrospektywne badanie bez grupy kontrolnej	IVA/5/8	11	bd.	1 (Japonia)	Różne granty uniwersyteckie
<i>Thanh 2002</i>	retrospektywne badanie bez grupy kontrolnej	IVA/5/8	46	mediana: 2,9 lat (zakres 2 mies. do 5,5 roku)	1 (Francja)	Biocodex
<i>Wirrell 2013</i>	retrospektywne badanie bez grupy kontrolnej	IVA/5/8	48	mediana okresu leczenia: 20,7 mies. (IQR: 10,5-35,5)	bd. (wieloośrodkowe, USA)	Biocodex

Poza prospektywnymi badaniami *STP-1* oraz *Inoue 2009*, które uzyskały 7 punktów w skali NICE (co świadczy o bardzo dobrej jakości), odnalezione próby były retrospektywnymi badaniami bez grupy kontrolnej o dobrej jakości, uzyskując 5/8 punktów w skali NICE. Badanie *Inoue 2009* składało się w zasadzie z dwóch oddzielnych prób – retrospektywnego badania przekrojowego mającego na celu ocenę obecnego stanu leczenia pacjentów z zespołem Dravet w Japonii, oraz prospektywnego badania oceniającego styrypentol dodany do przynajmniej jednego AED (nieskutecznego w kontroli napadów) w grupie pacjentów wyłonionych w ramach badania przekrojowego.

W badaniach uwzględniono różną liczbę chorych, od 11 w próbie *Kouga 2015* do 48 w badaniu *Wirrell 2013*. Okres obserwacji wynosił od 2 miesięcy do 5,5 lat: najdłużej, bo przez okres o medianie 2,9 lat obserwowano chorych w badaniu *Thanh 2002*, w próbie *Wirrell 2013* nie podano dokładnego okresu obserwacji, ale wiadomo że mediana leczenia chorych otrzymujących styrypentol wraz z walproinianem oraz klobazamem wynosiła 20,7 miesięcy, natomiast w badaniu *STP-1* chorych obserwo-

wano łącznie przez 20 tygodni w podstawowym etapie badania, oraz do 60 tygodni w fazie wydłużonej. W badaniu *Inoue 2009* okres obserwacji wynosił od 6 do 34 miesięcy. Z kolei w próbie *Kouga 2015* nie przedstawiono informacji o okresie, w którym obserwowano chorych. Próby *STP-1*, *Inoue 2009* oraz *Wirrell 2013* opisano jako wielośrodkowe, podczas gdy badania *Kouga 2015* oraz *Thanh 2002* były przeprowadzone w pojedynczych ośrodkach. Sponsorem badania *STP-1* była firma Meiji Seika Pharma Co., Ltd., natomiast badań *Thanh 2002* oraz *Wirrell 2013* firma Biocodex. Badanie *Kouga 2015* sfinansowano z różnych grantów uniwersyteckich oraz instytucji japońskich, podobnie jak próbę *Inoue 2009*, którą finansowano z grantu japońskiego ministerstwa zdrowia.

Prospektywne badanie *STP-1* miało na celu ocenę skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania styrypentolu jako terapii dodanej do nieskutecznych walproinianu oraz klobazamu, w populacji japońskich pacjentów z zespołem Dravet. Badanie składało się z kilku etapów: 4-tygodniowego okresu wejściowego (chorzy otrzymywali w tym okresie ustabilizowane dawki walproinianu oraz klobazamu), 4-tygodniowej fazy ustalania dawki oraz 12-tygodniowego etapu z ustalonym dawkowaniem leków – łącznie 20 tygodni i wyniki z tych etapów przedstawiono w publikacji *Inoue 2014*. W kolejnej publikacji do tego badania, *Inoue 2015*, przedstawiono wyniki z długoterminowej fazy trwającej kolejne 40 tygodni (łącznie obserwacja do 60 tygodni). Aby umożliwić odniesienie wyników do badania *STICLO*, autorzy próby *STP-1* przedstawili wyniki w podgrupach chorych wyróżnionych ze względu na wiek: młodszych (20 chorych w wieku 1-18 lat) oraz starszych (4 chorych w wieku 19-30 lat).

Badanie *Inoue 2009* miało dwa cele – ocenę obecnego stanu leczenia pacjentów z zespołem Dravet konwencjonalnymi lekami AED w Japonii oraz sprawdzenie jak efektywny jest styrypentol w leczeniu japońskich chorych z tym zespołem. Składało się z retrospektywnego badania przekrojowego (jego wyników nie przedstawiono, gdyż nie dotyczyło styrypentolu) oraz prospektywnej próby klinicznej oceniającej efektywność styrypentolu dodanego do przynajmniej jednego konwencjonalnego AED (nieskutecznego w kontroli napadów – > 4 w miesiącu pomimo leczenia). Ponieważ w tak zdefiniowanej populacji styrypentol mógł być stosowany w różnych skojarzeniach, w niniejszej analizie przedstawiono wyniki jedynie dla skojarzenia styrypentolu z walproinianem oraz klobazamem – ogółem, spośród 25 chorych uwzględnionych w badaniu, takie skojarzenie otrzymywało 8 (32%) osób. Badanie składało się z 4-tygodniowej fazy wstępnej (ang. *baseline*), po której wprowadzano styrypentol, następnie kolejnej fazy (różna długość), w której następowało dopasowywanie leków towarzyszących, po czym wszystkie leki zatrzymywano w ustalonym dawkowaniu na kolejne 4 tygodnie (faza ustalonego dawkowania). Po tym okresie przez kolejne 4 tygodnie (wczesna faza, z ang. *early period*) monitorowano częstość napadów oraz zdarzenia niepożądane i porównywano je z fazą wstępną. Następnie pacjenci przechodzili do fazy długoterminowego leczenia, w której dawki styrypentolu oraz towa-

rzyszających leków były dopasowywane zależnie od potrzeb. Po ustaleniu nowego dawkowania było ono utrzymywane bez zmian przez kolejne 4 tygodnie, po czym w kolejnych 4 tygodniach (późna faza, ang. *late period*) ponownie oceniano częstość napadów i bezpieczeństwo i porównywano je z fazą wstępną. Ogółem okres obserwacji w badaniu *Inoue 2009* wynosił średnio 14 miesięcy (6 do 34 miesięcy). Średni czas jaki upłynął pomiędzy fazą wstępną, a fazą wczesną wynosił 5,9 tygodni (4 do 8 tygodni), natomiast średni okres jaki upłynął pomiędzy fazą wczesną, a fazą późną wynosił 6,1 miesięcy (3 do 14 miesięcy).

Celem badania *Kouga 2015* była ocena skuteczności i bezpieczeństwa styrypentolu podawanego u chorych z zespołem Dravet, charakteryzujących się polimorfizmem genu *CYP2C19*. Na podstawie wyników analizy polimorfizmu tego genu wyróżniono trzy grupy pacjentów: o szybkim ($n = 3$), pośrednim ($n = 6$) oraz wolnym ($n = 2$) metabolizmie leków i wyniki przedstawiono w tych podgrupach (w przypadku niektórych punktów końcowych, istniała możliwość obliczenia wyniku dla całej analizowanej grupy).

Badanie *Thanh 2002* było francuską próbą kliniczną mającą na celu opisanie skuteczności klinicznej oraz długoterminowego bezpieczeństwa stosowania styrypentolu w skojarzeniu z walproinianem oraz klobazamem u pacjentów z zespołem Dravet. Chorych podzielono na 3 podgrupy w zależności od spełnienia kryteriów odpowiedzi na leczenie (definicje odpowiedzi przedstawiono przy opisie skuteczności klinicznej) i w takich podgrupach przedstawiono pozostałe wyniki skuteczności klinicznej.

W amerykańskim badaniu *Wirrell 2013* celem analizy była ocena użycia styrypentolu w leczeniu chorych z zespołem Dravet, a także ocena efektywności oraz bezpieczeństwa tego leku w zidentyfikowanych schematach stosowania. W badaniu wyróżniono 4 grupy schematów terapii: styrypentol podawany w monoterapii ($n = 6$), styrypentol podawany jedynie z klobazamem ($n = 35$), styrypentol podawany jedynie z walproinianem ($n = 15$) oraz styrypentol podawany z klobazamem i walproinianem ($n = 48$). Ponieważ tylko ostatnia grupa spełniała kryteria przyjęte w niniejszym raporcie, tylko dla tej grupy przedstawiono wyniki oceny skuteczności i bezpieczeństwa styrypentolu.

W tabeli poniżej zamieszczono informacje o przeptywie chorych w analizowanych badaniach.

Tabela 60. Przepływ chorych w badaniach bez randomizacji włączonych do oceny efektywności styrypentolu.

Badanie	Przepływ chorych
STP-1	Rekrutacja do badania: 27 chorych Zakończenie leczenia w fazie wstępnej: 3 (11,1%) Ukończenie fazy podstawowej badania: 24 (88,9%) Rozpoczęcie fazy wydłużonej: 21/24 (87,5%) Ukończenie fazy długoterminowej: 19/21 chorych (90,5%)
Inoue 2009	Rekrutacja do badania: 25 (w tym 8 chorych otrzymujących styrypentol z walproinianem oraz klobazamem) Ukończenie wczesnej fazy badania: 23 (92%*) Ukończenie późnej fazy badania: 17 (74%)
Kouga 2015	Do badania włączono 11 chorych, dla wszystkich przedstawiono wyniki oceny efektywności leku
Thanh 2002	Do badania włączono 46 chorych, dla wszystkich przedstawiono wyniki oceny efektywności leku
Wirrell 2013	Do badania włączono 82 chorych z zespołem Dravet, w tym 48 (58,5%) leczonych styrypentolem w skojarzeniu z walproinianem oraz klobazamem

W badaniu STP-1 wyjściowo rekrutacji poddano 27 chorych. Trzech (11,1%) z tych chorych zostało wykluczonych przed podaniem styrypentolu – 2 (7,4%) z powodu niskiej częstości napadów padaczki oraz 1 (3,7%) z powodu stosowania niedozwolonych leków. Pozostałych 24 chorych ukończyło kolejne fazy badania, włącznie z 12-tygodniową fazą leczenia ustalonymi dawkami leku. Spośród tych chorych, 21 (87,5%) rozpoczęło długoterminowy okres obserwacji (40 tygodni) – 3 (12,5%) chorych wycofało się z powodu braku odpowiedzi na leczenie. Długoterminowy okres obserwacji ukończyło 19/21 (90,5%) chorych – 2 (9,5%) chorych wycofało zgodę na udział w badaniu, natomiast u 1 (4,8%) stwierdzono użycie niedozwolonego leku. Pozostałe oceniane próby były badaniami retrospektywnymi, więc nie przedstawiono w nich informacji o przepływie pacjentów – podano jedynie ilu chorych uwzględniono w analizie.

W badaniu Inoue 2009 do prospektywnej oceny styrypentolu włączono 25 pacjentów. Jeden chory zakończył leczenie po 42 dniach z powodu utraty apetytu, natomiast kolejny pacjent wykazał objawy podrażnienia po rozpoczęciu terapii styrypentolem – oba przypadki nie zostały uwzględnione w dalszej ocenie, więc w fazie wczesnej i późnej wzięło udział 23 (92%) pacjentów. W późnej fazie tej próby leczenie styrypentolem zakończyło ogółem 6 (26%) chorych: powodem wykluczenia u 2 chorych było pogorszenie częstości napadów padaczki, natomiast u kolejnych 2 – brak zmian w częstości napadów. Jednego pacjenta wykluczono z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych (utrata apetytu), natomiast kolejnego wykluczono z nieznanego przyczyny. Autorzy próby zaznaczyli, że wśród 6 chorych którzy zakończyli terapię styrypentolem, 2 (33%) stosowało ten lek w skojarzeniu z walproinianem oraz klobazamem.

1.6.2. Charakterystyka włączonej populacji

1.6.2.1. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Dane odnośnie kryteriów włączenia oraz wyłączenia zastosowanych w każdym z analizowanych badań zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 61. Kryteria włączenia oraz wykluczenia pacjentów w badaniach bez randomizacji włączonych do oceny efektywności styrypentolu.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
STP-1	<ul style="list-style-type: none"> • kobiety i mężczyźni w wieku 1-30 lat • spełnienie kryteriów zespołu Dravet (potwierdzone przez niezależny zespół badawczy): <ul style="list-style-type: none"> ○ początek choroby w wieku < 1 r. ż. u noworodków prawidłowych pod innymi względami ○ gorączkowe lub nie gorączkowe napady toniczne lub toniczno-kloniczne, uogólnione lub jednostronne ○ możliwe napady miokloniczne, napady nieświadomości oraz napady częściowe ○ upośledzenie rozwojowe ujawniające się w 2. roku życia, z upośledzeniem funkcji poznawczych i motorycznych ○ obraz EEG prawidłowy w momencie pojawienia się choroby ○ możliwa wrażliwość na światło • niekontrolowane napady padaczki (≥ 4 w miesiącu) za pomocą terapii walproinianem i klobazamem • terapia walproinianem i klobazamem w ustalonej dawce przez co najmniej 4 tygodnie (dozwolono stosowanie bromków jako terapii dodatkowej) • masa ciała ≥ 5 kg 	<ul style="list-style-type: none"> • leki inne niż walproinian, klobazam oraz bromki
Inoue 2009	<ul style="list-style-type: none"> • zdiagnozowany zespół Dravet: <ul style="list-style-type: none"> ○ początek epilepsji w 1. roku życia z obecnością napadów klonicznych lub toniczno-klonicznych (lub połowicznych lub naprzemiennych), ale z prawidłowym rozwojem psychomotorycznym oraz obrazem EEG ○ postępujące objawy opóźnienia rozwoju po 1. roku życia ○ obecne inne rodzaje napadów (miokloniczne, nieświadomości, częściowe) • > 1 lat • leczenie przynajmniej 1 AED • > 4 napady toniczno-kloniczne padaczki w miesiącu 	<ul style="list-style-type: none"> • nie przedstawiono
Kouga 2015	<ul style="list-style-type: none"> • zdiagnozowany zespół Dravet (autorzy zaznaczyli, że wszyscy chorzy spełniali kryteria opisane w publikacji Hattori 2008) 	<ul style="list-style-type: none"> • nie przedstawiono
Thanh 2002	<ul style="list-style-type: none"> • dzieci z zespołem Dravet zdiagnozowanym według poniższych kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> ○ długie napady padaczkowe (> 15 min) pojawiające się w 1. roku życia ○ napady wywoływane gorączką 	<ul style="list-style-type: none"> • nie przedstawiono

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> ○ obecność napadów niegorączkowych, napadów mioklonicznych lub napadów nieświadomości ○ prawidłowy rozwój w 1. roku życia i jego zaburzenie w 2. roku życia ○ początkowo prawidłowy wynik zapisu EEG ○ brak napadów ogniskowych w dwóch kolejnych obrazach EEG ● styrypentol podawany w skojarzeniu z walproinianem oraz klobazamem, które okazały się nieskuteczne 	
<i>Wirrell 2013</i>	<ul style="list-style-type: none"> ● dzieci z zespołem Dravet leczone styrypentolem w ciągu 3 lat przed rozpoczęciem badania 	<ul style="list-style-type: none"> ● nie przedstawiono

Szczegółowe informacje dotyczące włączenia oraz wykluczenia chorych przedstawiono w trzech badaniach, *STP-1*, *Inoue 2009* oraz *Thanh 2002* – w pozostałych dwóch (*Kouga 2015*, *Wirrell 2013*) podano jedynie, że uwzględniono chorych (dzieci) ze zdiagnozowanym zespołem Dravet.

Ogółem, w badaniach *STP-1*, *Inoue 2009* oraz *Thanh 2002* wyszczególniono następujące kryteria diagnozy tego zespołu: pojawienie się napadów padaczkowych w 1. roku życia z początkowo prawidłowym zapisem EEG, prawidłowy rozwój w pierwszym roku i objawy opóźnienia rozwojowego od drugiego roku życia oraz obecność napadów tonicznych lub toniczno-klonicznych. Zaznaczono, że w przebiegu choroby mogły występować napady miokloniczne, gorączkowe oraz napady nieświadomości. W próbach *STP-1* oraz *Thanh 2002* zaznaczono, że styrypentol musiał być podawany w skojarzeniu z walproinianem oraz klobazamem, które okazały się nieskuteczne – w próbie *STP-1* nieskuteczność terapii definiowano przez występowanie ≥ 4 napadów padaczki w ciągu miesiąca, przy czym nie podano takiej definicji w próbie *Thanh 2002*. Z kolei w próbie *Inoue 2009* wymagano jedynie, by styrypentol był dodany do przynajmniej 1 innego leku przeciwpadaczkowego. W badaniach *STP-1* oraz *Inoue 2009* przedstawiono kryteria odnośnie wieku uwzględnianych chorych – w pierwszym włączano pacjentów w wieku 1-30 lat, natomiast w drugim chorych powyżej 1. roku życia. W próbie *Thanh 2002* podano jedynie że uwzględniono dzieci. Dodatkowo w badaniu *STP-1* wymagano, by uwzględnieni chorzy mieli masę ciała wynoszącą przynajmniej 5 kg.

Kryteria wykluczenia zdefiniowano tylko w badaniu *STP-1* – z próby wykluczano chorych otrzymujących inne leki niż walproinian, klobazam oraz bromki.

1.6.2.2. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

Wyjściowe charakterystyki chorych ocenianych w ramach skojarzenia styrypentolu z walproinianem oraz klobazamem przedstawiono w dwóch analizowanych badaniach, *STP-1* oraz *Kouga 2015* – w przypadku prób *Wirrell 2013* oraz *Inoue 2009* charakterystyki podano dla całej grupy ocenianej

w badaniu, w tym również chorych otrzymujących styrypentol w monoterapii lub w skojarzeniu innym niż uwzględniane w niniejszej analizie; natomiast w przypadku próby *Thanh 2002* charakterystyk nie przedstawiono – wiadomo jedynie o rozkładzie płci w tym badaniu. Wybrane charakterystyki chorych zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 62. Wyjściowe charakterystyki kliniczne oraz demograficzne chorych w badaniach bez randomizacji włączonych do oceny efektywności styrypentolu.

Charakterystyka pacjentów	STP-1 N = 24	Inoue 2009 N = 25	Kouga 2015 N = 11	Thanh 2002 N = 46	Wirrell 2013 N = 82 [^]
Wiek, średnia (SD) [lata]	8,50 (7,59)*	1 do 22 lat	5-7,3 lat zakres: 1,2-12,1 lat	bd.	bd.
Odsetek pacjentów płci męskiej, n (%)	15 (62,5%)	7 (28%*)	6 (54,5%)	25 (54,3%*)	38 (46%)
Wiek wystąpienia padaczki, średnia (SD) [miesiące]	5,83 (2,81)*	bd.	bd.	bd.	bd.
Średnia wyjściowa częstość napadów (SD)	16,96 (30,68)*	bd.	bd.	bd.	bd.
Masa ciała, średnia (SD) [kg]	bd.	bd.	18,8 (8,42)*	bd.	bd.

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] charakterystyki dotyczą całej ocenianej grupy chorych, w tym pacjentów otrzymujących styrypentol monoterapii lub w skojarzeniu innym niż walproinian/klobazam.

Średni wiek chorych w badaniu *STP-1* wynosił 8,5 lat, i był nieco wyższy niż ogólny wiek pacjentów z badania *Kouga 2015*, gdzie średni wiek wynosił 5-7,3 lat (zakres od 1,2 do 12,1 lat). W badaniu *Inoue 2009* uwzględniono chorych w wieku od 1 do 22 lat, przy czym 17 chorych było w wieku od 1 do 8 lat (mediana wieku 3 lata), natomiast 8 – w wieku od 13 do 22 lat (mediana wieku 19 lat). Autorzy próby *STP-1* zaznaczyli ponadto, że wiek wystąpienia pierwszych objawów padaczki wynosił średnio 5,83 (SD: 2,81) miesięcy.

W badaniach *STP-1* oraz *Kouga 2015* przeważała płeć męska: odsetek pacjentów takiej płci wyniósł 62,5% w badaniu *STP-1* oraz 54,5% w badaniu *Kouga 2015*. Podobny odsetek mężczyzn odnotowano w próbie *Thanh 2002*, 54,3%, natomiast w próbie *Wirrell 2013* udział pacjentów płci męskiej (46% w całej analizowanej populacji) był mniejszy niż udział chorych płci żeńskiej, podobnie w badaniu *Inoue 2009*, gdzie odsetek pacjentów płci męskiej wyniósł 28%. W próbie *STP-1* podano również wyjściową częstość napadów, która średnio wyniosła 16,96 (SD: 30,68). Z kolei autorzy próby *Kouga 2015* przedstawili średnią masę ciała analizowanych chorych, która ogółem wyniosła 18,8 (SD: 8,42).

1.6.3. Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

W tabeli poniżej zebrano informacje odnośnie interwencji stosowanych w poszczególnych badaniach uwzględnionych w analizie. Dokładne dane o schemacie dawkowania na każdym z etapów badania przedstawiono jedynie w próbie *STP-1* oraz *Inoue 2009*, natomiast pozostałe próby przeważnie prezentowały jedynie średnie dawki stosowanego styrypentolu, co może wynikać z faktu, że były to próby retrospektywne i nie wprowadzono ujednoliconego schematu leczenia wśród ocenianych pacjentów.

Tabela 63. Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby w badaniach bez randomizacji włączonych do oceny efektywności klinicznej styrypentolu.

Badanie	Charakterystyka procedur
<p><i>STP-1</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • faza wstępna (4 tyg.): klobazam i walproinian w stałych dawkach (w maksymalnej dawce odpowiednio 0,5 mg/kg/dzień i 30 mg/kg/dzień) • faza dopasowania dawkowania (4 tyg.): styrypentol w dawce początkowej: <ul style="list-style-type: none"> ○ 20 mg/kg/dzień u chorych z masą ciała < 50 kg; dawkę zwiększano o 10 mg/kg/dzień na tydzień do 50 mg/kg/dzień ○ 1000 mg/dzień u chorych z masą ciała ≥ 50 kg; dawkę zwiększano o 500 mg/dzień do 2500 mg/dzień • faza stałego dawkowania (12. tyg.): styrypentol w dawce 50 mg/kg/dzień (lub 2500 mg/dzień u chorych z masą ciała ≥ 50 kg) • ocena długoterminowa (40 tyg.): dawkowanie jak w fazie stałego dawkowania, z możliwością dopasowania dawki indywidualnie do pacjenta • styrypentol podawano w dawkach podzielonych 2-3 razy w ciągu dnia w trakcie lub tuż po posiłku • dozwolone było zmniejszenie dawki klobazamu lub walproinianu odpowiednio o 25% lub 30% tygodniowo, jeśli występowały AEs związane z leczeniem (<i>Inoue 2014</i>) • zmiana dawkowania nie była dozwolona w fazie wstępnej; niedozwolone było również zwiększanie dawki (<i>Inoue 2015</i>) <p>Dodatkowe leczenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • bromki – chorzy musieli stosować leki w stałej dawce na 8 tyg. przed fazą wstępną aż do zakończenia fazy stałego dawkowania; dozwolone było wyłącznie zmniejszenie dawki ze względów bezpieczeństwa (<i>Inoue 2015</i>) • diazepam w sytuacjach nagłych (<i>Inoue 2014</i>)
<p><i>Inoue 2009</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • faza wstępna (4 tyg.): dotychczasowe leczenie AED (nie przedstawiono informacji o dawkowaniu) • faza dopasowania dawkowania (różna długość): styrypentol podawany 2 razy dziennie w dawce początkowej: <ul style="list-style-type: none"> ○ 50 mg/kg/dzień u chorych z masą ciała < 20 kg ○ 1000 mg/dzień u chorych z masą ciała > 50 kg ○ możliwość dostosowywania dawki leków towarzyszących • faza stałego dawkowania (4. tyg.): leki podawane w ustalonym dawkowaniu • faza wczesna (ang. <i>early period</i>, kolejne 4 tyg.): leki podawane w ustalonym dawkowaniu, ocena napadów i bezpieczeństwa vs faza wstępna • faza długoterminowa (różna długość): możliwość dopasowania styrypentolu do maksymalnej dawki 100 mg/kg/dzień lub 4000 mg/dzień oraz dawek leków towarzyszących, w zależności od stanu chorego • faza stałego dawkowania (4. tyg.): leki podawane w ustalonym dawkowaniu

Badanie	Charakterystyka procedur
	<ul style="list-style-type: none"> • faza późna (ang. <i>late period</i>, kolejne 4 tyg.): leki podawane w ustalonym dawkowaniu, ocena napadów i bezpieczeństwa vs faza wstępna
<i>Kouga 2015</i>	Każdy z pacjentów otrzymywał indywidualnie dopasowane leczenie; większość chorych otrzymywała styrypentol dwa razy dziennie, z wyjątkiem dwóch chorych otrzymujących lek tylko wieczorem. Średnia dawka STP wyniosła 28,75 (SD: 14,96) mg/kg, walproinianu 26,28 (SD: 7,91), klobazamu 0,35 (SD: 0,14). Pacjenci (poza 1) otrzymywali także bromek potasu, a jeden chorych otrzymywał dodatkowo klobazepam.
<i>Thanh 2002</i>	Styrypentol podawany w dawce 50-100 mg/kg/dzień, walproinian w dawce 10-30 mg/kg/dzień oraz klobazam w dawce 0,2-1 mg/kg/dzień
<i>Wirrell 2013</i>	Mediana początkowej dawki styrypentolu w całej analizowanej grupie wyniosła 28 (IQR: 20; 43) mg/kg/dzień, mediana maksymalnej dawki wyniosła 42 (IQR: 30; 56) mg/kg/dzień, mediana dawki w momencie ostatniej oceny wyniosła 30 (IQR: 22; 43) mg/kg/dzień. Dodatkowe leczenie (w grupie chorych stosujących styrypentol w skojarzeniu z walproinianem oraz klobazamem): topiramát (14/48, 29,2%), lewetyracetam (9/48, 18,8%), etosuksymid (3/48, 6,3%), klobazepam (2/48, 4,2%), klorazepat (2/48, 4,2%), fenobarbital (2/48, 4,2%), fenytoina (2/48, 4,2%), lamotrygina (2/48, 4,2%), felbamat (1/48, 2,1%), wiggabatryna (1/48, 2,1%), zonisamid (1/48, 2,1%), lorazepam (1/48, 2,1%), mesuksymid (1/48, 2,1%) oraz dożylnie gammaglobuliny (1/48, 2,1%). Jeden pacjent stosował również werapamil. Pacjenci w tej grupie otrzymywali medianę 1 (IQR: 0; 2) dodatkowego leczenia.

W badaniu *STP-1*, w początkowej 4-tygodniowej fazie badania stosowano jedynie klobazam z walproinianem w maksymalnych dawkach odpowiednio 0,5 mg/kg/dzień oraz 30 mg/kg/dzień, bez możliwości zmiany dawkowania. W kolejnej fazie badania, mającej na celu ustalenie optymalnego dawkowania docelowej terapii, wprowadzono styrypentol w początkowej dawce 20 mg/kg/dzień u chorych z masą ciała < 50 kg oraz 1000 mg u chorych z masą ciała ≥ 50 kg, która mogła być dostosowywana co tydzień o 10 lub 500 mg w zależności od masy ciała (szczegóły w tabeli powyżej). Styrypentol był podawany w dawkach podzielonych 2-3 razy w ciągu dnia w trakcie lub po posiłku. Po ustaleniu optymalnej dawki pacjenci otrzymywali leczenie bez zmian (umożliwiono zmniejszenie dawek klobazamu oraz walproinianu w przypadku pojawienia się zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem) przez 12 tygodni w fazie stałego dawkowania. Chorzy, którzy ukończyli 12-tygodniowy okres leczenia ustaloną dawką leków, mieli możliwość uczestniczenia w 40-tygodniowej fazie mającej na celu długoterminową ocenę leczenia styrypentolem (wyniki tej fazy przedstawiono w publikacji *Inoue 2015*). W fazie oceny długoterminowej pacjenci mogli mieć indywidualnie modyfikowaną dawkę styrypentolu do maksymalnej granicy 2500 mg/dzień, oraz zredukowane dawki klobazamu/walproinianu w przypadku pojawienia się zdarzeń niepożądanych. W badaniu *STP-1* dozwolono stosowanie dodatkowego leczenia w postaci bromków oraz diazepamu w nagłych sytuacjach.

Jak już opisano powyżej, badanie *Inoue 2009* składało się z kilku etapów: fazy wstępnej oraz dwóch faz, w których oceniano skuteczność oraz bezpieczeństwo (faza wczesna oraz późna) – ocena ta następowała zawsze w 4-tygodniowym okresie po również 4-tygodniowym okresie stabilizacji dawkowania. Styrypentol wprowadzono po fazie wstępnej w dawce początkowej wynoszącej 50

mg/kg/dzień u pacjentów z masą ciała < 20 kg, oraz 1000 mg/dzień u pozostałych chorych. Pomiędzy fazą wstępną a fazą wczesną możliwe było dostosowywanie dawki leków towarzyszących (ustabilizowane na 4 tygodnie przed fazą wczesną), natomiast pomiędzy fazą wczesną a fazą późną dopuszczono modyfikację dawkowania wszystkich leków łącznie ze styrypentolem do maksymalnej dawki 100 mg/kg/dzień lub 4000 mg/dzień (dawki również były stabilizowane na 4 tygodnie przed fazą późną). W późnej fazie badania, średnia dawka styrypentolu wyniosła 59,0 mg/kg (30-100 mg/kg) u chorych w wieku 1-8 lat oraz 1469 mg (500-3000 mg) u chorych w wieku 13-22 lat. W badaniu *Inoue 2009* tylko 8 chorych uwzględnionych w ocenie otrzymywało skojarzenie styrypentolu z walproinianem oraz klobazamem, dlatego tylko ci chorzy zostali uwzględnieni w niniejszej analizie.

W badaniu *Kouga 2015* większość chorych otrzymywała styrypentol dwa razy dziennie, poza dwoma, u których lek podawano raz dziennie wieczorem. Chorzy (poza jednym nie otrzymującym dodatkowego leczenia) otrzymywali dodatkowo bromek potasu, a w przypadku jednego chorego zastosowano dodatkowo również klonazepam. W badaniu podano informacje o średniej dawce styrypentolu, walproinianu oraz klobazamu, które wyniosły odpowiednio 28,75 (SD: 14,96) mg/kg/dzień, 26,28 (SD: 7,91) mg/kg/dzień oraz 0,35 (SD: 0,14) mg/kg/dzień.

W badaniu *Thanh 2002* zaznaczono, że chorzy otrzymywali styrypentol w dawce 50-100 mg/kg/dzień, walproinian w dawce 10-30 mg/kg/dzień oraz klobazam w dawce 0,2-1 mg/kg/dzień. Przy ostatniej wizycie w okresie obserwacji średnia dawka STP u chorych z odpowiedzią niepodlegającą ocenie wynosiła średnio 35 mg/kg/dzień i była istotnie niższa od średniej dawki leku 61 mg/kg/dzień u chorych łącznie w pozostałych podgrupach ($p < 0,001$). Niższa dawka w grupie z odpowiedzią niepodlegającą ocenie wynikała z nietolerancji leczenia STP, która nie pozwalała na intensyfikowanie dawkowania oraz wymagała redukcji dawki leku z powodu zdarzeń niepożądanych. Autorzy zaznaczyli, że zmiana dawkowania walproinianu oraz klobazamu nie była konieczna w celu kontroli ewentualnych zdarzeń niepożądanych. Na początku i końcu okresu obserwacji dawki powyższych leków wynosiły odpowiednio 24 mg/kg/dzień i 19 mg/kg/dzień, oraz 0,53 mg/kg/dzień i 0,49 mg/kg/dzień (w obu przypadkach zmiana nie była istotna statystycznie).

Autorzy próby *Wirrell 2013* podali mediany poszczególnych dawek styrypentolu w całej analizowanej grupie, nie wiadomo więc jakie dawkowanie zastosowano w grupie otrzymującej ten lek w skojarzeniu z walproinianem oraz klobazamem – ogółem mediana początkowej dawki tego leku wyniosła 28 (IQR: 20-43) mg/kg/dzień, mediana maksymalnej dawki wyniosła 42 (IQR: 30-56) mg/kg/dzień, natomiast mediana dawki w momencie ostatniej oceny wyniosła 30 (IQR: 22-43) mg/kg/dzień. W badaniu zaznaczono, że pacjenci leczeni styrypentolem w skojarzeniu z walproinianem i klobazamem otrzymywali medianę 1 (IQR: 0; 2) dodatkowych leków (szczegóły w tabeli powyżej). W badaniu zaznaczo-

no również, że zbierano informacje na temat leczenia ratunkowego stosowanego przez pacjentów: diazepam, lorazepam, midazolam oraz klonazepam.

1.6.4. Skuteczność kliniczna

Informacje na temat skuteczności klinicznej w badaniach bez randomizacji dotyczących styrypentolu zebrano w rozdziałach poniżej. W przypadku próby *Inoue 2009*, informacje na temat skuteczności styrypentolu stosowanego w skojarzeniu z walproinianem oraz klobazamem udało się uzyskać jedynie dla odsetka chorych ze zmniejszeniem częstości napadów o 50% lub więcej, oraz dla liczby chorych wolnych od napadów padaczki – dane te odczytano z tabeli zawartej w suplemencie do publikacji *Inoue 2009*. Pozostałe wyniki badania dotyczyły całej ocenianej populacji (różne skojarzenia styrypentolu) i nie zostały opisane.

1.6.4.1. Odpowiedź na leczenie

Odpowiedź na leczenie była punktem końcowym, który oceniano w czterech analizowanych badaniach (*STP-1*, *Kouga 2015*, *Thanh 2002*). W badaniu *STP-1* odpowiedź na leczenie zdefiniowano jako uzyskanie zmniejszenia o $\geq 50\%$ częstości napadów klonicznych lub kloniczno-tonicznych w ostatnich 4 tygodniach fazy ustalonego dawkowania, w porównaniu do częstości napadów w 4-tygodniowym okresie wstępnym. W próbie *Kouga 2015* nie definiowano odpowiedzi na leczenie, przedstawiono jednak odsetek chorych uzyskujących $> 50\%$ zmniejszenie częstości napadów padaczkowych. W badaniu *Inoue 2009* również nie definiowano odpowiedzi na leczenie, oceniono jednak odsetek chorych ze zmniejszeniem o $\geq 50\%$ częstości napadów klonicznych lub kloniczno-tonicznych w fazie wczesnej oraz późnej, w stosunku do fazy wstępnej.

W badaniu *Thanh 2002* odpowiedź na leczenie rozpatrywano u pacjentów, którzy byli leczeni styrypentolem przynajmniej przez rok, w tym w dawce 50 mg/kg/dzień przynajmniej przez 6 miesięcy. Odpowiedź na leczenie zdefiniowano w następujący sposób:

- Całkowita odpowiedź na leczenie – zmniejszenie częstości napadów o $\geq 50\%$, zmniejszenie czasu trwania napadów $\geq 50\%$ i zanik występowania stanów padaczkowych; napady choroby rozpatrywano w przeliczeniu na miesiąc uśredniając wyniki z 3 miesięcy;
- Częściowa (umiarkowana) odpowiedź na leczenie – spełnienie 2 z 3 kryteriów odpowiedzi całkowitej;
- Niewystarczająca odpowiedź – spełnienie 1 z 3 kryteriów odpowiedzi całkowitej;
- Odpowiedź nie podlegająca ocenie – pacjenci leczeni styrypentolem krócej niż 1 rok, lub otrzymujący lek w dawce mniejszej niż 50 mg/kg/dzień, lub nie mogący utrzymać stałej dawki

50 mg/kg/dzień przez co najmniej 6 miesięcy z powodu pojawiających się zdarzeń niepożądaných.

Informacje na temat odpowiedzi na leczenie uzyskane z analizowanych badań zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 64. Ocena odpowiedzi na leczenie w badaniach bez randomizacji włączonych do oceny efektywności styrypentolu.

Badanie	Chorzy z odpowiedzią na leczenie, n (%)	
	N	n (%)
STP-1 (faza leczenia do 12 tygodni, Inoue 2014)	Populacja ogólna	24 16 (66,7%) 95% CI: 44,7%; 84,4%
	Chorzy 1-18 lat:	20 13 (65,0%) 95% CI: 40,8%; 84,6%
	Chorzy 19-30 lat:	4 3 (75,0%) 95% CI: 19,4%; 99,4%
STP-1 (faza leczenia do 40 tygodni, Inoue 2015)	24	13* (54%)
Inoue 2009, faza wczesna (po okresie dopasowania dawek leków towarzyszących)	8^^	6 (75%)*
Inoue 2009, faza późna (po okresie dopasowania dawek leków towarzyszących oraz styrypentolu)	8^^	3 [§] (37,5%)*
Kouga 2015	11	6 (54%)
Thanh 2002	≥ 50 zmniejszenie częstości napadów padaczki	23 (50%)*^
	Całkowita odpowiedź na leczenie:	10 (21,7%*)
	Odpowiedź częściowa:	46 20 (43,5%*)
	Niewystarczająca odpowiedź:	4 (8,7%*)
	Odpowiedź nie podlegająca ocenie:	12 (26,1%*)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ odsetek chorych z przynajmniej 50% zmniejszeniem częstości napadów obliczono na podstawie informacji o udziale tych chorych w poszczególnych grupach zdefiniowanej w tym badaniu odpowiedzi na leczenie przy czym założono, że w grupie z niewystarczającą odpowiedzią żaden z 4 pacjentów nie uzyskał takiego zmniejszenia;

^^ dane dla chorych otrzymujących styrypentol w skojarzeniu z walproinianem oraz klobazamem;

§ ogółem w fazie późnej 4 chorych leczonych wcześniej skojarzeniem styrypentolu z walproinianem oraz klobazamem uzyskało odpowiedź na leczenie, ale jeden z nich stosował w tej fazie jako skojarzenie walproinian z zonisamidem, dlatego nie został uwzględniony w obliczeniach.

Odsetki chorych uzyskujących odpowiedź na leczenie (rozumianą jako zmniejszenie częstości występowania napadów padaczki o 50% lub więcej) był podobny w badaniach STP-1 i Kouga 2015, wynosząc odpowiednio 66,7% (95% CI: 44,7%; 84,4%) oraz 54%. W długoterminowej fazie badania STP-1 odsetek chorych uzyskujących odpowiedź na leczenie utrzymywał się na wysokim poziomie (54%). Podobne wyniki uzyskano w próbie Inoue 2009 – we wczesnej fazie oceny odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie wynosił 75%, natomiast w późniejszej fazie (bo dłuższym okresie leczenia i dosto-

sowaniu dawki wszystkich leków) utrzymywał się na poziomie 38%. Rozpatrując podgrupy wyróżnione w próbie STP-1 starsi chorzy (19-30 lat) nieco częściej uzyskiwali odpowiedź na leczenie niż młodsi (1-18 lat) 75% vs 65%, jednak mała liczebność grupy pacjentów w wieku 19-30 lat ($n = 4$) nie pozwala na wiarygodne oszacowanie.

W badaniu STP-1 podano również, że w podgrupie chorych otrzymujących dodatkowo bromki ($n = 14$) odsetek chorych uzyskujących odpowiedź na leczenie wyniósł ogółem 57,1% (8/14, 95% CI: 28,9%; 82,3%); 58,3% (7/12, 95% CI: 27,7%; 84,8%) w populacji chorych w wieku 1-18 lat, oraz 50% (1/2) w populacji chorych w wieku 19-30 lat. Z kolei w podgrupie chorych, w której nie stosowano bromków, odpowiedź na leczenie uzyskało ogółem 80,0% (8/10, 95% CI: 44,4%; 97,5%), w tym 75,0% (6/8, 95% CI: 34,9%; 96,8%) w podgrupie chorych w wieku 1-18 lat, oraz 100% (2/2) w podgrupie pacjentów w wieku 19-30 lat. W badaniu tym zaznaczono również, że w podgrupie chorych w wieku 1-18 lat 12 (60,0%) pacjentów stosowało w okresie wejściowym diazepam jako lek ratunkowy. Po wprowadzeniu styrypentolu, tylko 5 (25,0%) chorych stosowało diazepam jako lek ratunkowy w fazie z ustalonym dawkowaniem, przy czym częstość stosowania tego leku ratunkowego (w porównaniu do okresu wejściowego) wzrosła u 3 (60%) spośród nich. W podgrupie chorych w wieku 19-30 lat pacjenci nie stosowali diazepamu jako leku ratunkowego.

W badaniu *Thanh 2002* całkowitą odpowiedź na leczenie uzyskało 10/46 (21,7%) pacjentów, natomiast 20/46 (43,5%) chorych zostało sklasyfikowanych jako uzyskujących odpowiedź częściową. Nie-wystarczającą odpowiedź na leczenie uzyskało tylko 4/46 (8,7%) chorych, natomiast pozostali pacjenci nie podlegali ocenie odpowiedzi: 12/46 (26,1%). Autorzy publikacji zaznaczyli, że wśród chorych z odpowiedzią częściową 7/20 (35,0%) uzyskało zmniejszenie częstości napadów padaczki o $\geq 50\%$; a wśród chorych nie podlegających ocenie odpowiedzi połowa (6/12) charakteryzowała się zmniejszeniem częstości napadów padaczki o 50% lub więcej – zakładając że w grupie 10 chorych z całkowitą odpowiedzią wszyscy mieli takie zmniejszenie, ogółem liczba chorych uzyskujących zmniejszenie częstości napadów o 50% lub więcej w badaniu *Thanh 2002* wyniosła 23/46 (50%), co było wynikiem podobnym do obserwowanego w pozostałych badaniach.

1.6.4.2. Zmiany częstości napadów

Informacje o zmianach częstości występowania napadów padaczki przedstawiono tylko w 1 ocenianym badaniu, *Thanh 2002*. Wyniki przedstawiono zarówno dla populacji ogółem, jak również w podziale na podgrupy wyróżnione na podstawie odpowiedzi na leczenie. Dane na temat zmian częstości występowania napadów padaczki w całej populacji badania *Thanh 2002* zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 65. Zmiany częstość napadów padaczki w badaniach bez randomizacji włączonych do oceny efektywności styrypentolu.

Badanie	Częstość występowania napadów padaczkowych w miesiącu, mediana (zakres)			
	N	Wartość początkowa	Wartość końcowa	Istotność zmian
Thanh 2002	46	9 (1-120)	3 (0,5-30)	p < 0,001

W badaniu *Thanh 2002* mediana wyjściowej częstości napadów padaczki wyniosła 9 (zakres: 1-120)/miesiąc i uległa znamiennej ($p < 0,001$) zmniejszeniu do 3 (zakres: 0,5-30)/miesiąc podczas terapii styrypentolem.

W tabeli poniżej zestawiono również wyniki oceny częstości występowania napadów padaczkowych w poszczególnych podgrupach wyróżnionych na podstawie odpowiedzi na leczenie.

Tabela 66. Zmiany częstość napadów padaczki w podgrupach chorych badania Thanh 2002.

Podgrupa	Częstość występowania napadów padaczkowych w miesiącu, mediana (zakres)			
	N	Wartość początkowa	Wartość końcowa	Istotność zmian
Całkowita odpowiedź na leczenie	10	10 (4-30)	2,7 (0,5-6)	p = 0,002
Odpowiedź częściowa	20	4 (1-120)	3 (1-30)	p = 0,37
Niewystarczająca odpowiedź	4	14 (3-45)	3,7 (1-13)	p = 0,5
Odpowiedź nie podlegająca ocenie	12	27,5 (1-90)	6,5 (1-60)	p = 0,004

Niezależnie od rodzaju odpowiedzi na leczenie, w każdej z wyróżnionych podgrup obserwowano zmniejszenie częstości napadów padaczki podczas terapii styrypentolem, jednak statystycznie wyniki odnotowano w podgrupie chorych z całkowitą odpowiedzią na leczenie (co wynika pośrednio z kryteriów odpowiedzi w tej grupie – wszyscy chorzy musieli mieć przynajmniej 50% redukcję częstości napadów) oraz w grupie, w której nie oceniano odpowiedzi. W pierwszej z tych grup częstość występowania napadów padaczkowych uległa zmniejszeniu od mediany 10 (zakres: 4-30) do mediany 2,7 (zakres: 0,5-6) napadów w miesiącu ($p = 0,002$), natomiast w drugiej podgrupie mediana częstości napadów zmniejszyła się z 27,5 (zakres: 1-90) do 6,5 (zakres: 1-60) napadów w miesiącu ($p = 0,004$).

1.6.4.3. Odsetek chorych wolnych od napadów padaczki

Informacje o chorych całkowicie wolnych od napadów padaczki w okresie obserwacji uzyskano z dwóch analizowanych badań, *STP-1* oraz *Inoue 2009*. Uzyskane wyniki zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 67. Odsetek chorych wolnych od napadów padaczki w badaniach bez randomizacji włączonych do oceny efektywności styrypentolu.

Badanie	Chorzy z odpowiedzią na leczenie, n (%)	
	N	n (%)
STP-1 (faza leczenia do 12 tygodni, <i>Inoue 2014</i>)	Populacja ogólna	24 4 (16,7%*)
	Chorzy 1-18 lat:	20 3 (15,0%*)
	Chorzy 19-30 lat:	4 1 (25,0%*)
STP-1 (faza leczenia do 40 tygodni, <i>Inoue 2015</i>)	24	2 (8,3%*)
<i>Inoue 2009</i>	8 [^]	0 (0%)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] dane dla chorych otrzymujących styrypentol w skojarzeniu z walproinianem oraz klobazamem.

Odsetek chorych wolnych od napadów padaczki w populacji ogólnej wyniósł 16,7% (4 pacjentów); wśród pacjentów w wieku 1-18 lat brak napadów padaczki stwierdzono u 3/20 (15,0%), natomiast wśród chorych w wieku 19-30 lat – u 1/4 (25,0%).

W dłuższym okresie badania STP-1 (publikacja *Inoue 2015*) brak napadów padaczki stwierdzono u 2/24 (8,3%) chorych, przy czym zaznaczono, że 2 chorych było wolnych od napadów toniczno-klonicznych, natomiast 1 spośród nich także od napadów każdej postaci.

W badaniu *Inoue 2009* zarówno w fazie wstępnej, jak i późnej nie stwierdzono żadnego przypadku chorego wolnego od napadów padaczki wśród chorych leczonych styrypentolem w skojarzeniu z walproinianem oraz klobazamem.

1.6.4.4. Zmniejszenie czasu trwania napadu padaczki

Informacje o zmniejszeniu czasu trwania napadów padaczki przedstawiono w dwóch analizowanych badaniach, STP-1 oraz *Thanh 2002* – dane te umieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 68. Zmniejszenie czasu trwania napadów padaczki w badaniach bez randomizacji włączonych do oceny efektywności styrypentolu.

Badanie	Czas trwania napadu padaczkowego, średnia (SD) lub mediana (zakres) [min]			
	N	Wartość początkowa	Wartość końcowa	Istotność zmian
Populacja ogólna				
STP-1 (faza leczenia do 12 tygodni, <i>Inoue 2014</i>)	24	1,9 (1,5)	0,8 (0,6)	p = 0,0019
STP-1 (faza leczenia do 40 tygodni, <i>Inoue 2015</i>)	19	1,9 (1,5)	2,6 (6,7)	p = 0,6194
	18 [^]	bd.	1,1 (0,7)	p = 0,0489
<i>Thanh 2002</i>	46	7,5 (1-15)	1,5 (0,15-22,5)	p < 0,001

Badanie	Czas trwania napadu padaczkowego, średnia (SD) lub mediana (zakres) [min]			
	N	Wartość początkowa	Wartość końcowa	Istotność zmian
Pacjenci w wieku 1-18 lat				
STP-1	20	2,1 (1,6)	0,9 (0,7)	p = 0,0023
Pacjenci w wieku 19-30 lat				
STP-1	4	0,92 (0,14)	0,68 (0,46)	p = 0,3779; NS

^ wyniki dla populacji z pominięciem jednego chorego ze skrajnym pomiarem;
NS nieistotne statystycznie.

W populacji ogólnej badania STP-1 czas trwania napadu padaczki wynosił wyjściowo średnio 1,9 (SD: 1,5) minut i uległ zmniejszeniu podczas terapii styrypentolem prawie o połowę do średnio 0,8 (SD: 0,6) minut, co było znamiennej statystycznie zmianą (p = 0,0019). W populacji chorych w wieku 1-18 lat, napady padaczki wyjściowo trwały średnio 2,1 (SD: 1,6) minut i podczas terapii styrypentolem uległy zmniejszeniu do 0,9 (SD: 0,7) minut, co było istotną różnicą (p = 0,0023), natomiast w populacji pacjentów w wieku 19-30 lat czas trwania napadów uległ zmniejszeniu od 0,92 (SD: 0,14) minut do 0,68 (SD: 0,46) minut (p = 0,3779, oszacowanie dla bardzo małej grupy n = 4 chorych). W ocenie długoterminowej czas trwania napadów padaczki uległ zwiększeniu w stosunku do wartości wyjściowych, do średnio 2,6 (SD: 6,7) minut, choć zmiana ta nie była znamiennej statystycznie (p = 0,6194). Autorzy badania zaznaczyli, że wpływ na zawyżenie tego czasu w dłuższym okresie obserwacji mógł mieć wynik jednego pacjenta, który miał atak trwający 30 minut. Po wykluczeniu tej obserwacji, odnotowano zmniejszenie średniego czasu trwania ataku do 1,1 (SD: 0,7) minut, co było znamienym statystycznie zmniejszeniem w stosunku do wartości wyjściowej (p = 0,0489).

W próbie *Thanh 2002* mediana czasu trwania napadu padaczki uległa znamiennej zmniejszeniu od wyjściowo 7,5 (zakres: 1-15) minut do 1,5 (zakres: 0,15-22,5) minut i obserwowana zmiana była znamiennej statystycznie (p < 0,001). Dodatkowo w badaniu tym przedstawiono zmiany czasu trwania napadu padaczkowego w podziale na podgrupy chorych wyróżnione pod względem rodzaju odpowiedzi na leczenie – wyniki te zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 69. Zmniejszenie czasu trwania napadów padaczki w podgrupach chorych badania *Thanh 2002*.

Podgrupa	Czas trwania napadu padaczkowego, średnia (SD) [min] lub mediana (zakres)			
	N	Wartość początkowa	Wartość końcowa	% zmniejszenie, Istotność zmian
Całkowita odpowiedź na leczenie	10	7,5 (2-12,5)	1,4 (0,75-2,5)	81,3%* p = 0,002
Odpowiedź częściowa	20	7,5 (1-15)	1,5 (0,15-22,5)	80,0%* p = 0,001

Podgrupa	Czas trwania napadu padaczkowego, średnia (SD) [min] lub mediana (zakres)			
	N	Wartość początkowa	Wartość końcowa	% zmniejszenie, Istotność zmian
Niewystarczająca odpowiedź	4	8,7 (4-10)	2,7 (0,6-bd.)	69,0%* p = 0,125
Odpowiedź nie podlegająca ocenie	12	6,5 (1,5-15)	1 (0,25-3)	84,6%* p = 0,002

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Poza grupą z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie, czas trwania napadów padaczkowych uległ znamiennej statystycznie zmniejszeniu. W podgrupie chorych z całkowitą odpowiedzią na leczenie mediana czasu trwania napadów padaczki uległa zmniejszeniu z 7,5 (zakres: 2-12,5) minut do 1,4 (zakres: 0,75-2,5) minut, p = 0,002, natomiast w podgrupie chorych z częściową odpowiedzią z 7,5 (zakres: 1-15) minut do 1,5 (zakres: 0,15-22,5) minut, p = 0,001. Wśród chorych nie podlegających ocenie odpowiedzi na leczenie, mediana czasu trwania napadów padaczki uległa zmniejszeniu z 6,5 (zakres: 1,5-15) minut do 1 (0,25-3) minut, p = 0,002. W grupie niewystarczającej odpowiedzi na leczenie, wszystkich 4 chorych miało zmniejszenie czasu trwania napadu padaczkowego o 50% lub więcej, chociaż u 3 chorych wciąż stwierdzano stany padaczkowe.

1.6.4.5. Ocena występowania stanu padaczkowego

Odsetek chorych, u których stwierdzono stan padaczkowy, przedstawiono w badaniu *Thanh 2002*. Informacje na temat zmiany liczby chorych z tym stanem podczas leczenia styrypentolem zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 70. Odsetek chorych ze stanem padaczkowym w badaniach bez randomizacji włączonych do oceny efektywności styrypentolu.

Badanie	Chorzy ze stanem padaczkowym, n (%)			
	N	Wartość początkowa	Wartość końcowa	Istotność zmian
<i>Thanh 2002</i>	46	42* (91%)	20* (44%)	p < 0,001

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Stan padaczkowy odnotowano wyjściowo u 42 (91%) chorych, natomiast na końcu obserwacji liczba ta uległa zmniejszeniu do 20 (44%), co było istotną statystycznie poprawą (p < 0,001). W badaniu przedstawiono również odsetek chorych ze stanem padaczkowym w podziale na grupy z określoną odpowiedzią na leczenie – informacje te przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 71. Odsetek chorych ze stanem padaczkowym w podgrupach chorych badania Thanh 2002.

Podgrupa	N	Chorzy ze stanem padaczkowym, n (%)		
		Wartość początkowa	Wartość końcowa	Istotność zmian
Całkowita odpowiedź na leczenie	10	10* (100%)	4* (40%)	bd.
Odpowiedź częściowa	20	18* (90%)	6* (30%)	bd.
Niewystarczająca odpowiedź	4	2* (50%)	3* (75%)	bd.
Odpowiedź nie podlegająca ocenie	12	12* (100%)	8* (64%)	bd.

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Z wyjątkiem grupy chorych z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie, gdzie liczba chorych ze stanem padaczkowym zwiększyła się podczas leczenia (z 2 do 3 chorych), w wyróżnionych podgrupach obserwowano zmniejszenie odsetka chorych ze stanem padaczkowym. W grupie chorych z całkowitą odpowiedzią na leczenie, stan padaczkowy występował wyjściowo u wszystkich pacjentów, a w ciągu czterech tygodni od wprowadzenia STP jego występowanie uległo zmniejszeniu i występował jedynie u 4 (40%) pacjentów – czas trwania stanu padaczkowego uległ skróceniu u tych chorych do 30-45 minut, a po zwiększeniu dawki styrypentolu w zakresie 75-100 mg/kg/dzień stan padaczkowy nie występował w ogóle. Wśród chorych z częściową odpowiedzią na leczenie, liczba pacjentów ze stanem padaczkowym uległa zmniejszeniu z 18 (90%) do 6 (30%), natomiast wśród pacjentów nie podlegających ocenie odpowiedzi na leczenie z 12 (100%) do 8 (64%).

1.6.4.6. Wyniki badania Wirrell 2013

Ponieważ w badaniu *Wirrell 2013* wyniki przedstawiono odmiennie niż w pozostałych badaniach – jako odsetek pacjentów ze zmniejszeniem, brakiem zmian lub zwiększeniem nasilenia danego parametru, postanowiono je zebrać w osobnej tabeli przedstawionej poniżej. Autorzy zaznaczyli, że mediana czasu leczenia styrypentolem, walproinianem oraz klobazamem wynosiła 20,7 (IQR: 10,5-35,5) miesięcy. Wyniki przedstawiono dla grupy chorych leczonych styrypentolem razem z walproinianem oraz klobazamem.

Tabela 72. Wyniki oceny skuteczności w badaniu Wirrell 2013.

	Częstość napadów, n (%)	Częstość występowania długich (ang. <i>prolonged</i> , > 15 min) napadów padaczki, n (%)	Konieczność użycia leków ratunkowych, n (%)	Częstość wizyt ambulatoryjnych lub hospitalizacji, n (%)
N	48	18	33	19
Zmniejszenie	30 (63%)	18 (100%)	26 (79%)	18 (95%)
• Wyraźne	17 (35%)	16 (89%)	16 (48%)	11 (58%)

	Częstość napadów, n (%)	Częstość występowania długich (ang. <i>prolonged</i> , > 15 min) napadów padaczki, n (%)	Konieczność użycia leków ratunkowych, n (%)	Częstość wizyt ambulatoryjnych lub hospitalizacji, n (%)
• Niewielkie	13 (27%)	2 (11%)	10 (30%)	7 (37%)
Brak zmian	16 (33%)	0 (0%)	4 (12%)	1 (5%)
Zwiększenie	2 (4%)	0 (0%)	3 (9%)	0 (0%)
• Wyraźne	0 (0%)	0 (0%)	1 (3%)	0 (0%)
• Niewielkie	2 (4%)	0 (0%)	2 (6%)	0 (0%)

Redukcja częstości napadów wystąpiła u 30/48 (63%) chorych, natomiast brak zmian odnotowano u 16/48 (33%) pacjentów. Zwiększenie częstości napadów odnotowano u 2/48 (4%) chorych. U wszystkich chorych z długimi (> 15 min) napadami padaczkowymi (n = 18) odnotowano zmniejszenie częstości ich występowania. W badaniu u większości pacjentów podczas terapii styrypentolem odnotowano zmniejszenie częstości użycia leków ratunkowych: 26/33 (79%); brak zmian stwierdzono u 4/33 (12%) pacjentów, natomiast konieczność zwiększenia użycia leków ratunkowych odnotowano u 3/33 (9%) osób. Zmniejszenie częstości hospitalizacji/wizyt ambulatoryjnych stwierdzono u prawie wszystkich chorych, którzy przed terapią styrypentolem wymagali takich działań: 18/19 (95%); brak zmian stwierdzono tylko u 1/19 (5%) chorego.

1.6.5. Bezpieczeństwo

W badaniu *Thanh 2002* wyniki analizy bezpieczeństwa w przypadku poszczególnych zdarzeń niepożądanych przedstawiono w postaci liczby poszczególnych zdarzeń oraz ich procentowego udziału w całkowitej liczbie zdarzeń niepożądanych, (w przeciwieństwie do pozostałych badań, gdzie przedstawiono liczbę chorych z określonym zdarzeniem niepożądany). Dane te zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 73. Wyniki oceny bezpieczeństwa w badaniu *Thanh 2002*.

Zdarzenie niepożądane	Liczba zdarzeń niepożądanych	% całkowitej liczby zdarzeń
Zmniejszenie apetytu	26	25%
Zmniejszenie masy ciała	17	17%
Bezsenna	13	13%
Senność	13	13%
Ataksja	13	13%
Hipotonia	8	8%

Zdarzenie niepożądane	Liczba zdarzeń niepożądanych	% całkowitej liczby zdarzeń
Nudności lub wymioty	7	7%
Ból brzucha	3	3%
Neutropenia	2	2%
Wysypka	1	1%
Wszystkie	103	100%
Odsetek chorych z ≥ 1 zdarzeniem niepożądanym	42/46 (91,3%*)	
Zakończenie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	10/46 (21,7%*)	

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W badaniu *Thanh 2002* podczas terapii styrypentolem najczęściej stwierdzano zmniejszenie apetytu (26 zdarzeń, 25% wszystkich zdarzeń niepożądanych), w dalszej kolejności utratę masy ciała (17 zdarzeń, 17%), a także bezsenność, senność lub ataksję (13 zdarzeń, 13%). Ból brzucha występował rzadko (3 zdarzenia, 3%), podobnie jak neutropenia (2 zdarzenia, 2% - nieobjawowa neutropenia ustępująca po zmniejszeniu dawki styrypentolu) oraz wysypka (1 zdarzenie, 1%, ustąpiła samoistnie i mało prawdopodobne by była związana z leczeniem). Ogółem, u 42 (91,3%) chorych wystąpiło przynajmniej 1 zdarzenie niepożądane. Najczęściej (51% pacjentów) obserwowano zaburzenia układu pokarmowego (w połowie przypadków wystąpiła utrata apetytu, a w 2/3 przypadków utrata masy ciała). Inne AEs dotyczyły OUN (46%), takie jak ataksje, problemy ze snem (bezsenność i/lub senność), hipotonia. Ciężkie zaburzenia układu pokarmowego prowadzące do zakończenia leczenia obserwowano głównie u pacjentów w późniejszym wieku (okres pokwitania), częściowo były one związane ze skojarzeniem STP i VPA, z kolei ataksje i senność były związane ze skojarzeniem STP i CLB.

Ogółem, u 10 (21,7%) chorych konieczne było zakończenie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (w tym u 6 chorych z odpowiedzią na leczenie): w 7 przypadkach przyczyną była utrata masy ciała, w 4 przypadkach ataksje (1 chory przerwał terapię z powodu wystąpienia obu tych AEs). U 7 z 10 chorych którzy zakończyli leczenie ponownie podjęto terapię STP w małych dawkach (które były lepiej tolerowane), z powodu zwiększenia częstości występowania i wydłużenia czasu trwania napadów choroby, oraz wystąpienia nowych przypadków stanu padaczkowego po zaprzestaniu terapii styrypentolem.

W tabeli poniżej zestawiono wyniki oceny bezpieczeństwa w badaniu *STP-1*, pochodzące z publikacji *Inoue 2014* i dotyczące okresu leczenia, w którym stosowano styrypentol (4-tygodniowa faza ustala-

nia dawki oraz 12-tygodniowa faza z ustalonym dawkowaniem) – ocenę bezpieczeństwa wykonano wśród chorych, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę styrypentolu.

Tabela 74. Wyniki oceny bezpieczeństwa w badaniu STP-1 (Inoue 2014).

Zdarzenie niepożądane	n (%) N = 24
Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane	24 (100%)
Ciężkie (ang. <i>serious</i>) zdarzenia niepożądane	4 (16,7%)
Zapalenie oskrzeli	2 (8,3%)
Gorączka	1 (4,2%)
Stan padaczkowy	1 (4,2%)
Zarażenia i zakażenia	16 (66,7%)
Zapalenie oskrzeli	3 (12,5%)
Zakażenia przewodu pokarmowego	2 (8,3%)
Infekcja powieki (jęczmień)	2 (8,3%)
Zapalenie śluzówki nosa i gardła	11 (45,8%)
Zapalenie gardła	2 (8,3%)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	14 (58,3%)
Zaburzenia łąknienia	14 (58,3%)
Zaburzenia psychiczne	7 (29,2%)
Pobudzenie	2 (8,3%)
Problemy z zasypianiem (ang. <i>initial insomnia</i>)	2 (8,3%)
Zaburzenia ze strony układu nerwowego	22 (91,7%)
Ataksja	13 (54,2%)
Senność	19 (79,2%)
Drżenie	7 (29,2%)
Zaburzenia klatki piersiowej i układu oddechowego	6 (25,0%)
Zapalenia górnego odcinka dróg oddechowych	4 (16,7%)
Zaburzenia przewodu pokarmowego	8 (33,3%)
Zaparcia	2 (8,3%)
Biegunka	6 (25,0%)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	10 (41,7%)

Zdarzenie niepożądane	n (%) N = 24
Sucha skóra	5 (20,8%)
Wysypka	2 (8,3%)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania leku	2 (8,3%)
Zaburzenia wyników laboratoryjnych	13 (54,2%)
Wzrost aktywności AST	3 (12,5%)
Wzrost aktywności γ-GTP	8 (33,3%)
Spadek liczby neutrofilów	2 (8,3%)
Spadek liczby płytek krwi	2 (8,3%)
Spadek masy ciała	2 (8,3%)
Spadek liczby białych krwinek	2 (8,3%)
Zranienia, zatrucia oraz komplikacje procedur	5 (20,8%)
Upadek	3 (12,5%)
Redukcja dawki klobazamu	8 (33,3%*)
Redukcja dawki walproinianu	10 (41,7%*)
Redukcja dawek jednocześnie klobazamu oraz walproinianu	3 (12,5%*)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W badaniu STP-1 u każdego chorego odnotowano przynajmniej jedno zdarzenie niepożądane. Ciężkie (ang. *serious*) zdarzenia niepożądane odnotowano u 4 (16,7%) chorych, wśród których najczęściej (2 pacjentów, 8,3%) obserwowano zapalenie oskrzeli. Ogółem, najczęściej obserwowano zaburzenia ze strony układu nerwowego, które dotyczyły 91,7% chorych – wśród tych zaburzeń, senność i ataksja były najczęściej obserwowane, odpowiednio u 19 (79,2%) i 13 (54,2%) chorych. Często stwierdzano również zarażenia oraz zakażenia, które odnotowano u 16 (66,7%) chorych, a z których najczęściej, u 11 (45,8%) chorych, obserwowano zapalenie śluzówki nosa i gardła. W dalszej kolejności stwierdzano zaburzenia metabolizmu i odżywiania (n = 14, 58,3%), zaburzenia wyników laboratoryjnych (n = 13, 54,2%) oraz zaburzenia skóry i tkanki podskórnej. W badaniu zaznaczono, że nie było istotnych zmian w parametrach EKG pomiędzy fazą wyjściową, a fazą z ustalonym dawkowaniem. Autorzy zaznaczyli, że redukcja dawki klobazamu była konieczna u 8 (33,3%), redukcja dawki walproinianu u 10 (41,7%), natomiast oba te leki zredukowano u 3 (12,5%) chorych. Ogółem dawkę klobazamu zredukowano o 11,1-33,3%, natomiast dawkę walproinianu – o 10,0-33,3%.

W tabeli poniżej zestawiono wyniki oceny bezpieczeństwa z badania STP-1, przedstawione w publikacji Inoue 2015. Autorzy tej publikacji podali wyniki odnośnie zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w całym okresie obserwacji (wraz z wydłużoną fazą prezentowaną w tej publikacji), ogółem jak i w podziale na stopień ciężkości (łagodne, umiarkowane oraz poważne). W analizie uwzględniono wszystkich chorych otrzymujących przynajmniej jedną dawkę styrypentolu i zaznaczono, że mediana czasu trwania leczenia wyniosła 393 (zakres: 127-400).

Tabela 75. Wyniki oceny bezpieczeństwa w badaniu STP-1 (Inoue 2015).

Zdarzenie niepożądane związane z leczeniem	n (%) N = 24			
	Ogółem	Łagodne	Umiarkowane	Poważne
AE związane z leczeniem ogółem	22 (91,7%)	9 (37,5%)	11 (45,8%)	2 (8,3%)
Senność	19 (79,2%)	10 (41,7%)	7 (29,2%)	2 (8,3%)
Utrata apetytu	16 (66,7%)	7 (29,2%)	8 (33,3%)	1 (4,2%)
Ataksja	14 (58,3%)	6 (25,0%)	7 (29,2%)	1 (4,2%)
Podwyższona aktywność GGT	9 (37,5%)	7 (29,2%)	2 (8,3%)	0 (0%)
Drżenie	6 (25,0%)	6 (25,0%)	0 (0%)	0 (0%)
Podwyższona aktywność AST	4 (16,7%)	4 (16,7%)	0 (0%)	0 (0%)
Utrata masy ciała	3 (12,5%)	1 (4,2%)	2 (8,3%)	0 (0%)
Spadek liczby białych krwinek	3 (12,5%)	3 (12,5%)	0 (0%)	0 (0%)
Sucha skóra	3 (12,5%)	3 (12,5%)	0 (0%)	0 (0%)
Spadek liczby neutrofilów	2 (8,3%)	2 (8,3%)	0 (0%)	0 (0%)
Spadek liczby płytek krwi	2 (8,3%)	2 (8,3%)	0 (0%)	0 (0%)
Zaparcia	2 (8,3%)	2 (8,3%)	0 (0%)	0 (0%)
Pobudzenie	2 (8,3%)	2 (8,3%)	0 (0%)	0 (0%)
Problemy z zasypianiem (ang. <i>initial insomnia</i>)	2 (8,3%)	2 (8,3%)	0 (0%)	0 (0%)
Hipotonia	2 (8,3%)	1 (4,2%)	1 (4,2%)	0 (0%)
Biegunka	2 (8,3%)	2 (8,3%)	0 (0%)	0 (0%)
Zwiększona aktywność ALP we krwi	2 (8,3%)	2 (8,3%)	0 (0%)	0 (0%)
Konieczność redukcji dawki stosowanych	19 (79,2%*)	bd.	bd.	bd.

Zdarzenie niepożądane związane z leczeniem leków	n (%) N = 24			
	Ogółem	łagodne	Umiarkowane	Poważne
Konieczność redukcji dawki styrypentolu	9 (37,5%*)	bd.	bd.	bd.

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W trakcie trwania leczenia styrypentolem w ramach badania *STP-1* odnotowano zdarzenia niepożądane związane z leczeniem u 22 (91,7%) chorych. Większość tych zdarzeń miała nasilenie łagodne lub umiarkowane – takie zdarzenia odnotowano odpowiednio u 9 (37,5%) i 11 (45,38%) chorych, podczas gdy poważne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem zaobserwowano tylko u 2 (8,3%) chorych. Najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem, które odnotowano w badaniu *STP-1*, były senność występująca u 19 (79,2%) chorych, utrata apetytu u 16 (66,7%) chorych oraz ataksja stwierdzona u 14 (58,3%). Jednocześnie były to najczęstsze zdarzenie niepożądane o poważnym nasileniu, występujące odpowiednio u 2 (8,3%) oraz po jednym (4,2%) z pacjentów.

Stosunkowo rzadko stwierdzano zaburzenia laboratoryjne w postaci spadku liczby neutrofilów, spadku liczby płytek krwi oraz zwiększonej aktywności ALP we krwi, które wystąpiły u 2 (8,3%) chorych. Również u maksymalnie 2 chorych stwierdzano takie zdarzenia niepożądane jak zaparcia, pobudzenie, problemy z zasypianiem (ang. *initial insomnia*), hipotonię oraz biegunkę.

Konieczność redukcji dawki styrypentolu lub któregośkolwiek z leków dodatkowych stwierdzono u 19 (79,2%) chorych, przy czym redukcji dawki samego styrypentolu wymagało 9 (37,5%) chorych, najczęściej z powodu senności oraz utraty apetytu. Na końcu okresu obserwacji, 19 chorych było leczonych styrypentolem w średniej dawce 48,7 (zakres: 29,9-65,3) mg/kg/dzień. Nie wykazano definitywnej relacji pomiędzy częstością występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, a dawką czy koncentracją stosowanych leków i zaznaczono, że większość zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem obserwowana była w fazie dopasowywania dawek. W badaniu nie odnotowano znamienych statystycznie różnic w obrazie EKG na końcu obserwacji w stosunku do wartości wyjściowych, o czym świadczył brak istotnych zmian w odstępie QTcF ($p = 0,1819$) oraz odstępem QTcB ($p = 0,3525$).

W badaniu *Kouga 2015* ocenę bezpieczeństwa ograniczono jedynie do stwierdzenia, że podczas terapii styrypentolem zdarzenia niepożądane wystąpiły u 8/11 (72%) chorych, w tym u 6 (54%) stwierdzono senność, natomiast u 7 (63%) ataksję. U 2 (18,2%) pacjentów konieczna była redukcja dodatkowych leków (walproinianu u jednego chorego oraz klobazamu u drugiego). Zakończenie leczenia

styrypentolem z powodu braku skutecznej kontroli napadów padaczki było konieczne u 2 (18,2%) chorych. Opisywane zdarzenia niepożądane zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 76. Wyniki oceny bezpieczeństwa w badaniu Kouga 2015.

Zdarzenie niepożądane	n (%) N = 11
Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane	8 (72%)
Senność	6 (54%)
Ataksja	7 (63%)
Konieczność redukcji dawki leków towarzyszących	2 (18,2%*)
Zakończenie leczenia styrypentolem (z powodu braku skuteczności)	2 (18,2%*)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W badaniu *Wirrell 2013* bezpieczeństwo (występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych) przedstawiono dla całej analizowanej grupy, nie przedstawiając wyników dla chorych otrzymujących styrypentol w skojarzeniu z walproinianem oraz klobazamem, dlatego nie zostało ono szczegółowo przedstawione w niniejszej analizie. Ogółem, zdarzenia niepożądane odnotowano u 31 (38%) chorych otrzymujących styrypentol – w większości były to zdarzenia łagodne i w większości przypadków nie wymagały zakończenia terapii styrypentolem – z powodu zdarzeń niepożądanych ogółem zakończyło leczenie 4 (5%) pacjentów. W badaniu odnotowano 2 (2,4%) zgony, w tym 1 przypadek chorej otrzymującej styrypentol w skojarzeniu z walproinianem oraz klobazamem (nagły nieoczekiwany zgon w padaczce).

W badaniu *Inoue 2009* nie udało się uzyskać informacji odnośnie bezpieczeństwa wśród pacjentów stosujących styrypentol w skojarzeniu z walproinianem oraz klobazamem. Najczęstsze zdarzenia obserwowane w całej populacji to utrata apetytu, zaburzenia snu, nadaktywność lub drażliwość oraz ataksja – zdarzenia te występowały najczęściej we wczesnej fazie leczenia oraz w okresie pomiędzy fazą wczesną, a fazą późną badania i w większości przypadków ustępowały po modyfikacji dawkowania stosowanych leków. Ogółem, we wczesnej fazie badania zdarzenia niepożądane odnotowano u 18 (78,3%) pacjentów, natomiast w późnej – u 4 (17,4%). W późnej fazie leczenia, z powodu zdarzeń niepożądanych (utrata apetytu) badanie zakończył 1 (4,3%) chory.

1.7. Topiramát – badania bez randomizacji

1.7.1. Opis metodyki włączonych badań

Przeprowadzony przegląd systematyczny pozwolił na włączenie 5 prób bez randomizacji, grupy kontrolnej i zaślepienia, w których oceniano skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania topiramatu w skojarzeniu z różnymi lekami przeciwpadaczkowymi (AEDs, z ang. *antiepileptic drugs*) u pacjentów z zespołem Dravet (ciężką miokloniczną padaczką niemowląt, SMEI, z ang. *Severe Myoclonic Epilepsy of Infancy*), z niewystarczającą kontrolą podczas wcześniejszej terapii: *Coppola 2002*, *Grosso 2005*, *Grosso 2005a*, *Kröll-Seger 2006* i *Nieto-Barrera 2000*. W próbie *Kröll-Seger 2006* większość chorych jako poprzednią terapię otrzymywała także styrypentol (94%).

Badania *Coppola 2002* i *Grosso 2005a* były próbami prospektywnymi, pozostałe miały charakter retrospektywny. Próby *Coppola 2002* i *Grosso 2005* były badaniami wieloośrodkowymi, natomiast badania *Grosso 2005a*, *Kröll-Seger 2006* i *Nieto-Barrera 2000* przeprowadzono w pojedynczych ośrodkach. Większość badań (*Coppola 2002*, *Grosso 2005*, *Grosso 2005a* i *Kröll-Seger 2006*) charakteryzowała się umiarkowaną jakością metodologiczną – jedynie badanie *Nieto-Barrera 2000* uzyskało niską punktację w skali NICE: 3 na 8 możliwych punktów. W żadnym z badań nie podano informacji na temat finansowania ich ze źródeł zewnętrznych.

Szczegóły dotyczące metodyki odnalezionych badań zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 77. Charakterystyka metodyki badań bez randomizacji włączonych do oceny efektywności topiramatu.

Badanie	Rodzaj badania	Klasyfikacja AOTMiT/ocena jakości NICE	Liczba chorych z zespołem Dravet	Okres obserwacji	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>Coppola 2002</i>	prospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej i zaślepienia	IVA/ 6/8	18	średni okres leczenia: 11,9 (zakres: 2-24 miesiące)	6 (Włochy)	bd.
<i>Grosso 2005</i>	retrospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej i zaślepienia	IVB/ 5/8	10	średnio 27,5 (zakres: 24-61) miesiąca [^]	8 (Włochy)	bd.
<i>Grosso 2005a</i>	prospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej i zaślepienia	IVB/ 5/8	6	mediana: 11 średnia: 14 (zakres: 3-27) miesięcy ^{^^}	1 (Włochy)	bd.
<i>Kröll-Seger 2006</i>	retrospektywne badanie obserwacyjne bez	IVA/ 4/8	36	średnio 13,3 (zakres: 4-25) miesięcy	1 (Francja)	bd.

Badanie	Rodzaj badania	Klasyfikacja AOTMiT/ocena jakości NICE	Liczba chorych z zespołem Dravet	Okres obserwacji	Liczba ośrodków	Sponsor
	grupy kontrolnej i zaślepienia			(n = 32)		
<i>Nieto-Barrera 2000</i>	retrospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej i zaślepienia	IVB/3/8	18	średnio 10,5 (zakres: 6-18) miesięcy	1 (Hiszpania)	bd.

[^] ogółem do próby włączono 277 chorych; okres obserwacji dla wszystkich chorych z padaczką oporną na wcześniejsze leczenie przeciwpadaczkowe;

^{^^} ogółem do próby włączono 59 chorych; okres obserwacji dla wszystkich chorych z padaczką oporną na wcześniejsze leczenie przeciwpadaczkowe.

W większości analizowanych badań nie przedstawiono szczegółowych informacji na temat przepływu chorych, ani danych o pacjentach utraconych z obserwacji. W próbie *Kröll-Seger 2006* podano, że 11% chorych wycofano przedwcześnie (*early dropouts*). W tabeli poniżej zebrano jedyne odnalezione w próbach dane o przepływie chorych.

Tabela 78. Przepływ chorych w badaniach bez randomizacji włączonych do oceny efektywności topiramatu.

Badanie	Przepływ chorych
<i>Coppola 2002</i>	do próby włączono 18 chorych; dane o skuteczności i bezpieczeństwie przedstawiono dla wszystkich chorych; nie podano informacji o utracie pacjentów z obserwacji (ang. <i>lost to follow up</i>)
<i>Grosso 2005</i>	do próby włączono 277 chorych; u 10 (3,6%*) pacjentów występował zespół Dravet; dane na temat skuteczności terapii TPM przedstawiono dla 7 (2,5%*) pacjentów z zespołem Dravet; nie podano informacji o utracie pacjentów z obserwacji (ang. <i>lost to follow up</i>)
<i>Grosso 2005a</i>	do próby włączono 59 chorych; u 6 (10,2%*) pacjentów występował zespół Dravet; dane na temat skuteczności terapii TPM przedstawiono dla wszystkich pacjentów z zespołem Dravet; nie podano informacji o utracie pacjentów z obserwacji (ang. <i>lost to follow up</i>)
<i>Kröll-Seger 2006</i>	do próby włączono 36 chorych; 4 (11%) wycofano z próby przedwcześnie (<i>early dropouts</i>), w publikacji nie podano szczegółów na ten temat; u 6 (17%) chorych przerwano leczenie z powodu AEs; nie podano informacji o utracie pacjentów z obserwacji (ang. <i>lost to follow up</i>)
<i>Nieto-Barrera 2000</i>	do próby włączono 18 chorych; dane o skuteczności i bezpieczeństwie przedstawiono dla wszystkich chorych; nie podano informacji o utracie pacjentów z obserwacji (ang. <i>lost to follow up</i>)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

1.7.2. Charakterystyka włączonej populacji

1.7.2.1. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

We wszystkich analizowanych badaniach uwzględniono pacjentów z zespołem Dravet – w próbach *Coppola 2002*, *Kröll-Seger 2006* i *Nieto-Barrera 2000* chorzy ci stanowili populację docelową, natomiast w próbach *Grosso 2005* i *Grosso 2005a* włączono szerszą populację pacjentów z różnymi rodzajami odpornej na leczenie padaczki, w tym SMEI, dla której podano oddzielne wyniki. We wszystkich próbach sprecyzowano, że warunkiem włączenia był brak kontroli choroby podczas wcześniejszej

terapii przeciwpadaczkowej (w próbie *Kröll-Seger 2006* także z udziałem styrypentolu) – w żadnym z badań nie wymagano jednak, by chorzy byli leczeni wcześniej skojarzeniem walproinianu z klobazamem (takie kryterium przyjęto w próbach oceniających styrypentol). W trzech próbach zdefiniowano kryteria wiekowe – w *Coppola 2002* włączono pacjentów w wieku ≥ 12 miesięcy, podobne założenia przyjęto w *Grosso 2005*, przy czym sprecyzowano, że pacjenci nie mogli być starsi niż 16 lat, a w *Grosso 2005a* włączano pacjentów w wieku < 2 lata.

W żadnym z analizowanych badań nie sprecyzowano kryteriów wykluczenia stosowanych podczas doboru chorych.

Szczegółowe informacje na temat przyjętych kryteriów włączenia zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 79. Kryteria włączenia oraz wykluczenia pacjentów w badaniach bez randomizacji włączonych do oceny efektywności topiramatu.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<i>Coppola 2002</i>	<ul style="list-style-type: none"> • SMEI • wiek ≥ 12 miesięcy • powtarzające się napady padaczki, pomimo leczenia przeciwpadaczkowego • co najmniej 4 napady padaczki w miesiącu w okresie 3 miesięcy przed podaniem topiramatu • wcześniejsze leczenie 1-2 AED • brak ogólnoustrojowych lub postępujących chorób neurologicznych • zgoda rodziców/opiekunów na udział w badaniu 	<ul style="list-style-type: none"> • nie sprecyzowano
<i>Grosso 2005</i>	<ul style="list-style-type: none"> • wiek w zakresie 12 miesięcy – 16 lat • napady padaczki odporne na ≥ 2 terapie przeciwpadaczkowe pierwszej linii leczenia • co najmniej 4 napady padaczki w miesiącu w okresie 3 miesięcy przed podaniem topiramatu • okres obserwacji ≥ 24 miesiące 	<ul style="list-style-type: none"> • nie sprecyzowano
<i>Grosso 2005a</i>	<ul style="list-style-type: none"> • wiek < 2 lata • padaczka oporna na ≥ 1 AED 	<ul style="list-style-type: none"> • nie sprecyzowano
<i>Kröll-Seger 2006</i>	<ul style="list-style-type: none"> • kryteria diagnostyczne dla zespołu Dravet: <ul style="list-style-type: none"> ○ wystąpienie w ciągu 1. roku życia padaczki z klonicznymi (lub toniczno-klonicznymi) uogólnionymi (lub połowicznymi i naprzemiennymi) napadami, ale prawidłowym EEG i rozwojem psychomotorycznym ○ progresja opóźnienia umysłowego po 1. roku życia oraz zwykle występujące inne rodzaje napadów (napady miokloniczne, atypowe napady nieświadomości, napady częściowe) • brak kontroli choroby podczas wcześniejszego leczenia • leczenie TPM między grudniem 2000 a grudniem 2001 r. 	<ul style="list-style-type: none"> • nie sprecyzowano
<i>Nieto-Barrera 2000</i>	<ul style="list-style-type: none"> • diagnoza SMEI: <ul style="list-style-type: none"> ○ brak wcześniejszego wywiadu medycznego w kierunku SMEI ○ wystąpienie napadów padaczki w ciągu 1. roku życia, zwykle w postaci nietypowych drgawek gorączkowych lub uogólnionych 	<ul style="list-style-type: none"> • nie sprecyzowano

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> napadów klonicznych o napady miokloniczne i/lub częściowe i/lub atypowe napady nieświadomości między 2. a 4. rokiem życia o prawidłowe początkowe międzynaapadowe EEG o międzynaapadowe występowanie w EEG uogólnionych zespołów iglicy z falą (<i>spike-and-wave complex</i>) i/lub fotowrażliwych uogólnionych wieloiglic (<i>polyspikes</i>) w ciągu 2. roku życia (mogły występować także nieprawidłowości w aktywności korowej [<i>focal background anomalies</i>]) o pogorszenie prawidłowego rozwoju psychomotorycznego w 2. roku życia o padaczka w wywiadzie rodzinnym • oporność na AEDs 	

1.7.2.2. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

Ogółem włączone badania oceniały 85 chorych, którzy byli leczeni topiramatem w skojarzeniu z innymi lekami przeciwpadaczkowymi. Wyjściowe charakterystyki dla pacjentów z zespołem Dravet przedstawiono jedynie w próbach *Coppola 2002*, *Kröll-Seger 2006* i *Nieto-Barrera 2000*. W próbach *Grosso 2005* i *Grosso 2005a* podano charakterystyki dla szerszej populacji chorych z różnymi rodzajami padaczki, nieodpowiadających na wcześniejszą terapię – dane te przedstawiono jedynie informacyjnie w tabeli, bez szczegółowej analizy.

W badaniu *Coppola 2002* średni wiek pacjentów wynosił 9 lat, a w próbie *Nieto-Barrera 2000* 13,3 lat. Wiek wystąpienia padaczki u chorych z zespołem Dravet podano jedynie w próbie *Coppola 2002* i wyniósł on 5,6 miesiąca. Odsetek chorych płci męskiej mieścił się w zakresie 42-50%. Biorąc pod uwagę liczbę wcześniejszych AEDs, analizowani pacjenci najczęściej przyjmowali 2 terapie przeciwpadaczkowe (72,2% w badaniu *Coppola 2002* i 50% w *Nieto-Barrera 2000*). Średnia liczba wcześniejszych leków przyjmowanych przez chorych wyniosła 6,6 w badaniu *Kröll-Seger 2006* i 6,7 w próbie *Nieto-Barrera 2000*. W badaniu *Coppola 2002* podano, że częstość napadów padaczkowych przed rozpoczęciem leczenia TPM u 39% chorych wynosiła > 4 i ≤ 12 na miesiąc, natomiast w badaniu *Kröll-Seger 2006* mediana liczby wcześniejszych uogólnionych toniczno-klonicznych napadów padaczki wynosiła 8,5. W próbie *Nieto-Barrera 2000* podano, że zakres liczby napadów wynosił wyjściowo 1-32/miesiąc. Zaburzenia neurologiczne obserwowano u jednej trzeciej pacjentów w próbie *Coppola 2002*. U większości chorych z prób *Coppola 2002* i *Nieto-Barrera 2000* stwierdzono opóźnienie umysłowe (odpowiednio 83,3% i 100%).

Charakterystyki chorych zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 80. Wyjściowe charakterystyki kliniczne oraz demograficzne w badaniach bez randomizacji włączonych do oceny efektywności topiramatu.

Charakterystyka pacjentów	Coppola 2002 (N = 18)	Grosso 2005 (N = 277) [^]	Grosso 2005a (N = 59) [^]	Kröll-Seger 2006 (N = 36)	Nieto-Barrera 2000 (N = 18)	
Wiek, średnia (SD) [lata]	9 (zakres: 2-21)	8,4 (5,6), (zakres: 12 miesięcy - 16 lat)	13 (0,8), (zakres: 1-24) [miesiące]	bd. ^{***}	13,3 (zakres: 2-22)	
Wiek wystąpienia padaczki, średnia (SD) [miesiące]	5,6 (zakres: 2-10)	6,7 (3,6) [lata], (zakres: 2 miesiące - 13,5 lat)	9 (2,5), (zakres: 1-24)	bd.	bd.	
Odsetek chorych płci męskiej, n (%)	9 (50%*)	151 (55%*)	31 (53%*)	15 (42%*)	8 (44%*)	
Liczba wcześniejszych AEDs	1	2 (11,1%)	1	22 (37%) [#]	1	3 (16,7%*)
	2	13 (72,2%)	2	24 (41%) [#]	2	9 (50%*)
	3	3 ^{**} (16,7%)	3	13 (22%) [#]	3	5 (27,8%*)
	> 4/ mies.	7 (38,9%*)			4	1 (5,6%*)
Częstość napadów przed terapią TPM	> 12/mies.	7 (38,9%*)	35/mies. (zakres: 3-151/mies.)	bd.	średnia: 6,6 [@] (zakres: 3-14); chorzy otrzymujący styrypentol: 34* (94%)	średnia: 6,7 ^{@@} /mediana: 2,2 (zakres: 3-8)
	> 120/mies.	4 (22,2%*)			mediana GTCS: 8,5 (1-600)/mies. [#]	zakres: 1-32/mies.
Zaburzenia neurologiczne	5 (33,3%)	bd.	bd.	bd.	bd.	
Opóźnienie umysłowe	15 (83,3%) ^{^^}	254 (92%) ^{^^^}	bd.	bd.	18 (100%) ^{###}	

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** w momencie rozpoczęcia leczenia topiramatem jeden z leków został wycofany;

*** wiek w momencie rozpoczęcia leczenia TPM wynosił średnio 8,7 (zakres: 1,4-21) lat;

[^] dane dla całej populacji chorych z różnymi rodzajami padaczki nieodpowiadającymi na wcześniejsze terapie; w badaniach nie podano osobnych informacji o wyjściowych charakterystykach chorych z zespołem Dravet; wyniki skuteczności opisano dla 7 chorych w próbie Grosso 2005 i 6 chorych w Grosso 2005a;

^{^^} łagodne do umiarkowanego u 12 chorych, ciężkie u 3;

^{^^^} łagodne u 59 chorych, umiarkowane u 113, a ciężkie u 82;

[#] w momencie rozpoczęcia leczenia topiramatem; u 19% pacjentów stwierdzono regularny (> 1/6 miesięcy) stan padaczkowy (*status epilepticus*) – u 5 w postaci występujących dłużej niż 30 minut uogólnionych toniczno-klinicznych napadów, a u 2 jako napady miokloniczne;

^{###} łagodne u 5 chorych, umiarkowane u 6, a ciężkie u 7;

[@] walproinian w skojarzeniu z klobazamem w momencie wprowadzenia TPM otrzymywało 30 (83%) chorych;

^{@@} walproinian w skojarzeniu z klobazamem jako poprzednią terapię otrzymywało 6 (33,3%) chorych.

1.7.3. Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

W analizowanych próbach terapię topiramatem rozpoczynano od dawki 0,5-1 mg/kg/dzień, którą następnie zwiększano najczęściej w zakresie 1-3 mg/kg/dzień, co tydzień lub co 2 tygodnie. Maksymalna dawka topiramatu mieściła się w zakresie 6-16 mg/kg/dzień, w zależności od badania. Natomiast średnia dawka topiramatu wyniosła około 3-6 mg/kg/dzień. W żadnym z badań topiramatem nie

był stosowany w monoterapii – do najczęstszych leków przeciwpadaczkowych podawanych z analizowaną terapią należały (przynajmniej w dwóch próbach): walproinian (58-94%), fenobarbital (5,6-39%), klonazepam (6-22%) oraz klobazam (17% i 22% odpowiednio w badaniach *Nieto-Barrera 2000* i *Coppola 2002*, 86% w badaniu *Kröll-Seger 2006*). Dane z 3 prób pozwoliły oszacować, że w populacji chorych z zespołem Dravet topiramát dodany do walproinianu i klobazamu stosowanych jednocześnie otrzymało 83% uczestników z badania *Kröll-Seger 2006*, przy czym dla dwóch pozostałych prób przy konserwatywnym założeniu, że wszyscy chorzy leczeni klobazamem otrzymywali walproinian, odsetek ten wyniósł maksymalnie jedynie 17% i 22% (odpowiednio *Nieto-Barrera 2000* i *Coppola 2002*). W poszczególnych badaniach różna także była liczba leków towarzyszących. Wskazuje to, że większość pacjentów nie otrzymywała wcześniej terapii uznawanej za optymalną w populacji chorych z zespołem Dravet (wymaganej w momencie wdrożenia leczenia styrypentolem) oraz nie udowodniono u nich braku skuteczności takiego leczenia. Ponadto w badaniu *Kröll-Seger 2006*, u 66,7% chorych topiramát został dodany do schematu walproinian/klobazam/styrypentol, jest to zatem ocena dodatkowej skuteczności topiramátu dodanego do optymalnego schematu leczenia.

Autorzy badania *Kröll-Seger 2006* podali, że dawka TPM nie różniła się istotnie między pacjentami całkowicie wolnymi od napadów ($n = 6$), a chorymi z odpowiedzią na leczenie ($n = 28$), odpowiednio 3,1 (zakres: 0,6-6) vs 3,4 (0,6-9,2) mg/kg/dzień. Stwierdzono również, że leczenie towarzyszące styrypentolem nie wpływało na podawane dawki TPM. Także TPM nie wpływał na dawkę najczęściej stosowanych u pacjentów leków przeciwpadaczkowych (walproinianu, klobazamu i styrypentolu). U 6 (17%) pacjentów leczenie towarzyszące zostało wycofane lub zredukowano jego dawkę na skutek poprawy z powodu wdrożenia terapii TPM. U 3 (8%) chorych nastąpiła zmiana leczenia dodatkowego – pozostali pacjenci (69%) pozostali przy wyjściowych skojarzeniach leków przeciwpadaczkowych.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe informacje odnośnie interwencji stosowanych w poszczególnych badaniach.

Tabela 81. Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby w badaniach bez randomizacji włączonych do oceny efektywności topiramátu.

Badanie	Charakterystyka procedur
<i>Coppola 2002</i>	<ul style="list-style-type: none"> • topiramát (TPM) – podawany w dawce początkowej 0,5-1 mg/kg, przez następne 2 tygodnie zwiększanej o 1-3 mg/kg/24 godz. do maksymalnej dziennej dawki 12 mg/kg, co było zależne od tolerancji leczenia przez chorego – w przypadku wystąpienia AEs okres zwiększania dawki mógł ulec wydłużeniu; średnia dzienna dawka wyniosła 5,4 (zakres: 2,8-10) mg/kg na końcu okresu obserwacji • dodatkowa terapia (w momencie rozpoczęcia leczenia TPM): walproinian (78%*), klobazam (22%*), fenobarbital (39%*), nitrazepam (11%*), klonazepam (11%*), karbamazepina (6%*), felbamát (17%*), acetazolamid (6%*), lamotrygina (6%*), gabapentyna (6%*) • modyfikacja leczenia: w ciągu 3 pierwszych miesięcy nie była dozwolona zmiana wcześniejszego

Badanie	Charakterystyka procedur
	<p>leczenia; w sytuacji stwierdzenia senności lub nadmiernej sedacji możliwe było zmniejszenie dawki wyjściowego AED, nawet do jego całkowitego wycofania – jeśli pomimo to AE utrzymywało się możliwe było zmniejszenie dziennej dawki TPM</p>
<p><i>Grosso 2005[^]</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • topiramát (TPM) – podawany w dziennej dawce początkowej 0,5-1 mg/kg, która była zwiększana tygodniowo w zakresie 1-3 mg/kg/dzień; średnia dzienna dawka wyniosła 6,2 (zakres: 1-12,5) mg/kg, maksymalna dzienna dawka wynosiła 16 mg/kg (zastosowano u 3 dzieci); u 2 dziewczynek konieczne było zastosowanie bardzo wysokiej dawki (600 mg/dzień) • dotatkowa terapia (w trakcie stosowania TPM): mediana liczby leków przeciwpadaczkowych otrzymywanych przez chorych wynosiła 2 (zakres: 1-5) • modyfikacja leczenia: w przypadku wystąpienia AEs okres zwiększania dawki mógł ulec wydłużeniu
<p><i>Grosso 2005a[^]</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • topiramát (TPM) – podawany w dziennej dawce początkowej 0,5-1 mg/kg, która była zwiększana tygodniowo w zakresie 1-3 mg/kg/dzień, do dawki maksymalnej 10 mg/kg/dzień; średnia dzienna dawka wyniosła 5,2 (zakres: 1,6-8,9) mg/kg (u chorych z zespołem Westa średnia dzienna dawka wyniosła 14,8 [zakres: 7,5-21] mg/kg) • dotatkowa terapia (w momencie rozpoczęcia leczenia TPM): walproinian (58%), wigabatryna (37%), fenobarbital (24%), klonazepam (22%), karbamazepina (41%), lamotrygina (7%), chlorometylodiazepam (5%); chorzy otrzymywali od 1 do 3 AEDs • modyfikacja leczenia: w przypadku wystąpienia AEs okres zwiększania dawki mógł ulec wydłużeniu
<p><i>Kröll-Seger 2006</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • topiramát (TPM) – podawany w dziennej dawce początkowej 1 mg/kg, która była zwiększana co 2 tygodnie o 1 mg/kg/dzień, do dawki maksymalnej 10 mg/kg/dzień, w zależności od odpowiedzi i tolerancji; średnia dzienna dawka: 3,2 (zakres: 0,6-9,2) mg/kg; średni wiek chorych w momencie rozpoczęcia leczenia: 8,7 (zakres: 1,4-21) lat; TPM w dawce \geq 5 mg/kg/dzień: 9 (25%) chorych • dotatkowa terapia (w momencie rozpoczęcia leczenia TPM): walproinian (5,6%), walproinian + klobazam (13,9%), walproinian + klobazam + styrypentol (58,3%), walproinian + klobazam + styrypentol + klonazepam (8,3%), walproinian + okskarbazepina (2,8%), walproinian + klobazam + fenobarbital (2,8%), walproinian + etosuksymid + klonazepam (2,8%), lamotrygina + fenobarbital (2,8%), klobazam + styrypentol (2,8%); \geq 2 dotatkowe terapie otrzymywało 34 (94%*) chorych, 1 terapię 2 (6%*) chorych • modyfikacja leczenia: w momencie dodania TPM i w okresie \geq 3 miesięcy obserwacji nie zmieniano schematu stosowania dotatkowych leków przeciwpadaczkowych
<p><i>Nieto-Barrera 2000</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • topiramát (TPM): <ul style="list-style-type: none"> ○ u 5 chorych podawany w początkowej dawce 0,5-1 mg/kg/dzień, którą podwajano co tydzień ○ u 4 chorych podawany w początkowej dawce 1 mg/kg/dzień, którą zwiększano co tydzień o 1 mg/kg ○ u 9 chorych podawany w dawce początkowej 1 mg/kg/dzień, którą zwiększano o 1 mg/kg co 2 tygodnie w okresie 12 tygodni ○ dawka maksymalna: 6-8 mg/kg/dzień; średnia dawka podtrzymująca: 314 mg/dzień • dotatkowa terapia (w trakcie stosowania TPM): walproinian (78%*) (w tym w monoterapii u 6 [33%*] chorych), prymidon (33%*), lamotrygina (11%*), klobazam (17%*), klonazepam (6%*), fenobarbital (6%*), diazepam (6%*), karbamazepina (6%*); 2 dotatkowe terapie otrzymywało 11 (61%) chorych, 1 terapię 7 (39%*) chorych • modyfikacja leczenia: w ciągu 3 miesięcy przed rozpoczęciem terapii TPM nie była możliwa zmiana wcześniejszego leczenia przeciwpadaczkowego; w momencie rozpoczęcia stosowania TPM dotatkowa terapia była optymalizowana

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] dane dla populacji ogółem.

1.7.1. Skuteczność kliniczna

1.7.1.1. Odpowiedź na leczenie

Dane na temat powyższego punktu końcowego przedstawiono we wszystkich badaniach – w każdym wykorzystano podobne definicje poszczególnych rodzajów odpowiedzi na leczenie. Szczegóły zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 82. Definicje odpowiedzi na leczenie w badaniach Coppola 2002, Grosso 2005, Grosso 2005a, Kröll-Seger 2006 i Nieto-Barrera 2000.

Parametr	Definicja				
	Coppola 2002	Grosso 2005	Grosso 2005a	Kröll-Seger 2006	Nieto-Barrera 2000
Odpowiedź na leczenie	50-98% redukcja częstości napadów	50-99% redukcja częstości napadów	> 50% redukcja częstości napadów	≥ 50% redukcja częstości napadów podczas ostatniego miesiąca obserwacji w porównaniu do częstości w okresie miesiąca przed podaniem TPM	> 50% redukcja częstości napadów
Minimalna odpowiedź	< 50% redukcja częstości napadów	< 50% redukcja częstości napadów z minimalną zmianą w ciężkości napadów	< 50% redukcja częstości napadów	-	-
Brak zmian	ta sama częstości napadów	< 20% redukcja częstości napadów	brak zmian w częstości napadów	-	-
Pogorszenie	zwiększenie częstości napadów	zwiększenie częstości napadów	zwiększenie częstości lub ciężkości napadów o ≥ 50%	zwiększenie częstości lub ciężkości napadów o ≥ 50%	-

Wyniki z poszczególnych prób przedstawiono w tabeli zamieszczonej poniżej.

Tabela 83. Ocena odpowiedzi na leczenie w badaniach Coppola 2002, Grosso 2005, Grosso 2005a, Kröll-Seger 2006 i Nieto-Barrera 2000.

Parametr	Coppola 2002 (N = 18)	Grosso 2005 (N = 7)	Grosso 2005a (N = 6)	Kröll-Seger 2006 (N = 36)	Nieto-Barrera 2000 (N = 18)
			n (%)		
Średni okres obserwacji	11,9 mies.	po 9 mies. vs po 30. mies.	11 mies. [^]	13,3 mies.	10,5 mies.
Odpowiedź na leczenie	10 (55,5%) ^{^^}	5 (71%*) vs	2 (33%*)	28 (78%)	10 (55,6%)

Parametr	<i>Coppola 2002</i> (N = 18)	<i>Grosso 2005</i> (N = 7)	<i>Grosso 2005a</i> (N = 6)	<i>Kröll-Seger 2006</i> (N = 36)	<i>Nieto-Barrera 2000</i> (N = 18)
		1 (14%*)			
> 75% redukcja częstości napadów	6 (33,3%)	bd.	bd.	bd.	6 (33,3%*)
Minimalna odpowiedź	0 (0%)*	bd.	bd.	bd.	bd.
Brak zmian	5 (27,8%)	bd.	bd.	bd.	bd.
Pogorszenie	0 (0%)	bd.	bd.	3 (8%*)	bd.

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ średni okres obserwacji dla całej populacji badania (N = 59);

^^ w tym 4 (22,2%) chorych z 50% redukcją.

Odsetek pacjentów odpowiadających na leczenie topiramatem w średnim okresie obserwacji około 9-13 miesięcy mieścił się w zakresie 33-78%. W badaniach *Coppola 2002* i *Nieto-Barrera 2000* u jednej trzeciej pacjentów odnotowano > 75% redukcję częstości napadów. W badaniu *Grosso 2005* w dłuższym okresie obserwacji (średnio 30 miesięcy) odpowiedź na leczenie stwierdzono już tylko u 1 chorego (14%) – autorzy podali, że odnotowano wysoki odsetek utraty efektywności topiramatu (definiowany jako powrót do wyjściowej częstości napadów) na poziomie 80%. Pogorszenie obserwowano jedynie w próbie *Kröll-Seger 2006* u 8% chorych, natomiast w badaniu *Coppola 2002* nie odnotowano go u żadnego pacjenta.

Ponadto w badaniu *Coppola 2002* nie stwierdzono związku między odpowiedzią na leczenie topiramatem, a wiekiem w momencie rozpoczęcia terapii, płcią, liczbą wcześniejszych leków przeciwpadaczkowych oraz zmianami EEG podczas terapii TPM. Zaznaczono jednak, że odpowiedź na leczenie była wyraźnie lepsza u chorych z uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi, w porównaniu do chorych z innymi rodzajami napadów (złożonymi częściowymi lub mioklonicznymi). Z kolei w próbie *Nieto-Barrera 2000* podano, że nie zaobserwowano związku między odpowiedzią na leczenie, a stosowanym schematem zwiększania dawki lub maksymalną dawką TPM oraz czasem od momentu diagnozy. Odnotowano, że odpowiedź na leczenie była nieco lepsza w przypadku napadów częściowych w porównaniu do uogólnionych. Stwierdzono 100% redukcję nietypowych napadów nieświadomości. Lepsza odpowiedź na leczenie występowała u pacjentów z jednym rodzajem napadów lub napadami częściowymi albo uogólnionymi w połączeniu z nietypowymi napadami nieświadomości.

W próbie *Kröll-Seger 2006* nie odnotowano znamienych różnic w częstości napadów pomiędzy chorymi, którzy otrzymywali dodatkowo styrypentol, a pacjentami bez takiej terapii, $p = 0,160$. Autorzy próby podali, że nie zaobserwowano istotnych różnic w wieku pacjentów w momencie rozpoczęcia terapii TPM pomiędzy chorymi z najlepszą odpowiedzią (redukcja uogólnionych toniczno-klonicznych

napadów o $\geq 75\%$, $n = 18$), jak i chorymi bez odpowiedzi (zmniejszenie tych napadów o $< 75\%$, $n = 18$). Ponadto stwierdzono, że częstość napadów mioklonicznych zmniejszyła się lub ustąpiły one całkowicie u 6 (75%) z 8 pacjentów, u których występowały wcześniej.

1.7.1.2. Odsetek chorych wolnych od napadów padaczki

Poniższa tabela przedstawia liczbę i odsetek chorych całkowicie wolnych od napadów padaczki (*seizure-free*) w poszczególnych badaniach włączonych do oceny efektywności topiramatu.

Tabela 84. Odsetek chorych wolnych od napadów padaczki w badaniach Coppola 2002, Grosso 2005, Grosso 2005a, Kröll-Seger 2006 i Nieto-Barrera 2000.

Parametr	Coppola 2002 (N = 18)	Grosso 2005 (N = 7)	Grosso 2005a (N = 6)	Kröll-Seger 2006 (N = 36)	Nieto-Barrera 2000 (N = 18)
	n (%)				
Średni okres obserwacji	11,9 mies.	po 9 mies. vs po 30. mies	11 mies. [^]	≥ 3 mies. vs ≥ 4 mies. terapii TPM	10,5 mies.
Liczba chorych wolnych od napadów padaczki	3 (16,7%)	1 (14%*) vs 0 (0%)	0 (0%)	10 ^{^^} (28%) vs 6 (17%)	3 (16,7%*)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] średni okres obserwacji dla całej populacji badania (N = 59);

^{^^} u trzech nawrót napadów odnotowano w 3. miesiącu (u dwóch nadal utrzymywała się $> 75\%$ redukcja częstości napadów), a u jednego stwierdzono go w 6. miesiącu (serie krótkich napadów co 6 miesięcy).

Odsetek chorych wolnych całkowicie od napadów padaczkowych w średnim okresie obserwacji w większości badań około 4-12 miesięcy nie przekroczył 17%. W próbie *Grosso 2005a* wśród chorych z zespołem Dravet nie stwierdzono żadnego przypadku całkowitego ustąpienia napadów, a w badaniu *Grosso 2005* zaobserwowano, że w dłuższym okresie obserwacji (średnio 30 miesięcy) napady ponownie wystąpiły u pacjenta, u którego po 9 miesiącach leczenia całkowicie ustąpiły.

1.7.1.3. Liczba napadów padaczkowych w danym okresie obserwacji

Liczba napadów padaczki (napady toniczno-kloniczne) stanowiła punkt końcowy w próbach *Coppola 2002* i *Nieto-Barrera 2000* (w badaniu tym przedstawiono również liczbę napadów innego typu niż toniczno-kloniczne, ale w celu porównania z próbą *Coppola 2002* uwzględniono tylko liczbę napadów GTCS). Dane z badań na temat częstości uogólnionych toniczno-klonicznych napadów zamieszczono poniżej.

Tabela 85. Liczba napadów padaczkowych w badaniach Coppola 2002 i Nieto-Barrera 2000.

Parametr	Coppola 2002 (N = 18)	Nieto-Barrera 2000 (N = 18)
Okres obserwacji	w.p. vs 11,9 mies.	podczas 3 miesięcy przed wdrożeniem TPM vs podczas 2 pierwszych miesięcy terapii
Łączna liczba napadów	224 vs 111; $p \leq 0,0001$	450* vs 122*
Średnia liczba napadów na pacjenta	12,4* vs 6,2*	25* vs 6,8 (SD: 9,5)*

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W próbie *Coppola 2002* odnotowano istotną redukcję częstości napadów w porównaniu do wartości wyjściowych: 224 vs 111, $p \leq 0,0001$. Dane z badania *Nieto-Barrera 2000* pozwoliły na obliczenie, że w okresie 3 miesięcy przed wdrożeniem leczenia topiramatem odnotowano łącznie 450 uogólnionych napadów toniczno-klonicznych w porównaniu do 122 w ciągu pierwszych 2 miesięcy terapii (średnia liczba napadów na pacjenta wyniosła 6,8).

1.7.1.4. Ocena występowania stanu padaczkowego

W próbie *Kröll-Seger 2006* podano jedynie, że u 3 (75%) na 4 chorych z regularnymi konwulsyjnymi stanami padaczkowymi po wprowadzeniu TPM nie odnotowano takich zdarzeń. U jednego pacjenta nadal występowały krótsze serie takich napadów.

1.7.1.5. Dodatkowa ocena skuteczności

W badaniu *Kröll-Seger 2006* zaznaczono dodatkowo, że u 13 (36%) pacjentów rodzice lub opiekunowie zgłaszali dodatkowe korzyści ze stosowania TPM, w tym poprawę mowy. Wśród tych dzieci, 85% wykazywało odpowiedź na analizowaną terapię. U 9 (25%) chorych stwierdzono poprawę koncentracji i wcześniejszych problemów z zachowaniem (każdy z nich wykazywał odpowiedź na terapię topiramatem).

1.7.2. Bezpieczeństwo

Ocenę tolerancji leku przeprowadzono we wszystkich analizowanych próbach. W badaniach *Grosso 2005* i *Grosso 2005a* (uwzględniających szerszą populację pacjentów z różnymi rodzajami padaczki, nieodpowiadających na wcześniejsze leczenie) w porównaniu do innych prób, nie podano odrębnych danych dotyczących pacjentów z zespołem Dravet. Ogółem u żadnego z uwzględnionych w nich chorych nie stwierdzono istotnych zmian odpowiednio wątrobowych, nerkowych i hematologicznych oraz hematologicznych i biochemicznych parametrów laboratoryjnych.

Szczegółowe informacje o zdarzeniach niepożądanych przedstawiono natomiast w badaniach *Coppola 2002*, *Kröll-Seger 2006* i *Nieto-Barrera 2000*. W próbie *Coppola 2002* podano, że AEs występowały zazwyczaj w ciągu pierwszych tygodni terapii i żadne z nich nie doprowadziło do przerwania leczenia TPM. Z kolei w badaniu *Nieto-Barrera 2000* zaznaczono, że AEs obserwowano przeważnie między 4-6. tygodniem leczenia i miały one w większości łagodne nasilenie oraz utrzymywały się zazwyczaj przez 10-14 dni (z wyjątkiem utraty masy ciała). Stwierdzono, że AEs były związane z szybkim zwiększaniem dawki TPM i w żadnym przypadku nie były powodem przerwania terapii. Tylko w próbie *Kröll-Seger 2006* odnotowano, że AEs prowadziły do przerwania terapii (u 17% chorych).

Jakiegokolwiek AEs wystąpiły u 22-50% chorych (w zależności od badania) – do najczęstszych (> 15% w którejkolwiek z prób) należały: zaburzenia żołądkowo-jelitowe (33%, *Kröll-Seger 2006*), senność (28%, *Nieto-Barrera 2000*), utrata masy ciała oraz anoreksja (po 22%, *Nieto-Barrera 2000*). Dane na temat częstości poszczególnych AEs przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 86. Wyniki oceny bezpieczeństwa w badaniach *Coppola 2002*, *Kröll-Seger 2006* i *Nieto-Barrera 2000*.

Zdarzenia niepożądane	<i>Coppola 2002</i> (N = 18)	<i>Kröll-Seger 2006</i> (N = 36) N (%)	<i>Nieto-Barrera 2000</i> (N = 18)
jakiegokolwiek AEs	4 (22,2%)	18 (50%) [^]	8 (44%)*
przerwanie leczenia z powodu AEs	0 (0%)	6 (17%) ^{^^}	0 (0%)
senność	bd.	bd.	5 (28%)*
utrata masy ciała	1 ^{**} (6%)	bd.	4 (22%)*
anoreksja	bd.	bd.	4 (22%)*
apatia	bd.	bd.	2 (11%)*
brak koordynacji ruchowej	bd.	bd.	1 (6%)*
poszerzenie źrenicy (<i>mydriasis</i>)	bd.	bd.	1 (6%)*

Zdarzenia niepożądane	Coppola 2002 (N = 18)	Kröll-Seger 2006 (N = 36) N (%)	Nieto-Barrera 2000 (N = 18)
impulsywność	bd.	bd.	1 (6%*)
niepokój	bd.	bd.	1 (6%*)
ślinienie	bd.	bd.	1 (6%*)
nietrzymanie moczu	bd.	bd.	1 (6%*)
mikrokamica nerkowa	1 (6%)	1 (2,8%) [#]	bd.
obniżone łaknienie (<i>hyporexia</i>) i nerwowość	1 (6%)	bd.	bd.
przemijająca mowa dysartyczna	1 (6%)	bd.	bd.
przerost dziąseł	bd.	bd.	bd.
chropowatość rysów twarzy (<i>facial coarsening</i>)	bd.	bd.	bd.
zaburzenia żołądkowo-jelitowe	bd.	12 (33%)	bd.
pobudzenie lub agresywne zachowanie	bd.	5 (14%)	bd.
zmęczenie	bd.	4 (11%)	bd.
bezsenna	bd.	4 (11%)	bd.
zaburzenia mowy	bd.	2 (5,6%)	bd.
trudności w oddawaniu moczu	bd.	1 (2,8%)	bd.
hipoglikemia	bd.	1 (2,8%)	bd.

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** łagodna utrata masy ciała (< 5% wartości wyjściowej) łącznie z obfitym i przedłużającym się krwawieniem miesiączkowym;

^ zdarzenia niepożądane w trakcie terapii (TEAEs, z ang. *treatment emergent adverse effects*);

^^ u dwóch chorych wznowiono terapię TPM, na której pozostali; w tym: u 2 (5,6%) poważna (*severe*) anoreksja, u 3 (8,3%) anoreksja i lekooporność, a u 1 (2,7%) napady prowokowane;

kamienie nerkowe.

1.8. Lewetyracetam – badania bez randomizacji

1.8.1. Opis metodyki włączonych badań

W ocenie efektywności klinicznej lewetyracetamu (LEV) uwzględniono 3 wysokiej jakości (ocena NICE 7/8 punktów) prospektywne badania bez grupy kontrolnej i zaślepienia – wieloośrodkowe *Chhun 2011* i *Striano 2007*, oraz jednoośrodkowe *Labate 2006*, oceniające terapię tym lekiem dodaną do wcześniejszych leków przeciwpadaczkowych (AEDs, z ang. *antiepileptic drugs*) u chorych z zespołem Dravet (przy czym chorzy ci stanowili 9% i 11% populacji odpowiednio badań *Chhun 2011* i *Labate 2006*, gdyż w obu tych próbach włączano pacjentów z różnymi rodzajami padaczki [lekoopornej w *Chhun 2011*]; w *Labate 2006* nie sprecyzowano, że występowały napady lekooporne, ale wiadomo, że u wszystkich pacjentów z zespołem Dravet terapię lewetyracetamem rozpoczynano z powodu braku skuteczności wcześniejszych leków). Zaznaczyć również należy, że w żadnym z włączonych badań nie podano bezpośrednio odsetka pacjentów stosujących w ramach wcześniejszej terapii skojarzenie walproinianu z klobazamem (docelowa populacja do styrypentolu) (w żadnej z prób nie zastosowano kryteriów włączenia odnośnie wcześniejszych schematów leczenia padaczki), niemniej mógł on wynosić najwyżej 21% (w próbie *Striano 2007*, przy założeniu że wszyscy pacjenci otrzymujący klobazam, stosowali również walproinian). Fakt ten stanowi istotne ograniczenie analizy i nie pozwala na wiarygodną ocenę lewetyracetamu, jako komparatora dla styrypentolu po niepowodzeniu leczenia walproinianem i klobazamem.

W badaniach *Chhun 2011* i *Striano 2007* ocenie poddano odpowiednio 9 i 28 chorych z zespołem Dravet, leczonych lewetyracetamem przez okres 24 tygodni lub 17-18 tygodni, który był podzielony na fazę zwiększania dawki leku i etap oceny skuteczności leczenia (dodanego do dotychczasowej terapii AEDs, którą kontynuowano bez zmian). W obu badaniach wyróżniono ponadto fazę wstępną, trwającą odpowiednio 1 i 2 miesiące, a także fazę wydłużoną po zakończeniu podstawowego okresu leczenia. Z kolei w próbie *Labate 2006* uwzględniono jedynie 4 pacjentów z zespołem Dravet; wiadomo przy tym, że było to badanie o najdłuższym okresie leczenia, którego średnia wyniosła 34,06 miesiąca dla populacji ogółem (w tym chorzy z zespołem Dravet). Po zakończeniu leczenia rozpoczęto 12-miesięczną obserwację chorych (średnia: 28,4 miesiąca).

W poniższej tabeli zamieszczono dane dotyczące metodyki analizowanych badań.

Tabela 87. Charakterystyka metodyki badań bez randomizacji włączonych do oceny efektywności klinicznej lewetyracetamu.

Badanie	Rodzaj badania	Klasyfikacja AOTMIT/ ocena jakości NICE	Liczba chorych	Okres obserwacji	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>Chhun 2011</i>	prospektywne badanie bez grupy kontrolnej i zaślepienia	IVA/7/8	pop. ogółem: 102; zespół Dravet: 9 (9%)	faza wstępna (1 mies.) + faza zwiększenia dawki (1 mies.) + okres leczenia (6 mies.) + faza wydłużona [§]	5 (Francja)	FFRE, UCB-Pharma
<i>Labate 2006</i>	prospektywne badanie bez grupy kontrolnej i zaślepienia	IVA/7/8	pop. ogółem: 35; zespół Dravet: 4 (11%*)	średni okres leczenia (SD): 34,06 (12,74) mies. ^{§§} + 12 mies. okresu obserwacji ^{§§}	1 (Włochy)	bd.
<i>Striano 2007</i>	prospektywne badanie bez grupy kontrolnej i zaślepienia	IVA/7/8	28	faza wstępna (8 tyg.) + okres leczenia (17-18 tyg. [^]) + faza wydłużona (6-36 mies. ^{^^})	7 (Włochy)	bd.

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

§ możliwość kontynuowania leczenia LEV, na podstawie decyzji badacza; całkowity okres leczenia wyniósł 3 lata;

§§ dane dotyczące populacji ogółem; średni okres obserwacji (zakres) wyniósł: 28,4 (5-52) mies.;

[^] w tym 5-6 tygodni fazy zwiększania dawki LEV;

^{^^} badanie ukończyło 23 chorych, którzy kontynuowali leczenie LEV w momencie publikacji wyników badania; średni (SD) okres obserwacji wyniósł u nich 16,2 (13,4) miesiąca (zakres: 6-36 miesięcy);

FFRE *French Foundation for Research in Epilepsy.*

W opisywanych badaniach przeprowadzono ocenę skuteczności klinicznej leczenia LEV, podczas gdy ocena bezpieczeństwa została przedstawiona w sposób ograniczony (*Labate 2006, Striano 2007*) lub nie była dostępna dla chorych z zespołem Dravet (*Chhun 2011*). We włoskiej próbie *Striano 2007* ocenę skuteczności klinicznej wykonano po zakończeniu zaplanowanego okresu leczenia, tj. po 17-18 tygodniach (obejmujących fazę zwiększania dawki). Wyniki prezentowano z podziałem na rodzaj napadów padaczki, wyróżniając napady toniczno-kliniczne (występujące u wszystkich chorych), miokloniczne, ogniskowe i utraty świadomości. W badaniu *Chhun 2011* przedstawiono dane dotyczące 3. i 6. miesiąca okresu leczenia, po wcześniejszej 1-miesięcznej fazie zwiększania dawki LEV. Zaznaczono przy tym, że wszystkie analizy wykonywano zgodnie z intencją leczenia. Natomiast w próbie *Labate 2006* przedstawiono ocenę zmian częstości występowania napadów padaczki w trakcie leczenia LEV w porównaniu do okresu 6 miesięcy przed rozpoczęciem tej terapii.

W poniższej tabeli zamieszczono dane dotyczące przepływu chorych. Z badania *Striano 2007* wykluczono około 18% chorych na etapie zwiększania dawki LEV, a pozostałych 82% ukończyło zaplanowany okres terapii (wiadomo, że w momencie publikacji wyników kontynuowali oni stosowanie LEV, średni okres obserwacji wyniósł w ich przypadku 16,3 [zakres: 6-36] miesiąca). W próbach *Chhun 2011* i *Labate 2006* dane na ten temat dotyczyły całej populacji chorych, dlatego zostały przedstawione w celach poglądowych.

Tabela 88. Przepływ chorych w badaniach bez randomizacji włączonych do oceny efektywności lewetyracetamu.

Badanie	Przepływ chorych
<i>Chhun 2011</i> [^]	spośród 109 chorych poddanych skryningowi 102 rozpoczęło leczenie LEV; z badania wykluczono 43/102 (42%*) chorych, z powodu: braku skuteczności leczenia (n = 29*), zdarzeń niepożądanych (n = 5* [§]), złamania protokołu (n = 2*), utraty z obserwacji (n = 1*) lub innych przyczyn (n = 6*); 35/102 (34%*) chorych kontynuowało stosowanie LEV po zakończeniu badania; nie podano informacji o utracie chorych z obserwacji; nie podano informacji o utracie chorych z obserwacji
<i>Labate 2006</i> [^]	spośród 35 chorych włączonych do badania, 6 (17,1%) przerwało leczenie lewetyracetamem, z powodu braku skuteczności terapii (n = 4) lub zwiększenia częstości występowania napadów padaczki (n = 2); żaden z chorych nie przerwał terapii z powodu zdarzeń niepożądanych; nie podano informacji o utracie chorych z obserwacji; nie podano informacji o utracie chorych z obserwacji
<i>Striano 2007</i>	badanie ukończyło 23 (82,1%) chorych spośród 28 włączonych; 5 (17,8%) chorych wykluczono w trakcie zwiększania dawki LEV, z powodu: drażliwości (n = 2), wysypki (n = 1), pogorszenia napadów mioklonicznych (n = 1), trombocytopenii (n = 1); ocenę skuteczności klinicznej przedstawiono dla 28 chorych włączonych do badania, ocenę bezpieczeństwa dla 23 chorych kończących badanie; nie podano informacji o utracie chorych z obserwacji;

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] dane przedstawiono dla populacji ogółem;

[§] w tym 2 przypadki wycofania z badania z powodu zdarzeń niepożądanych i braku skuteczności leczenia.

1.8.2. Charakterystyka włączonej populacji

1.8.2.1. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania i wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

W badaniu *Striano 2007* włączano dzieci w wieku co najmniej 3 lat, średnio w wieku około 9 lat, z zespołem Dravet, potwierdzonym na podstawie wystąpienia drgawek gorączkowych lub niegorączkowych we wcześniejszym w okresie życia (średnio w wieku około 6 lat), oraz w oparciu o ocenę prawidłowego rozwoju psychomotorycznego, który ulegał pogorszeniu (wystąpienie opóźnienia umysłowego) począwszy od 2. roku życia. Chorzy w tym badaniu musieli stosować wcześniej co najmniej 2 leki przeciwpadaczkowe – w okresie przed rozpoczęciem stosowania LEV średnia liczba tych leków wynosiła 3,6 (zakres: 3-6). Pomimo terapii u chorych wymagano występowania co najmniej 4 napadów toniczno-klonicznych w przeliczeniu na miesiąc, w trakcie co najmniej 8 tygodni (faza wstępna) przed rozpoczęciem badania. Wyjściowo mediana liczby napadów w ciągu tygodnia wynosiła od 3 do 14, w zależności od rodzaju napadu (najmniejsza częstość w przypadku napadów toniczno-klonicznych, a największa – dla napadów mioklonicznych i nieświadomości). Dodatkowo wiadomo, że w fazie wstępnej u 54% pacjentów występowały napady miokloniczne, a u 36% i 32% odpowiednio napady ogniskowe lub nieświadomości.

W próbie *Chhun 2011* włączono szerszą populację chorych z padaczką, gdyż nie zastosowano ograniczenia do zespołu Dravet. Niemniej kryteria włączenia odnośnie braku kontroli choroby i wcześniejszej terapii były sformułowane w podobny sposób, jak w przypadku próby *Striano 2007*. U chorych

podlegających rekrutacji do analizowanego badania (*Chhun 2011*) wymagano obecności padaczki odpornej na farmakoterapię z udziałem 1 do 3 leków przeciwpadaczkowych, u chorych musiało wystąpić co najmniej 8 napadów choroby w ciągu miesiąca, przy czym ich częstość musiała być wyrównana w okresie ostatnich 4 tygodni. W przypadku chorych z zespołem Dravet wiadomo jedynie, że mediana ich wieku wynosiła 8 lat (zakres: 3-14 lat).

W próbie *Labate 2006* włączano chorych z uogólnioną padaczką, którzy byli przyjęci do jednego ośrodka klinicznego we Włoszech, począwszy od sierpnia 2004 r. W próbie uwzględniono 4 pacjentów płci męskiej z zespołem Dravet, u których średnia wieku w momencie rozpoczęcia leczenia LEV wynosiła 7,8 lat; dodatkowo wiadomo, że w ramach wcześniejszej terapii otrzymywali oni średnio 2,8 leków przeciwpadaczkowych, a średnia częstość występowania napadów choroby wynosiła u nich 6,3/miesiąc.

Podkreślić należy, że w żadnym z badań nie sprecyzowano bezpośrednio kryteriów włączenia dotyczących schematów wcześniejszego leczenia padaczki. Wyniki wszystkich prób są zatem obarczone znacznym ograniczeniem i nie pozwalają na wiarygodne odniesienie efektywności klinicznej lewetyracetamu do styrypentolu w docelowej populacji chorych w niniejszym raporcie.

W poniższej tabeli zamieszczono szczegóły dotyczące kryteriów selekcji w badaniach *Chhun 2011*, *Labate 2006* i *Striano 2007*, natomiast Tabela 90 zawiera dane dotyczące wyjściowych charakterystyk chorych uwzględnionych w tych badaniach.

Tabela 89. Kryteria włączenia oraz wykluczenia pacjentów w badaniach bez randomizacji włączonych do oceny efektywności lewetyracetamu.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<i>Chhun 2011</i>	<ul style="list-style-type: none"> do badania włączano chorych z różnymi rodzajami padaczki, w tym zespół Dravet wiek 6 miesięcy do 15 lat padaczka oporna na farmakoterapię, z co najmniej 8 napadami w ciągu miesiąca, o stabilnej częstości występowania w okresie 1 miesiąca przed włączeniem stosowanie 1-3 AEDs w stabilnych dawkach przez ≥ 1 miesiąc możliwe do policzenia napady padaczki (<i>countable seizures</i>) pisemna zgoda rodziców lub prawnych opiekunów, wyrażająca możliwość prowadzenia dzienniczków częstość napadów choroby 	<ul style="list-style-type: none"> nie sprecyzowano
<i>Labate 2006</i>	<ul style="list-style-type: none"> chorzy z uogólnioną padaczką, potwierdzoną według kryteriów <i>International Classification of Epilepsies</i> chorzy przyjęci do jednego ośrodka klinicznego we Włoszech, począwszy od sierpnia 2004 r. 	<ul style="list-style-type: none"> nie sprecyzowano
<i>Striano 2007</i>	<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 3 lata diagnoza SMEI: 	<ul style="list-style-type: none"> ostra (<i>acute</i>) choroba współwystępująca wcześniejsze leczenie lewety-

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> ○ wczesne wystąpienie drgawek gorączkowych lub niegorączkowych, w tym: napady kloniczno-toniczne, miokloniczne, nieświadomości, ogniskowe, napadowe uogólnione lub ogniskowe zmiany w EEG ○ prawidłowy rozwój psychomotoryczny, ulegający pogorszeniu (opóźnienie umysłowe) od 2. roku życia 	racetamem
	<ul style="list-style-type: none"> ● ≥ 4 napady toniczno-kloniczne/miesiąc w trakcie co najmniej 8 tygodni przed badaniem ● wcześniejsza terapia ≥ 2 AEDs ● gotowość rodziców lub prawnych opiekunów do przestrzegania zasad terapii (<i>compliance</i>) i regularnego wypełniania dzienniczków ● ukończenie badania genetycznego w kierunku mutacji genu <i>SCN1A</i> 	

Tabela 90. Wyjściowe charakterystyki kliniczne oraz demograficzne chorych w badaniach bez randomizacji włączonych do oceny efektywności lewetyracetamu.

Badanie	N	Liczba pacjentów płci męskiej (%)	Średni wiek (SD) [lata]	Średni wiek w momencie wystąpienia padaczki (SD) [mies.]	Średnia liczba wcześniejszych AEDs (zakres)	Rodzaj napadów padaczki, n (%)
<i>Chhun 2011</i>	9	bd.	mediana (zakres): 8 (3-14)	bd.	bd.	bd.
<i>Labate 2006</i>	4	4 (100%)	7,8 (0,96)* [§]	bd.	2,8 (0,96)*	bd. ^{§§}
<i>Striano 2007</i>	28	16 (57%*)	9,4 (5,6) (zakres: 3- 23)	6,3 (3,1) (zakres: 2-15)	3,6 (3-7)	GTCS [^] : 28 (100%) MYOCL [^] : 15 (54%*) FCS [^] : 10 (36%*) ABS [^] : 9 (32%*)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

§ w momencie rozpoczęcia leczenia LEV;

§§ średnia liczba napadów padaczki/miesiąc wynosiła 6,3 (SD: 1,71) (zakres: 4-8);

[^] w trakcie 8-tygodniowej fazy wstępnej badania; mediana liczby napadów/tydzień (SD): GTCS: 3 (5,3); MYOCL: 14 (96,2); FCS: 10 (14,5); ABS: 14 (110,5);

GTCS napady: toniczno-kloniczne (ang. *general tonic-clonic seizures*); MYOCL napady miokloniczne (ang. *myoclonic seizures*); FCS napady ogniskowe (ang. *focal seizures*); ABS napady nieświadomości (ang. *absence seizures*).

1.8.3. Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

We wszystkich badaniach interwencją stanowił lewetyracetam dodany do nieskutecznie stosowanych leków przeciwpadaczkowych (AEDs) (średnio 2,8 i 2,5 leku w przeliczeniu na pacjenta, odpowiednio w *Labate 2006* i *Striano 2007*). W badaniach *Chhun 2011* i *Striano 2007* walproinian stosowało odpowiednio 52% i 82,1% chorych, a klobazam – 28% i 21% chorych (w przypadku próby *Chhun 2011* dane dotyczą populacji ogółem, w której jedynie u 9% pacjentów występował zespół Dravet), podczas gdy w próbie *Labate 2006* walproinian w skojarzeniu z co najmniej 1 innym AED stosowało 75% uczestników, ale u żadnego nie był to klobazam. Opierając się wyłącznie na danych z badania *Striano 2007*, w którym włączono najwięcej pacjentów z zespołem Dravet, odsetek chorych, u których lewetyracetam dodano do nieskutecznej terapii walproinianem i klobazamem mógł wynieść maksymalnie

21% (przy założeniu, że wszyscy pacjenci stosujący klobazam otrzymywali również walproinian). Ponadto w badaniach *Chhun 2011* i *Striano 2007* w ramach dodatkowej terapii chorzy (odpowiednio 13% i 46,4%) stosowali topiramát, drugi z komparatorów dla styrypentolu rozważany w raporcie. Uwzględniając powyższe, opisywane badania w niewielkim stopniu spełniały kryteria włączenia dotyczące docelowej populacji chorych i nie pozwalają na wiarygodną ocenę efektywności klinicznej lewetyracetamu po niepowodzeniu leczenia walproinianem w skojarzeniu z klobazamem.

W badaniach *Chhun 2011* i *Striano 2007* lewetyracetam stosowano wyjściowo w dawce 10 mg/kg/dzień, którą stopniowo zwiększano w trakcie fazy dostosowania dawkowania – do uzyskania maksymalnej dawki 50-60 mg/kg/dzień (*Striano 2007*) lub 40 mg/kg/dzień (*Chhun 2011*, przy czym dla dzieci poniżej 2 roku życia określono bardziej intensywny schemat dawkowania, patrz Tabela 91). W obu próbach po uzyskaniu maksymalnej dawki leku, kontynuowano podawanie LEV w ramach fazy oceny leczenia (*evaluation period*), wynoszącej odpowiednio 12 tygodni i 6 miesięcy. Po zakończeniu podstawowego okresu terapii, chorzy mogli uczestniczyć w fazie wydłużonej. Natomiast autorzy badania *Labate 2006* podali, że lewetyracetam stosowano wyjściowo w dawce 500 mg/dzień, którą w okresie 4 tygodni zwiększono do dawki 2000-3000 mg/dzień (z wyjątkiem 3 najmłodszych pacjentów w populacji ogółem, u których stosowano niższą dawkę leku – w zakresie 1000-1500 mg/dzień).

Szczegóły dotyczące procedur medycznych stosowanych u chorych w analizowanych badaniach zawiera poniższa tabela.

Tabela 91. Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby w badaniach bez randomizacji włączonych do oceny efektywności lewetyracetamu.

Badanie	Charakterystyka procedur
<i>Chhun 2011</i> [§]	<p>Faza wyjściowa: 1 miesiąc</p> <p>Leczenie LEV:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Faza zwiększania dawki^{§§} (1 miesiąc): lewetyracetam początkowo w dawce 10 mg/kg/dzień (lub 20 mg/kg/dzień[#]), przez 2 tygodnie, następnie zwiększanej do 20 mg/kg/dzień (lub 40 mg/kg/dzień[#]), przez 2 tygodnie, do uzyskania maksymalnej dawki 40 mg/kg/dzień (lub 60 mg/kg/dzień[#]) ▪ Faza oceny leczenia (6 miesięcy): przez pierwsze 3 miesiące: kontynuowanie bez zmian dawkowania LEV z fazy zwiększania dawki; kolejne 3 miesiące: możliwość dostosowania dawki LEV w sytuacji nieodpowiedniej kontroli napadów lub wystąpienia zdarzeń niepożądanych <ul style="list-style-type: none"> ○ mediana dawki LEV (IQR): 30,0 (21,5-43,5) mg/kg/dzień (n = 79) w 3. miesiącu i 31,1 (25,0-44,8) mg/kg/dzień (n = 59) w 6. miesiącu <p>Dodatkowe leczenie: dozwolone kontynuowanie wcześniejszych leków przeciwpadaczkowych (AEDs), bez zmian w trakcie fazy oceny leczenia (6 miesięcy): walproinian (52%), lamotrygina (33%), klobazam (28%), wiganbatryna (12%), topiramát (13%)</p> <p>Dodatkowa faza wydłużona: możliwość kontynuowania leczenia LEV, na podstawie decyzji badacza</p>
<i>Labate 2006</i>	<p>Leczenie LEV (populacja ogółem: N = 35): wyjściowo w dawce 500 mg/dzień, którą w okresie 4 miesięcy zwiększono do średniej dawki 2000-3000 mg/dzień^{##}; średni okres leczenia: 34,06 (SD: 12,74) miesięcy</p> <p>Dodatkowe leczenie (chorzy z zespołem Dravet: n = 4): walproinian + klonazepam (50%*); lamotrygina + fenobarbital + karbamazepina (25%*); walproinian + fenobarbital + acetazolamid + klonazepam (25%*)</p>

Badanie

Charakterystyka procedur

Faza wyjściowa: 8 tygodni: brak zmian stosowanych leków przeciwpadaczkowych (AEDs)

Leczenie LEV: 17-18 tygodni:

- **faza zwiększania dawki** (5-6 tygodni[^]): lewetyracetam początkowo w dawce 10 mg/kg/dzień, zwiększanej co tydzień o 10 mg/kg/dzień, do uzyskania maksymalnej dawki 50-60 mg/kg/dzień (w dwóch równych dawkach)
- **faza oceny leczenia** (12 tygodni): lewetyracetam w dawce 50-60 mg/kg/dzień (w dwóch równych dawkach)

Striano 2007

Średnia dawka LEV (zakres): 2016 (750-3000) mg/dzień

Dodatkowe leczenie: dozwolone kontynuowane wcześniejszych leków przeciwpadaczkowych (AEDs), bez zmian co najmniej w trakcie 2 miesięcy fazy wyjściowej i w trakcie właściwego etapu leczenia LEV; zalecano unikanie stosowania benzodiazepin w trakcie badania (z wyjątkiem możliwości ich podania doustnie lub w czopkach w sytuacji długotrwałego poważnego [*major*] napadu padaczki lub stanu padaczkowego)

Średnia liczba dodatkowych leków: 2,5 (zakres: 1-3), w tym: walproinian (82,1%), topiramát (46,4%), fenobarbital (25,0%), klobazam (20,8%), klonazepam (20,8%), styrypentol (16,6%), nitrazepam (4,1%), prymidon (4,1%)

Dodatkowa faza wydłużona: 6-36 miesięcy

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

§ dane dotyczą populacji 102 chorych, w tym 9 (9%) z zespołem Dravet;

§§ dawkę LEV zwiększano do momentu uzyskania kontroli napadów padaczki; dawka mogła być zmniejszona w przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych;

u dzieci poniżej 2. roku życia;

z wyjątkiem 3 najmłodszych pacjentów, u których dawka LEV wynosiła 1000-1500 mg/dzień;

[^] w tym 1 tydzień, w którym osiągnięto maksymalną dawkę LEV.

1.8.4. Skuteczność kliniczna

1.8.4.1. Odpowiedź na leczenie

W badaniu *Striano 2007* odpowiedź na leczenie stwierdzano u chorych wolnych od napadów padaczki (*seizure-free*), lub u których uzyskano > 50% lub > 75% zmniejszenie częstości występowania napadów tej choroby. Wyniki przedstawiono z podziałem na rodzaj napadów obserwowanych w trakcie 8-tygodniowej fazy wstępnej. Podobnie w badaniu *Chhun 2011*, odpowiedź na leczenie definiowano jako co najmniej 50% zmniejszenie częstości występowania napadów padaczki – przedstawiono analizę w 3. i 6. miesiącu fazy oceny skuteczności leczenia (*evaluation period*). Z kolei autorzy próby *Labate 2006* przedstawili dane dotyczące chorych ze zmniejszeniem częstości występowania napadów padaczki w zakresie 50-99%.

W próbach *Chhun 2011* i *Striano 2007* wyróżniono również kategorię braku odpowiedzi na leczenie, rozumianą jako wystąpienie zmniejszenia częstości występowania napadów padaczki o $\leq 50\%$, a w badaniu *Labate 2006* – kategorię braku zmian w częstości występowania napadów choroby i kategorię pogorszenia częstości ich występowania.

Dane dotyczące oceny odpowiedzi na terapię LEV zawiera poniższa tabela (celem zachowania spójności z innymi rozdziałami raportu, ocenę odsetka chorych wolnych od napadów padaczki przedstawiono w osobnym punkcie końcowym).

Tabela 92. Ocena odpowiedzi na leczenie w badaniach bez randomizacji włączonych do oceny efektywności lewetyracetamu.

Badanie	Okres leczenia	Rodzaj napadów	N	Odpowiedź na leczenie	↓ częstości napadów o > 50%^	↓ częstości napadów o ≥ 75%	Brak odpowiedzi
<i>Chhun 2011</i>	12 tyg.	bd.	9	1 (11%)	1 (11%)	bd.	8 (89%)*
	24 tyg.			1 (11%)	1 (11%)	bd.	8 (89%)*
<i>Labate 2006</i>	bd.	bd.	4	bd.	3 (75%)* [§]		1 (25%)* ^{§§}
<i>Striano 2007</i>	17-18 tyg.	toniczno-kloniczne (populacja ogółem)	28	18 (64,2%)	4 (14,3%*)	11 (39,3%*)	10 (35,7%*)
		miokloniczne	15	9 (60%)	0 (0%)	7 (46,7%*)	6 (40,0%*)
		ogniskowe	10	6 (60%)	1 (10,0%*)	2 (20,0%*)	4 (40,0%*)
		napady nieświadomości	9	4 (44,4%)	0 (0%)	3 (33,3%*)	5 (55,6%*)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ w badaniu *Striano 2007* grupy odpowiedzi były rozłączne, tzn. chorych ze zmniejszeniem liczby napadów o > 75% nie uwzględniano w grupie z > 50% zmniejszeniem liczby napadów – stąd liczba chorych ze zmniejszeniem liczby napadów ≥ 75% może być większa;

§ dane dotyczą chorych ze zmniejszeniem częstości występowania napadów padaczki w zakresie 50-99%;

§§ dane dotyczą chorych, u których nie odnotowano zmian w częstości występowania napadów choroby.

W badaniu *Striano 2007* odpowiedź na leczenie wystąpiła u około 64% chorych z napadami toniczno-klonicznymi, którzy stanowili populację ogólną badania. U około 14% chorych obserwowano zmniejszenie częstości napadów o ponad 50%, a u około 39% zmniejszenie ich częstości o co najmniej 75% (chorych uzyskujących zmniejszenie 75% lub większe nie uwzględniano już w grupie uzyskującej zmniejszenie 50% lub więcej). W przypadku innych rodzajów napadów padaczki, odpowiedź na leczenie stwierdzano u około 44-60% chorych i głównie była to redukcja częstości napadów o co najmniej 75% (20-47%).

Autorzy badania *Striano 2007* zaznaczyli również, że ogółem 18/28 (64,2%) chorych uzyskało odpowiedź na leczenie w przypadku przynajmniej jednego rodzaju padaczki, a u 11 (39,3%) odpowiedź stwierdzono w odniesieniu do przynajmniej 2 rodzajów napadów tej choroby. Ponadto wiadomo, że efekt kliniczny związany z terapią LEV występował niezależnie od płci, wieku w momencie wystąpienia objawów padaczki i długości trwania choroby, a także leków stosowanych w ramach przewlekłej terapii. Nie zaobserwowano różnicy w częstości występowania odpowiedzi na leczenie w podgrupach pacjentów z lub bez mutacji genu *SCN1A*, $p = 1,00$.

W próbie *Chhun 2011* częstość występowania odpowiedzi na leczenie była niższa – wynosiła 11%, pamiętać jednak należy, że badanie to uwzględniało jedynie 9 pacjentów z zespołem Dravet, a docelowo włączało chorych z różnymi rodzajami padaczki.

W przypadku badania *Labate 2007* wiadomo, że 3 (75%) spośród 4 chorych z zespołem Dravet uzyskało zmniejszenie częstości występowania napadów choroby w zakresie 50-99%, a u 1 (25%) nie zaobserwowano zmian pod tym względem. Wiadomo również, że u żadnego pacjenta (0%) nie nastąpiło pogorszenie częstości występowania napadów padaczki.

1.8.4.2. Odsetek chorych wolnych od napadów padaczki

W poniższej tabeli zamieszczono dane dotyczące chorych wolnych od napadów padaczki, z podziałem na rodzaj tych napadów obserwowanych w trakcie fazy wstępnej badania *Striano 2007*. W przypadku badań *Chhun 2011* i *Labate 2006* wiadomo, że u żadnego pacjenta z zespołem Dravet nie odnotowano tego punktu końcowego.

Tabela 93. Liczba i odsetek chorych wolnych od napadów padaczki w badaniu *Striano 2007* włączonym do oceny efektywności lewetyracetamu.

Badanie	Okres leczenia	Rodzaj napadów padaczki			
		toniczno-kloniczne (populacja ogółem)	miokloniczne	ogniskowe	napady nieświadomości
<i>Striano 2007</i>	17-18 tyg.	3/28 (10,7%*)	2/15 (13,3%*)	3/10 (30,0%*)	1/9 (11,1%*)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Stan wolny od napadów padaczki uzyskano u około 11% pacjentów, u których występowały napady toniczno-kloniczne. W przypadku innych rodzajów napadów stan ten występował u około 11% do 30% chorych.

1.8.4.3. Zmiana częstości napadów

Autorzy badania *Striano 2007* przedstawili dane dotyczące mediany liczby napadów padaczki przed i po rozpoczęciu terapii LEV. Dane te zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 94. Zmiana częstość napadów padaczki w badaniu *Striano 2007* włączonym do oceny efektywności lewetyracetamu.

Badanie	Rodzaj napadów padaczki	Mediana liczby napadów padaczki/tydz.		
		Przed terapią LEV	Po terapii LEV	Ocena istotności zmiany
<i>Striano 2007</i> [^]	toniczno-kloniczne	3	1	p = 0,0001
	miokloniczne	21	3	p = 0,002
	ogniskowe	7,5	3	p = 0,031
	napady nieświadomości	bd.	bd.	p = 0,125

[^] przedstawione dane dotyczące okresu przed rozpoczęciem terapii LEV różnią się od danych przedstawionych w ramach wyjściowych charakterystyk chorych; autorzy badania nie wyjaśnili jednak przyczyny tej rozbieżności.

W większości rozpatrywanych rodzajów napadów padaczkowych w wyniku dodania LEV do wcześniejszej terapii uzyskano istotne statystycznie zmniejszenie częstości występowania napadów w ciągu miesiąca – największy efekt odnotowano w przypadku analizy napadów mioklonicznych, mediana liczby napadów przed i po zastosowaniu LEV odpowiednio 21/miesiąc i 3/miesiąc, $p = 0,002$. Wyjątek stanowią chorzy, u których przed pierwszym podaniem LEV występowały napady nieświadomości – mediana ich liczby nie różniła się istotnie po wprowadzeniu leczenia LEV, $p = 0,125$.

1.8.4.4. Ocena występowania stanu padaczkowego

Autorzy badania *Striano 2007* podali, że u 3 chorych, u których wyjściowo występował stan padaczkowy, po rozpoczęciu leczenia LEV stan ten nie występował ($n = 1$ [33,3%]) lub występował rzadko (*occasional*) ($n = 2$ [67%]), bez konieczności ratunkowego podania benzodiazepin. W drugim z analizowanych badań, *Chhun 2011*, nie przedstawiono oceny tego punktu końcowego u pacjentów z zespołem Dravet.

1.8.5. Bezpieczeństwo

W próbie *Striano 2007* przedstawiono ograniczoną ocenę bezpieczeństwa, podając, że terapia lewetyracetamem była dobrze tolerowana u 23 chorych, którzy ukończyli badanie. U 2 (8,7%) pacjentów odnotowano łagodną i przemijającą senność lub uspokojenie polekowe. Na końcu badania nie odnotowano istotnych statystycznie zmian wartości parametrów laboratoryjnych. Z kolei autorzy badania *Labate 2006* zaznaczyli, że żaden z chorych poddanych ocenie (w tym 4 pacjentów z zespołem Dravet) nie przerwał terapii LEV z powodu zdarzeń niepożądanych.

W próbie *Chhun 2011* nie przedstawiono oceny bezpieczeństwa terapii LEV u chorych z zespołem Dravet.

1.9. Porównanie styrypentolu z topiramatem i lewetyracetamem

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono żadnych badań porównujących bezpośrednio styrypentol z topiramatem lub lewetyracetamem, ani prób, które umożliwiłyby wykonanie porównania pośredniego tych leków. Dodać należy, że także zestawienie oraz opisowe porównanie wyników analizowanych badań byłoby obarczone błędem na skutek różnic metodologicznych i populacyjnych prób uwzględnionych w ocenie poszczególnych terapii. Po pierwsze ocenę styrypentolu przeprowadzono w oparciu o wiarygodne badanie z randomizacją (*STICLO*) oraz próby obserwacyjne (*STP-1*, *Kouga 2015*, *Inoue 2009*, *Thanh 2002* i *Wirrell 2013*), potwierdzające wyniki próby *STICLO*, podczas gdy dla topiramatu i lewetyracetamu nie odnaleziono żadnych badań z randomizacją, a zatem ich ocena opierała się jedynie na próbach bez randomizacji (odpowiednio *Coppola 2002*, *Grosso 2005*, *Grosso 2005a*, *Kröll-Seger 2006* i *Nieto-Barrera 2000* oraz *Chhun 2011* i *Striano 2007*, *Labate 2006*). Podkreślić trzeba, że jedynie w próbach oceniających styrypentol każdy chory otrzymywał wcześniej walproinian i klobazam. Z tego względu w badaniach tych styrypentol był kolejną, optymalną opcją terapeutyczną pozwalającą na uzyskanie poprawy kontroli częstości napadów padaczkowych u chorych z niewystarczającą odpowiedzią podczas terapii walproinianem i klobazamem, uznawanej za leczenie II linii w populacji chorych z zespołem Dravet. Z kolei w przypadku topiramatu czy lewetyracetamu podczas kwalifikacji pacjentów do badań nie wymagano wcześniejszej terapii skojarzonej z walproinianem i klobazamem. Tym samym oba komparatory dla styrypentolu stanowiły terapię dodaną u pacjentów, u których nie dowiedziono, że skojarzenie walproinianem i klobazamem byłoby nieskuteczne. Dane z prób wskazują, że topiramata dodany do walproinianu i klobazamu stosowanych jednocześnie otrzymało 83% uczestników z badania *Kröll-Seger 2006*, a w przypadku prób *Nieto-Barrera 2000* i *Coppola 2002* odsetek ten wyniósł maksymalnie odpowiednio 17% i 22%, przy założeniu, że wszyscy chorzy leczeni klobazamem otrzymywali walproinian. W pozostałych próbach dotyczących topiramatu nie podano danych w postaci odsetka pacjentów z zespołem Dravet stosujących określone leki w ramach wcześniejszej terapii). W poszczególnych badaniach różna także była liczba leków towarzyszących. Ponadto w badaniu *Kröll-Seger 2006*, u 66,7% chorych topiramata został dodany do schematu walproinian/klobazam/styrypentol, jest to zatem ocena dodatkowej skuteczności topiramatu dodanego do optymalnego schematu leczenia. Podobnie w przypadku lewetyracetamu, w próbie *Striano 2007*, przy założeniu, że wszyscy chorzy leczeni klobazamem otrzymywali walproinian, można stwierdzić, że co najwyżej 21% uczestników otrzymywało lewetyracetam dodany do nieskutecznej terapii klobazamem i walproinianem, natomiast w badaniu *Labate 2006* żaden chorych nie stosował takiego skojarzenia, a w *Chhun 2011* nie podano danych na temat wcześniejszej terapii chorych z zespołem Dravet (dostępne były dane dla populacji ogółem, spośród której jedynie u 9% występował zespół Dravet). W poszczególnych badaniach różna także była liczba

leków towarzyszących. Ponadto w przypadku próby *Striano 2007* oceniane skojarzenie mogło obejmować topiramát (obecny w terapii u 46,4% chorych), a także styrypentol (16,6%). Wszystko powyższe dowodzi, że populacja chorych uwzględnionych w próbach oceniających efektywności topiramatu i lewetyracetamu nie odpowiada docelowej populacji chorych dla styrypentolu poszukiwanej w niniejszym raporcie.

1.10. Dodatkowa ocena analizowanych terapii – badanie Dressler 2015

1.10.1. Opis metodyki włączonych badań

W wyniku wyszukiwania badań pierwotnych odnaleziono próbę *Dressler 2015*, będącą retrospektywnym badaniem jednośrodkowym mającym na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa diety ketogennej w leczeniu chorych z zespołem Dravet, oraz porównanie jej efektywności z wybranymi terapiami stosowanymi w zespole Dravet: monoterapią walproinianem, potrójną terapią styrypentol + walproinian + klobazam, a także terapią topiramatem, terapią lewetyracetamem, terapią bromkami oraz procedury stymulacji nerwu błędnego (ang. *Vagus Nerve Stimulation*) dodanymi do wcześniejszego leczenia (ang. *add-on therapy*). Próba nie miała jednak charakteru badania z grupą kontrolną, gdyż wszystkie te terapie wyróżniano w obrębie jednej populacji pacjentów. Badanie *Dressler 2015* było próbą retrospektywną, dlatego nie przedstawiono w niej przepływu pacjentów. Ogółem badanie było średniej jakości próbą i uzyskało 5/8 punktów w skali NICE (trzy punkty odjęto za retrospektywny charakter badania, uwzględnienie tylko 1 ośrodka oraz brak informacji o ciągłości procesu rekrutacji chorych).

W badaniu tym wybrano grupę 32 pacjentów z potwierdzonym zespołem Dravet. Oceniano częstość występowania napadów padaczki w rozpatrywanych grupach leczenia podczas przynajmniej 3-miesięcznego okresu obserwacji (dla diety ketogennej przedstawiono wyniki po 3, 6 oraz 12 miesiącach), porównując te wyniki z wartościami wyjściowymi. Wartości wyjściowe (ang. „*baseline*”) dotyczące częstości występowania napadów padaczki definiowano jako częstość napadów odnotowywaną w okresie 3 miesięcy przed dodaniem nowego leku do stosowanej obecnie terapii. Ogółem średni okres obserwacji wszystkich pacjentów wynosił w badaniu 6,89 (SD: 5,93) (zakres: 0,15-17,80) lat.

Odnalezione dane umożliwiły dodatkowe porównanie styrypentolu z topiramatem i lewetyracetamem, jednak zestawienie to ma kilka ograniczeń – w trakcie okresu obserwacji chorzy mogli kilkakrotnie zmieniać schematy leczenia, prezentowana efektywność kliniczna dotyczyła zatem tych samych chorych w różnych liniach leczenia, ponadto jedynie można zakładać, że zmiana terapii następowała na skutek braku skuteczności wcześniejszej linii, nieznana jest sekwencja leczenia u poszczególnych chorych, a w przypadku lewetyracetamu i topiramatu jedyna informacja wskazuje, że było to leczenie „*add-on*”, nie są znane skojarzenia ani liczba towarzyszących leków przeciwpadaczkowych.

W tabeli poniżej przedstawiono podsumowanie metodyki badania *Dressler 2015*

Tabela 95. Charakterystyka metodyki badania Dressler 2015.

Badanie	Rodzaj badania	Klasyfikacja AOTMiT/ ocena jakości NICE	Liczba chorych	Okres obserwacji	Liczba ośrodków	Sponsor
Dressler 2005	retrospektywne badanie bez grupy kontrolnej	IIID 5/8	32	3 miesiące przed i 3 miesiące po wdrożeniu danej terapii	1 (Austria)	bd.

1.10.2. Charakterystyka włączonej populacji

1.10.2.1. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

W badaniu Dressler 2015 podano, że w bazie danych medycznych ośrodka przeprowadzającego badanie poszukiwano rekordów pacjentów (od 1999 roku) z genetycznie potwierdzonym zespołem Dravet. Wymagano, by szczegółowe informacje odnośnie napadów (w formie dziennika) były dostępne. Autorzy nie podali dodatkowych informacji odnośnie wymagań dotyczących włączenia lub wykluczenia chorych z analizy.

Tabela 96. Kryteria włączenia oraz wykluczenia pacjentów w badaniu Dressler 2015.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Dressler 2015	<ul style="list-style-type: none"> rekord bazy danych ośrodka prowadzony od 1999 roku chorzy z genetycznie potwierdzonym zespołem Dravet szczegółowe informacje o napadach padaczki (dziennik napadów) 	<ul style="list-style-type: none"> nie sprecyzowano

1.10.2.2. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

Do badania Dressler 2015 włączono 32 dzieci (w tym 19 [59,4%] pacjentów płci męskiej), których średni wiek w momencie ostatniej oceny wynosił 10,60 (SD: 6,28) (zakres: 0,96-21,04) lat. Wiek w momencie stwierdzenia epilepsji wynosił średnio 0,61 (SD: 0,50) lat. Przedstawione charakterystyki dotyczyły całej populacji analizowanej w ramach badania Dressler 2015. W tabeli poniżej przedstawiono podsumowanie dostępnych.

Tabela 97. Wyjściowe charakterystyki kliniczne oraz demograficzne chorych w badaniu Dressler 2015.

Charakterystyka pacjentów	N = 32
Wiek w momencie ostatniej oceny, średnia (SD) [lata]	10,60 (6,28)
Odsetek pacjentów płci męskiej, n (%)	19 (59,4%*)

Charakterystyka pacjentów	N = 32
---------------------------	--------

Wiek w momencie pojawienia się epilepsji, średnia (SD) [lata]	0,61 (0,50)*
---	--------------

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

1.10.2.3. Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

Szczegółowe informacje o interwencjach uwzględnianych w niniejszej analizie, które przedstawiono w badaniu *Dressler 2015* nie były dostępne – nie przedstawiono danych odnośnie schematów oraz dawkowania poszczególnych terapii, a także szczegółów odnośnie historii leczenia (kolejności wprowadzania poszczególnych leków). Przedstawiono natomiast informacje o liczbie oraz odsetku chorych, którzy stosowali określone leki w trakcie okresu obserwacji (jeden pacjent mógł stosować kilka różnych terapii w trakcie tego okresu) – dane te umieszczono w tabeli poniżej. Dietę ketogenną, na której ocenie skupiono analizę, otrzymywało 10/32 (31,3%) chorych.

Tabela 98. Interwencje stosowane u chorych uwzględnionych w badaniu *Dressler 2015*.

Leki przeciwpadaczkowe	n (%) N = 32
Monoterapia walproinianem	31 (96,9%)
Fenobarbital	4 (12,5%)
Styrypentol + walproinian + klobazam	9 (28,12%)
Bromki	9 (28,12%)
Topiramát	20 (62,5%)
Lewetyracetam	20 (62,5%)
Blokery kanału wapniowego*	26 (81,3%)
Inne leki [^]	24 (75%)
Stymulacja nerwu błędnego (VNS)	8 (25%)

* karbamazepina, okskarbazepina;

[^] sultiam, prymidon, zonisamid, felbamat, etosuksymid, rufinamid, klonazepam, iakozamid, witamina B6, gabapentyna, wigabatryna, prednizon, eslikarbazepina, lorazepam.

1.10.3. Skuteczność kliniczna

W próbie *Dressler 2015* dokładnie przedstawiono wyniki skuteczności i bezpieczeństwa diety ketogennej, natomiast dla pozostałych terapii przedstawiono tylko skuteczność w postaci odsetka chorych uzyskujących odpowiedź na leczenie, odsetka chorych wolnych od napadów padaczki, a także w postaci średnich procentowych zmian częstości napadów. Odpowiedź na leczenie zdefiniowano jako

uzyskanie $\geq 50\%$ zmniejszenia częstości napadów po trzech miesiącach nowej terapii, w porównaniu do okresu wyjściowego (trzech miesięcy przed rozpoczęciem nowej terapii).

W przeprowadzonej analizie uwzględniono wyniki jedynie dla terapii ocenianych w ramach niniejszego raportu, czyli styrypentolu w skojarzeniu z walproinianem oraz klobazamem, a także dla topiramatu oraz lewetyracetamu, dodanych do wcześniejszego leczenia.

1.10.3.1. Odpowiedź na leczenie

Dane na temat odsetka chorych uzyskujących odpowiedź na leczenie ($\geq 50\%$ zmniejszenie częstości napadów po trzech miesiącach nowej terapii, w porównaniu do okresu wyjściowego) zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 99. Odpowiedź na leczenie w wybranych interwencjach badania Dressler 2015.

Badanie	Interwencja		Kontrola		RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%*)	N	n (%*)		
STP vs TPM	9	8 (88,9%)	20	7 (35,0%)	2,54 (1,34; 4,82) NNT = 2 (2; 5) p = 0,0043	0,54 (0,25; 0,83) p = 0,0003
STP vs LEV	9	8 (88,9%)	20	6 (30,0%)	2,96 (1,46; 6,02) NNT = 2 (2; 4) p = 0,0026	0,59 (0,30; 0,88) p < 0,0001

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Odsetek chorych uzyskujących odpowiedź na leczenie był największy u chorych otrzymujących styrypentol w skojarzeniu z walproinianem oraz klobazamem i wyniósł w tej grupie 88,9%. Wśród chorych otrzymujących topiramatu odpowiedź na leczenie uzyskało 35,0% pacjentów, natomiast najmniejszy odsetek chorych uzyskujących odpowiedź na leczenie odnotowano w grupie otrzymującej lewetyracetam – 30%. Według autorów publikacji styrypentol wykazywał znamienne większą skuteczność zarówno w porównaniu do topiramatu ($p = 0,007/p = 0,014$, odpowiednio dla testu chi kwadrat Pearson'a oraz dokładnego testu Fishera), jak i lewetyracetamu ($p = 0,003/p = 0,005$).

Obserwacje te potwierdziły własne obliczenia korzyści względnej uzyskania odpowiedzi na leczenie u chorych otrzymujących styrypentol, w porównaniu do topiramatu lub lewetyracetamu, odpowiednio: RB = 2,54 (95% CI: 1,34; 4,82), NNT = 2 (95% CI: 2; 5) i RB = 2,96 (95% CI: 1,46; 6,02), NNT = 2 (95% CI: 2; 4) i były znamienne statystycznie ($p = 0,043$ i $p = 0,0026$).

1.10.3.2. Zmiana częstotliwości napadów padaczkowych

Informacje o zmianie częstości napadów padaczkowych podczas 3 miesięcy terapii wybranymi interwencjami badania Dressler 2015 zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 100. Zmiana częstości występowania napadów padaczkowych w wybranych interwencjach badania Dressler 2015.

Badanie	Interwencja		Kontrola		MD (95% CI)*
	N	średnia % zmiana (SD)	N	średnia % zmiana (SD)	
STP vs TPM	9	-73,45 (19,72) (zakres: 0-100)	20	-31,47 (26,68) (zakres: 0-80)	-41,98 (-61,51; -22,45) p < 0,0001
STP vs LEV	9	-73,45 (19,72) (zakres: 0-100)	20	-25,25 (31,71) (zakres: 0-90)	-48,20 (-70,77; -25,63) p < 0,0001

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W badaniu Dressler 2015 zarówno wśród chorych otrzymujących styrypentol, jak również u pacjentów leczonych topiramatem oraz lewetyracetamem odnotowano zmniejszenie częstości występowania napadów padaczkowych, jednak największą redukcję stwierdzono w przypadku styrypentolu (-73,45%), w dalszej kolejności topiramatu (-31,47%) i lewetyracetamu (-25,25%). Styrypentol w porównaniu do obu leków skutkowało znamienym zmniejszeniem częstości napadów: MD = -41,98 (95% CI: -61,51; -22,45), p < 0,0001 w porównaniu do topiramatu oraz -48,20 (95% CI: -70,77; -25,63), p < 0,0001.

1.10.3.3. Odsetek chorych wolnych od napadów padaczki

Tabela poniżej przedstawia liczbę oraz odsetek pacjentów wolnych od napadów padaczki w wybranych interwencjach badania Dressler 2015.

Tabela 101. Chorzy wolni od napadów padaczki w wybranych interwencjach badania Dressler 2015.

Badanie	Interwencja		Kontrola		RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%*)	N	n (%*)		
STP vs TPM	9	1 (11,1%)	20	0 (0,0%)	6,30 (0,28; 141,36) p = 0,2462	0,11 (-0,12; 0,34) p = 0,3452
STP vs LEV	9	1 (11,1%)	20	0 (0,0%)	6,30 (0,28; 141,36) p = 0,2462	0,11 (-0,12; 0,34) p = 0,3452

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Wśród rozpatrywanych interwencji, tylko podczas terapii styrypentolem odnotowano 1 przypadek chorego wolnego od napadów padaczki – podczas terapii topiramatem oraz lewetyracetamem nie odnotowano żadnego takiego przypadku. Nie stwierdzono jednak znamienych statystycznie różnic pomiędzy styrypentolem a topiramatem (p = 0,2462) oraz lewetyracetamem (p = 0,2462) w szansie ustąpienia wszystkich napadów.

1.11. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego

Poniższe opracowanie powstało na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Diacomit z dnia 06 sierpnia 2014 roku (*ChPL Diacomit 2014*).

Najczęstsze zdarzenia niepożądane podczas stosowania produktu Diacomit (występujące częściej niż u 1 na 10 pacjentów) to jadłowstręt, zmniejszenie masy ciała, bezsenność, senność, ataksja, hipotonia i dystonia.

W tabeli poniżej zestawiono zdarzenia niepożądane obserwowane podczas terapii styrypentolem. Zdarzenia niepożądane grupuje się jako występujące: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 102. Zdarzenia niepożądane odnotowane podczas leczenia styrypentolem (na podstawie ChPL Diacomit 2014).

Układ narządów (zgodnie z terminologią MedDRA)	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	-	Neutropenia Uporczywa neutropenia o znacznym nasileniu zwykle samoistnie ustępuje po przerwaniu leczenia produktem Diacomit	-	Małopłytkowość*
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Jadłowstręt, utrata łaknienia, zmniejszenie masy ciała (szczególnie w przypadku leczenia skojarzonego z walproinianem sodu)	-	-	-
Zaburzenia psychiczne	Bezsennność	Agresywność, drażliwość, zaburzenia behawioralne, zachowania buntownicze, nadpobudliwość, zaburzenia snu	-	-
Zaburzenia układu nerwowego	Senność, ataksja, hipotonia, dystonia	Hiperkinezy	-	-
Zaburzenia oka	-	-	Podwójne widzenie (w przypadku leczenia skojarzonego)	-

Układ narządów (zgodnie z terminologią MedDRA)	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
			z karbamazepiną)	
Zaburzenia żołądka i jelit	-	Nudności, wymioty	-	-
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	-	-	Nadwrażliwość na światło, wysypka, alergia skórna, pokrzywka	-
Zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania leku	-	-	Zmęczenie	-

* dane dotyczące małopłytkowości pochodzą z badań klinicznych oraz zgłoszeń uzyskanych po wprowadzeniu produktu na rynek.

Wiele spośród wymienionych zdarzeń niepożądanych jest następstwem zwiększenia w osoczu stężenia innych leków przeciwdrgawkowych i może ustąpić po zmniejszeniu dawki tych produktów leczniczych.

1.12. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA

W celu odnalezienia dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa stosowania styrypentolu w populacji chorych z zespołem Dravet, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach internetowych 3 agencji rządowych zajmujących się wydawaniem zezwoleń na dopuszczenie leków do obrotu: Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*).

Na stronach internetowych polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie odnaleziono żadnych komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania produktu leczniczego Diacomit.

Na stronach internetowych Europejskiej Agencji Leków (EMA) podano, że najczęściej obserwowanymi (u więcej niż 1 na 10 pacjentów) zdarzeniami niepożądanymi podczas terapii preparatem Diacomit były: utrata łaknienia, spadek masy ciała, bezsenność (lub trudności w zasypianiu), senność, ataksja, hipotonia oraz dystonia. Preparatu Diacomit nie należy stosować u chorych z psychozą w wywiadzie oraz napadami delirium. Należy zachować szczególną ostrożność przy jednoczesnym stosowaniu Diacomitu oraz innych leków. W *European database of suspected adverse drug reaction report*, publikującym informacje z systemu *EudraVigilance* prowadzonego przez EMA, odnaleziono informacje na temat 42 pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi raportowanymi podczas terapii preparatem Dia-

comit (dane do stycznia 2016 r.). Do najczęstszych należały: zaburzenia układu nerwowego (50,0%), zaburzenia ogólnoustrojowe i reakcje w miejscu podania (40,5%), konieczność wykonania dodatkowych badań (ang. *investigations*) (26,2%) i zaburzenia układu pokarmowego (19,0%) (EMA 2016, *EudraVigilance 2016*).

Na stronach internetowych FDA nie odnaleziono informacji dotyczących bezpieczeństwa produktu Diacomit.

Data ostatniego wyszukiwania: do 17 lutego 2016 roku.

1.13. Badania w toku

W celu identyfikacji trwających aktualnie badań odnośnie styrypentolu, przeprowadzono wyszukiwanie w bazie *clinicaltrials.gov*. W celu znalezienia aktualnie trwających badań w pole wyszukiwania wpisano kwerendę (diacomit OR stiripentol). Wyszukiwanie przeprowadzono 17 lutego 2016 r. i otrzymano 7 trafień. Wśród odnalezionych badań poszukiwano prób klinicznych (z randomizacją oraz badań nierandomizowanych) prowadzonych w populacji chorych z zespołem Dravet, którym podawano styrypentol w skojarzeniu z klobazamem oraz walproinianem. Nie odnaleziono aktualnie trwających badań spełniających te kryteria.

1.14. Wyniki

W wyniku wyszukiwania badań wtórnych odnaleziono 4 publikacje: *Brigo 2015*, *CADTH 2015*, *Kassai 2008* oraz *Plosker 2012*. Do wszystkich, podobnie jak do niniejszego raportu, włączono badanie z randomizacją *STICLO* przeprowadzone na terenie Francji, a do części (*Brigo 2015*, *Kassai 2008*) także badanie *STICLO* prowadzone we Włoszech. Odnalezione przeglądy potwierdziły czułość zastosowanej strategii wyszukiwania – nie zidentyfikowano w nich badań, które nie zostałyby uwzględnione w niniejszym raporcie.

Większość odnalezionych przeglądów systematycznych miała na celu ocenę terapii przeciwpadaczkowych stosowanych w trakcie leczenia zespołu Dravet (SMEI), jednak do wszystkich z nich włączono wyłącznie badania oceniające styrypentol. Metaanaliza danych z części francuskiej i włoskiej badania *STICLO* wykonana przez autorów publikacji *Brigo 2015* oraz *CADTH 2015* wykazała, że odpowiedź na leczenie oraz całkowite ustąpienie ataków padaczkowych istotnie częściej osiągnięto wśród chorych leczonych styrypentolem w porównaniu z placebo. Ponadto, jak wykazano w przeglądzie *Kassai 2008*, odpowiedź na leczenie nie była zależna od czynników takich jak płeć i wiek chorych czy rodzaj stosowanego dodatkowo leczenia (diazepam, progabid, inne). Obserwacje te potwierdzono wynikami badań bez randomizacji, co opisano w przeglądzie *Plosker 2012*.

Według odnalezionych przeglądów systematycznych, podanie styrypentolu wiązało się ze znaczącym zmniejszeniem ryzyka przerwania terapii. Podczas leczenia obserwowano znacząco częściej zdarzenia niepożądane związane z leczeniem. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi była senność, utrata łaknienia oraz wynikająca z niej utrata masy ciała.

Styrypentol – badania z randomizacją

W wyniku przeglądu systematycznego włączono 1 badanie kliniczne z randomizacją, z kontrolą placebo i podwójnym zaślepieniem, w którym testowano hipotezę wyższości (*superiority*) styrypentolu nad placebo we francuskiej populacji chorych z ciężką padaczką niemowląt, oporną na leczenie klobazamem i walproinianem (które kontynuowano w obu grupach w trakcie okresu obserwacji): *STICLO (Chiron 2000)*. Dodatkowo włączono bliźniacze badanie *STICLO* przeprowadzone we Włoszech, nieopublikowane w pełnym tekście, ale którego wyniki były prezentowane w ogólnodostępnych materiałach: *Biocodex 2012* (monografia produktu Diacomit, dostępna na stronie producenta leku), *CADTH 2015* i *HAS 2007*, a także *Kassai 2008* (przegląd systematyczny) oraz doniesienie konferencyjne *Guerini 2002*. Francuskie badanie *STICLO* otrzymało 4 punkty na 5 możliwych w skali Jadad, co odznacza dobrą jakość. Według informacji zamieszczonych w dokumentach *HAS 2007* i *CADTH 2015* włoska

próba *STICLO* miała podobny protokół jak badanie francuskie, co sugeruje podobną jakość tych badań.

We francuskim badaniu *STICLO* ocenie poddano 22 i 20 chorych, odpowiednio w grupach styrypentolu i placebo, natomiast włoska próba oceniała odpowiednio 12 i 11 pacjentów. W obu badaniach okres obserwacji z randomizacją i zaślepieniem wynosił 2 miesiące. Dodatkowo w próbie *STICLO* przeprowadzonej we Francji chorzy z obu grup mieli możliwość kontynuowania stosowania styrypentolu w skojarzeniu z walproinianem i klobazamem w ramach otwartej wydłużonej fazy leczenia (mediana okresu obserwacji: 25 miesięcy).

Skuteczność kliniczna

Odpowiedź na leczenie definiowano jako uzyskanie przynajmniej 50% zmniejszenia częstości napadów padaczkowych (klonicznych lub toniczno-klonicznych) w drugim miesiącu badania, w stosunku do wartości wyjściowej. Chorzy, u których stwierdzono stan padaczkowy (*status epilepticus*) uznawani byli za nieodpowiadających na leczenie.

We francuskim badaniu *STICLO* odnotowano znamienne, ponad 14-krotnie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia odpowiedzi na leczenie w grupie otrzymującej styrypentol (71% [95% CI: 52,1%; 90,7%]) w porównaniu do grupy otrzymującej placebo (5% [95% CI: 0,0%; 14,6%]): RB = 14,29 (95% CI: 2,07; 98,36), NNT = 2 (95% CI: 2; 3), p = 0,0069. Podobnie, w badaniu włoskim odsetek z odpowiedzią na leczenie był istotnie, wielokrotnie wyższy w grupie styrypentolu: 66,7% (95% CI: 35%; 90%) vs 9,1% (95% CI: 0%; 41%): RB = 7,33 (95% CI: 1,08; 49,58), NNT = 2 (95% CI: 2; 4), p = 0,0410. Przeprowadzona metaanaliza obu prób klinicznych wykazała, że prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie było ponad 10-krotnie większe u chorych otrzymujących styrypentol w porównaniu z chorymi otrzymującymi placebo: RB = 10,78 (95% CI: 2,77; 41,90), NNT = 2 (95% CI: 2; 3), p = 0,0006. Wynik jest znamieny statystycznie.

Odsetek chorych ze zmniejszeniem liczby napadów w zakresie > 50% do < 100% wartości wyjściowej. We francuskim i włoskim badaniu *STICLO* odsetek chorych ze zmniejszeniem liczby napadów w zakresie > 50% do < 100% był większy w grupach styrypentolu niż w grupach kontrolnych, ale różnice pomiędzy grupami nie były znamienne statystycznie, odpowiednio 28,6% vs 5,0% i 41,7% vs 9,1%. W wyniku metaanalizy danych z obu badań wykazano, że styrypentol w porównaniu do placebo istotnie zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania powyższego punktu końcowego: RB = 5,14 (95% CI: 1,24; 21,26), NNT = 4 (95% CI: 3; 12), p = 0,0237.

Odsetek chorych ze zmniejszeniem liczby napadów < 50% wartości wyjściowej. We francuskim badaniu *STICLO* odsetek chorych ze zmniejszeniem liczby napadów padaczki o < 50% po 2 miesiącach terapii był mniejszy w grupie styrypentolu niż w grupie kontrolnej, odpowiednio 14,3% i 25,0% (co wynikało jednak z większego odsetka pacjentów uzyskujących > 50% zmniejszenie liczby napadów), natomiast w grupach włoskiej próby *STICLO* analizowane odsetki wynosiły odpowiednio 25,0% i 63,6%. W żadnym z porównań różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie i wnioskowanie to potwierdzono metaanalizą danych: RB = 0,47 (95% CI: 0,20; 1,07), p = 0,0711.

Odsetek chorych ze zwiększeniem liczby napadów < 50% wartości wyjściowej. Ten punkt końcowy odnotowano jedynie w badaniu *STICLO* przeprowadzonym we Francji – odsetek pacjentów ze zwiększeniem liczby napadów o < 50% w stosunku do wartości wyjściowej w grupie styrypentolu wynosił 9,5% i był istotnie statystycznie mniejszy w porównaniu do odsetka 40,0% w grupie kontrolnej: RR = 0,24 (95% CI: 0,06; 0,99), NNH = 4 (95% CI: 2; 18), p = 0,0481.

Odsetek chorych ze zwiększeniem liczby napadów > 50% wartości wyjściowej. W żadnym z badań *STICLO* w grupach styrypentolu nie odnotowano przypadków zwiększania liczby napadów padaczki o > 50%, podczas gdy w grupach kontrolnych wystąpiło to u 10% i 9,1% chorych, odpowiednio we francuskim i włoskim wariancie badania – w żadnym z porównań różnica pomiędzy grupami nie była znamienne. W metaanalizie wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej: RR = 0,24 (95% CI: 0,03; 2,01), p = 0,1865.

Pacjenci wolni od ataków padaczkowych. W obu uwzględnionych próbach odsetek chorych wolnych od ataków padaczki był wyższy u chorych leczonych styrypentolem (42,9% i 25,0%, odpowiednio francuskie oraz włoskie badanie) w odniesieniu do otrzymujących placebo (0%), istotne różnice stwierdzono tylko w przypadku francuskiej próby: RB = 18,14 (95% CI: 1,12; 292,41), NNT = 3 (95% CI: 2; 5), p = 0,0411. Metaanaliza wykazała znamienne, ponad 12-krotne wyższe prawdopodobieństwo ustąpienia napadów padaczki u chorych otrzymujących styrypentol, w porównaniu do placebo: RB = 12,15 (95% CI: 1,69; 87,37), NNT = 3 (95% CI: 2; 6), p = 0,0131.

Liczba napadów padaczkowych. W pełnym okresie obserwacji w badaniu *STICLO* (Francja) mediana liczby napadów padaczki wyniosła 5 (zakres: 0-27) wśród chorych otrzymujących styrypentol i była niższa niż w grupie placebo: 14 (zakres: 2-23). Obserwowane różnice były znamienne statystycznie (p = 0,0063). Metaanalizując wyniki obu prób klinicznych, w okresie pierwszego miesiąca obserwacji odnotowano średnio 22 napady mniej w grupie styrypentolu w porównaniu do placebo: WMD = -22,25 (95% CI: -35,14; -9,37), p = 0,0007; natomiast w okresie drugiego miesiąca obserwacji – śred-

nio 8 napadów mniej: WMD = -8,28 (95% CI: -12,65; -3,90), $p = 0,0002$. Wyniki były statystycznie znamienne.

Zmiana częstości napadów padaczkowych. Średnie procentowe zmniejszenie częstości napadów padaczki (w drugim miesiącu leczenia w porównaniu do wartości wyjściowej) we francuskim badaniu *STICLO* wyniosło 68,6% (SD: 41,9%), podczas gdy w grupie placebo odnotowano wzrost częstości napadów o 7,37% (SD: 37,64%). W przypadku badania włoskiego w obu grupach odnotowano zmniejszenie częstości napadów, jednak było ono znacznie większe u chorych otrzymujących styrypentol: -74,3% (SD: 26,3%) vs -12,7% (SD: 61,9%). Metaanaliza danych wykazała, że terapia styrypentolem powodowała większą o około 72 punkty procentowe redukcję częstości występowania napadów padaczki, w porównaniu do kontrolnego schematu leczenia, WMD = -72,16 p.p. (95% CI: -94,47; -49,85), $p < 0,0001$.

Bezpieczeństwo

Terapia dodana styrypentolem do klobazamu i walproinianu w porównaniu do leczenia samym klobazamem i walproinianem (i placebo) powodowała istotne statystycznie zwiększenie ryzyka zdarzeń niepożądanych ogółem, na co wykazała metaanaliza danych z obu badań *STICLO*: RR = 2,37 (95% CI: 1,52; 3,71), NNH = 2 (95% CI: 2; 3), $p = 0,0002$. Nie zaobserwowano natomiast, aby styrypentol znamienne wpływał na ryzyko przerwania terapii z powodu AEs: RR = 0,91 (95% CI: 0,17; 4,94), $p = 0,9169$. We francuskim badaniu *STICLO* ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane wystąpiły u większego odsetka chorych w grupie styrypentolu wobec grupy kontrolnej, odpowiednio 28,6% vs 15,0%, nie wykazano jednak znamienych różnic pomiędzy analizowanymi grupami: $p = 0,3097$. Natomiast w badaniu włoskim nie odnotowano żadnego przypadku ciężkich zdarzeń niepożądanych.

W przypadku poszczególnych zdarzeń niepożądanych przeprowadzone metaanalizy w większości porównań wskazywały na podobny profil bezpieczeństwa. Natomiast w grupie styrypentolu w porównaniu do kontroli istotnie częściej odnotowywano senność: RR = 6,90 (95% CI: 2,29; 20,75), NNH = 2 (95% CI: 2; 3), $p = 0,0006$; utratę apetytu: RR = 6,08 (95% CI: 1,50; 24,64), NNH = 4 (95% CI: 2; 8), $p = 0,0115$ oraz utratę masy ciała: RR = 8,41 (95% CI: 1,13; 62,55), NNH = 5 (95% CI: 5; 13), $p = 0,0375$.

Ponadto we francuskim badaniu *STICLO* zaobserwowano, iż styrypentol w porównaniu do placebo istotnie zwiększał ryzyko wystąpienia AEs związanych z leczeniem, odpowiednio 100% vs 25,0%: RR = 3,73 (95% CI: 1,81; 7,67), NNH = 2 (95% CI: 2; 2), $p = 0,0003$, zdarzeń niepożądanych o umiarkowanym nasileniu (100% vs 40,0%): RR = 2,41 (95% CI: 1,43; 4,07), NNH = 2 (95% CI: 2; 3), $p = 0,0009$,

oraz zaburzeń OUN (90,5% vs 25,0%) RR = 3,62 (95% CI: 1,67; 7,83), NNH = 2 (95% CI: 2; 3), p = 0,0011.

Wyniki fazy bez zaślepienia

We francuskim badaniu *STICLO* po zakończeniu fazy z podwójnym zaślepieniem 40 chorych (z obu grup) kontynuowało terapię styrypentolem w skojarzeniu z klobazamem i walproinianem w ramach otwartego etapu badania, z czego 3 pacjentów utracono z obserwacji, a pozostałych 37 poddano długookresowej ocenie.

Spośród 37 chorych, u 21 (56,8%) odnotowano odpowiedź na prowadzone leczenie, przy czym 8/21 (38,1%) było wolnych od napadów padaczki, a u 5/21 (23,8%) napady były krótkie i sporadyczne (drgawki gorączkowe).

Ponadto wiadomo, że spośród 9 chorych wolnych od napadów padaczki w fazie z zaślepieniem, 5 (55,6%) pozostało bez napadów w fazie otwartej badania *STICLO*, u 3 (33,3%) występowały rzadkie drgawki gorączkowe, natomiast u 1 (11,1%) nastąpił nawrót objawów choroby.

W fazie bez zaślepienia tolerancja terapii trójlekowej była dobra u około 75% chorych. Jedynie 3 (8,1%) chorych zakończyło leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych. Odnotowano również 2 (5,4%) zgony (po 4 miesiącach obserwacji).

Styrypentol – badania bez randomizacji

Włączono 5 badań bez randomizacji i grupy kontrolnej oceniających skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo terapii styrypentolem w skojarzeniu z klobazamem i walproinianem w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej u chorych z zespołem Dravet: *Inoue 2009*, *Kouga 2015*, *STP-1 (Inoue 2014, Inoue 2015)*, *Thanh 2002* i *Wirrell 2013*. W przypadku badań *Inoue 2009* i *Wirrell 2013* analizowane skojarzenie leków otrzymywało odpowiednio 32% i 46% pacjentów, gdyż u pozostałych stosowano styrypentol w innym skojarzeniu lub w monoterapii (chorzy nieuwzględnieni w niniejszym raporcie).

Włączone badania były w większości próbami retrospektywnymi (wyjątek stanowią prospektywne badania *STP-1* oraz *Inoue 2009*) i charakteryzowały się umiarkowaną lub dobrą jakością (ocena 5 lub 7 punktów na 8 możliwych w skali NICE). Łącznie we wszystkich badaniach terapię z udziałem styrypentolu otrzymywało 157 chorych. Najdłużej, bo przez okres o medianie 2,9 lat, leczono chorych w badaniu *Thanh 2002*, w próbie *Wirrell 2013* mediana wyniosła 20,7 miesiąca. W badaniu *STP-1* całkowity okres leczenia wynosił 60 tygodni (20 tygodni w fazie podstawowej i dalsze 40 tygodni

w fazie długookresowej), w *Inoue 2009* terapię stosowano średnio przez 14,1 miesiąca, natomiast w *Kouga 2015* nie przedstawiono informacji na ten temat.

Skuteczność kliniczna

Odpowiedź na leczenie. Odsetki chorych uzyskujących odpowiedź na leczenie (rozumianą jako zmniejszenie częstości występowania napadów padaczki o co najmniej 50%) był podobny w badaniach *STP-1* oraz *Kouga 2015*, wynosząc odpowiednio 66,7% (95% CI: 44,7%; 84,4%) oraz 54%. W długookresowej fazie badania *STP-1* odsetek chorych uzyskujących odpowiedź na leczenie utrzymywał się na wysokim poziomie (54%). Liczba chorych uzyskujących zmniejszenie częstości napadów o 50% lub więcej w badaniu *Thanh 2002* wyniosła 23/46 (50%), co było wynikiem podobnym do obserwowanego w pozostałych badaniach w dłuższym okresie obserwacji. W próbie *Inoue 2009* we wczesnej fazie (4-8 tygodni od fazy wyjściowej [*baseline*]) oceny odsetek chorych z odpowiedzią (zmniejszenie częstości napadów klonicznych lub toniczno-klonicznych o $\geq 50\%$ w stosunku do wartości wyjściowej) na leczenie wynosił 75%, natomiast w późniejszej fazie (do 14 miesięcy po fazie wczesnej) wynosił 38%.

Zmiany częstości napadów. W badaniu *Thanh 2002* mediana wyjściowej częstości napadów padaczki wyniosła 9 (zakres: 1-120) i uległa znamiennej ($p < 0,001$) zmniejszeniu do 3 (zakres: 0,5-30) podczas terapii styrypentolem.

Odsetek chorych wolnych od napadów padaczki. W badaniu *STP-1* wartość ta wyniosła 16,7% (4 pacjentów, 12 tygodni), natomiast w okresie do 40 tygodni (publikacja *Inoue 2015*) – 8,3% (2/24), przy czym zaznaczono, że 2 chorych było wolnych od napadów toniczno-klonicznych, natomiast 1 spośród nich także od napadów w każdej postaci. Natomiast w badaniu *Inoue 2009* żaden z 8 chorych otrzymujących styrypentol wraz z klobazamem i walproinianem nie był wolny od napadów padaczki.

Zmniejszenie czasu trwania napadu padaczkowego. W populacji ogólnej badania *STP-1* czas trwania napadu padaczki wynosił wyjściowo średnio 1,9 (SD: 1,5) minut i uległ zmniejszeniu podczas terapii styrypentolem do średnio 0,8 (SD: 0,6) minut, co było znamiennej statystycznie zmianą ($p = 0,0019$). W ocenie długoterminowej czas trwania napadów padaczki uległ jednak zwiększeniu w stosunku do wartości wyjściowych, do średnio 2,6 (SD: 6,7) minut, choć zmiana ta nie była znamiennej statystycznie ($p = 0,6194$). Po wykluczeniu skrajnej obserwacji odnotowano istotne zmniejszenie średniego czasu trwania ataku do 1,1 (SD: 0,7) minut ($p = 0,0489$).

W próbie *Thanh 2002* mediana czasu trwania napadu padaczki uległa znamiennej zmianie od wyjściowo 7,5 (zakres: 1-15) minut do 1,5 (zakres: 0,15-22,5) minut i obserwowana zmiana była statystycznie (p < 0,001).

Stan padaczkowy. Stan padaczkowy odnotowano wyjściowo u 42 (91%) chorych z badania *Thanh 2002*, natomiast na końcu obserwacji liczba ta uległa zmniejszeniu do 20 (44%), co było istotną statystycznie poprawą (p < 0,001).

Wyniki badania Wirrell 2013. Ze względu na odmienną prezentację wyników opisano je oddzielnie. Redukcja częstości napadów wystąpiła u 30/48 (63%) chorych, natomiast brak zmian odnotowano u 16/48 (33%) pacjentów. Zwiększenie częstości napadów odnotowano u 2/48 (4%) chorych. U wszystkich chorych z długimi (> 15 min) napadami padaczkowymi (n = 18) odnotowano zmniejszenie częstości ich występowania. W badaniu u większości pacjentów podczas terapii styrypentolem odnotowano zmniejszenie częstości użycia leków ratunkowych: 26/33 (79%); brak zmian stwierdzono u 4/33 (12%) pacjentów, natomiast konieczność zwiększenia użycia leków ratunkowych odnotowano u 3/33 (9%) osób. Zmniejszenie częstości hospitalizacji/wizyt ambulatoryjnych stwierdzono u prawie wszystkich chorych, którzy przed terapią styrypentolem wymagali takich działań: 18/19 (95%); brak zmian stwierdzono tylko u 1/19 (5%) chorego.

Bezpieczeństwo

W badaniu *Thanh 2002* podczas terapii styrypentolem najczęściej stwierdzano zmniejszenie łaknienia (26 zdarzeń, 25% wszystkich zdarzeń niepożądanych), w dalszej kolejności utratę masy ciała (17 zdarzeń, 17%), a także bezsenność, senność lub ataksję (13 zdarzeń, 13%). Ból brzucha występował rzadko (3 zdarzenia, 3%), podobnie jak neutropenia (2 zdarzenia, 2%) oraz wysypka (1 zdarzenie, 1%).

W badaniu *STP-1*, podczas podstawowej fazy badania (*Inoue 2014*), u każdego chorego odnotowano przynajmniej jedno zdarzenie niepożądane. Ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane odnotowano u 4 (16,7%) chorych, wśród których najczęściej (2 pacjentów, 8,3%) obserwowano zapalenie oskrzeli. Przeważnie obserwowano objawy ze strony układu nerwowego (91,7% chorych) – wśród tych zaburzeń, senność i ataksja były najczęściej obserwowane, odpowiednio u 19 (79,2%) i 13 (54,2%) chorych. W dalszej kolejności stwierdzano zarażenia oraz zakażenia (66,7%), z których najczęściej, u 11 (45,8%) chorych, odnotowano zapalenie śluzówki nosa i gardła. W dalszej kolejności stwierdzano zaburzenia metabolizmu i odżywiania (n = 14, 58,3%), zaburzenia wyników laboratoryjnych (n = 13, 54,2%) oraz zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (n = 10, 41,7%). W badaniu zaznaczono, że nie było istotnych zmian w parametrach EKG pomiędzy fazą wyjściową, a fazą z ustalonym dawkowaniem.

Autorzy zaznaczyli, że redukcja dawki klobazamu była konieczna u 8 (33,3%), redukcja dawki walproinianu u 10 (41,7%), natomiast oba te leki zredukowano u 3 (12,5%) chorych.

W całym okresie obserwacji badania *STP-1* odnotowano zdarzenia niepożądane związane z leczeniem u 22 (91,7%) chorych, w tym łagodne u 9 (37,5%), umiarkowane u 11 (45,38%) chorych oraz poważne (ang. *severe*) u 2 (8,3%) chorych. Najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem były: senność u 19 (79,2%) chorych, utrata łaknienia u 16 (66,7%) chorych oraz ataksja u 14 (58,3%) chorych. Konieczność redukcji dawki styrypentolu lub któregośkolwiek z leków dodatkowych stwierdzono u 19 (79,2%) chorych, przy czym redukcji samego styrypentolu wymagało 9 (37,5%) chorych, najczęściej z powodu senności oraz utraty łaknienia.

W badaniu *Kouga 2015* ocenę bezpieczeństwa ograniczono jedynie do stwierdzenia, że podczas terapii styrypentolem zdarzenia niepożądane wystąpiły u 8/11 (72%) chorych, w tym u 6 (54%) stwierdzono senność, natomiast u 7 (63%) ataksję. W przypadku 2 (18,2%) pacjentów konieczna była redukcja dodatkowych leków (walproinianu u jednego chorego oraz klobazamu u drugiego). Zakończenie leczenia styrypentolem z powodu braku skutecznej kontroli napadów padaczki było konieczne u 2 (18,2%) chorych.

Topiramát – badania bez randomizacji

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 5 prób bez randomizacji, grupy kontrolnej i zaślepienia, oceniających skuteczność i bezpieczeństwo topiramatu w skojarzeniu z innymi lekami przeciwpadaczkowymi u chorych z zespołem Dravet, z niewystarczającą kontrolą podczas wcześniejszej terapii: *Coppola 2002*, *Grosso 2005*, *Grosso 2005a*, *Kröll-Seger 2006* i *Nieto-Barrera 2000* (w próbach *Grosso 2005* i *Grosso 2005a* włączono ogółem chorych z padaczką oporną na wcześniejsze leczenie, w tym pacjentów z zespołem Dravet). W próbie *Kröll-Seger 2006* większość chorych jako poprzednią terapię otrzymywała także styrypentol (94%). Większość badań charakteryzowała się umiarkowaną jakością metodologiczną (4-6 punktów w skali NICE) – jedynie badanie *Nieto-Barrera 2000* uzyskało niską punktację (3 punkty). Ogółem włączone badania oceniały 85 chorych, którzy byli leczeni topiramatem w skojarzeniu z innymi lekami przeciwpadaczkowymi.

Na podstawie powyższych badań nie była możliwa wiarygodna ocena efektywności klinicznej topiramatu u chorych z zespołem Dravet, z napadami opornymi na terapię klobazamem i walproinianem (populacja docelowa dla styrypentolu, stanowiąca przedmiot oceny w raporcie). W żadnym z włączonych badań nie wymagano, by chorzy byli leczeni wcześniej skojarzeniem walproinianu z klobazamem. Ponadto, topiramát dodany do walproinianu i klobazamu stosowanych jednocześnie otrzymało 83% uczestników z badania *Kröll-Seger 2006*, a w przypadku dwóch pozostałych prób, przy założeniu,

że wszyscy chorzy leczeni klobazamem otrzymywali walproinian, odsetek ten wyniósł maksymalnie jedynie 17% i 22% (odpowiednio *Nieto-Barrera 2000* i *Coppola 2002*; w próbie *Grosso 2005* i *Grosso 2005a* nie podano takich informacji dla uwzględnionych w nich chorych z zespołem Dravet). W poszczególnych badaniach różna także była liczba leków towarzyszących. Ponadto w badaniu *Kröll-Seger 2006*, u 66,7% chorych topiramata został dodany do schematu walproinian/klobazam/styrypentol, jest to zatem ocena dodatkowej skuteczności topiramatu dodanego do optymalnego schematu leczenia.

Skuteczność kliniczna

Odpowiedź na leczenie. Odsetek chorych odpowiadających na leczenie ($\geq 50\%$ redukcja częstości napadów) w średnim okresie obserwacji 9-13 miesięcy (*Coppola 2002*, *Grosso 2005*, *Grosso 2005a*, *Kröll-Seger 2006* i *Nieto-Barrera 2000*) kształtował się w zakresie od 33% (*Grosso 2005a*) do 78% (*Kröll-Seger 2006*). W dłuższym okresie obserwacji, około 30 miesięcy, odpowiedź na leczenie uzyskał tylko 1 chory (14%) (*Grosso 2005*). W badaniach *Coppola 2002* i *Nieto-Barrera 2000* u jednej trzeciej pacjentów odnotowano $> 75\%$ redukcję częstości napadów. W próbie *Coppola 2002* nie odnotowano żadnego przypadku odpowiedzi minimalnej oraz pogorszenia choroby, natomiast w próbie *Kröll-Seger 2006* pogorszenie wystąpiło u 8% chorych.

Odsetek chorych wolnych od napadów padaczki. Odsetek chorych całkowicie wolnych od napadów padaczkowych w większości analizowanych badań w średnim okresie obserwacji około 4-12 miesięcy mieścił się w zakresie od 0% (*Grosso 2005a*) do 17% (*Kröll-Seger 2006*).

Liczba napadów padaczkowych. W próbie *Coppola 2002* odnotowano istotną redukcję częstości uogólnionych toniczno-klonicznych napadów po około roku leczenia w porównaniu do wartości wyjściowych, odpowiednio 224 vs 111, $p \leq 0,0001$. Podobną obserwację poczyniono w próbie *Nieto-Barrera 2000*, gdzie liczba napadów spadła z 450 w okresie 3 miesięcy przed wdrożeniem TPM do 122 podczas 2 pierwszych miesięcy terapii. Średnia liczba napadów na pacjenta w raportowanych okresach leczenia topiramatem wyniosła odpowiednio 6,2 i 6,8.

Ocena występowania stanu padaczkowego. W próbie *Kröll-Seger 2006* podano jedynie, że u 3 (75%) na 4 chorych z regularnymi konwulsyjnymi stanami padaczkowymi po wprowadzeniu TPM nie odnotowano takich zdarzeń. U jednego pacjenta nadal występowały krótsze serie takich napadów.

Dodatkowa ocena skuteczności. U 36% chorych rodzice lub opiekunowie zgłaszali dodatkowe korzyści ze stosowania TPM, w tym poprawę mowy. U 25% pacjentów stwierdzono poprawę koncentracji i wcześniejszych problemów z zachowaniem (*Kröll-Seger 2006*).

Bezpieczeństwo

Szczegółowe informacje na temat bezpieczeństwa przedstawiono w próbach *Kröll-Seger 2006*, *Coppola 2002* i *Nieto-Barrera 2000*. W dwóch ostatnich podano, że w żadnym przypadku zdarzenia niepożądane nie doprowadziły do przerwania leczenia; w próbie *Kröll-Seger 2006* odnotowano, że AEs prowadziły do przerwania terapii u 17% chorych. W badaniu *Nieto-Barrera 2000* zaznaczono, że AEs miały przeważnie łagodne nasilenie. Jakikolwiek AEs stwierdzono u 22-50% chorych w zależności od próby. Do najczęstszych (> 15% w którejkolwiek z prób) należały: zaburzenia żołądkowo-jelitowe (33%, *Kröll-Seger 2006*), senność (28%, *Nieto-Barrera 2000*) oraz utrata masy ciała oraz anoreksja (po 22%, *Nieto-Barrera 2000*). Z kolei w próbach *Grosso 2005* i *Grosso 2005a*, gdzie nie podano szczegółowych informacji na temat bezpieczeństwa TPM u chorych z zespołem Dravet, u żadnego pacjenta nie stwierdzono istotnych zmian odpowiednio wątrobowych, nerkowych i hematologicznych oraz hematologicznych i biochemicznych parametrów laboratoryjnych.

Lewetyracetam – badania bez randomizacji

Włączono 3 prospektywne badania bez grupy kontrolnej i zaślepienia oceniające efektywność kliniczną lewetyracetamu jako terapii dodanej do wcześniejszego leczenia przeciwpadaczkowego u chorych z zespołem Dravet: *Chhun 2011*, *Labate 2006*, *Striano 2007*. Wszystkie badania były próbami wysokiej jakości (7/8 punktów wg NICE), w których uwzględniono odpowiednio 9, 4 i 28 chorych z zespołem Dravet, przy czym jedynie w próbie *Striano 2007* chorzy ci stanowili całkowitą populację poddaną ocenie.

Na podstawie powyższych badań nie była możliwa wiarygodna ocena efektywności klinicznej lewetyracetamu u chorych z zespołem Dravet, z napadami opornymi na terapię klobazamem i walproinianem (populacja docelowa dla styrypentolu, stanowiąca przedmiot oceny w raporcie). W żadnym z włączonych badań nie wymagano, by chorzy byli leczeni wcześniej skojarzeniem walproinianu z klobazamem. W próbie *Striano 2007*, przy założeniu, że wszyscy chorzy leczeni klobazamem otrzymywali walproinian, można stwierdzić, że co najwyżej 21% uczestników otrzymywało lewetyracetam dodany nieskutecznej terapii klobazamem i walproinianem, natomiast w pozostałych badaniach żaden z chorych nie otrzymywał skojarzenia walproinianu i klobazamu (*Labate 2006*) lub dane dotyczące wcześniejszej terapii nie były dostępne dla chorych z zespołem Dravet (*Chhun 2011*). W poszczególnych badaniach różna także była liczba leków towarzyszących. Ponadto w badaniu *Striano 2007* oceniane skojarzenie mogło obejmować topiramát (46,4%), a także styrypentol – 16,6%.

Skuteczność kliniczna

Odpowiedź na leczenie. W badaniu *Striano 2007* częstość występowania odpowiedzi na leczenie wynosiła 64,2% u chorych z napadami toniczno-klonicznymi, oraz od 44,4% do 60% w przypadku napadów mioklonicznych, ogniskowych lub napadów nieświadomości. W zależności od rodzaju napadu padaczki u 20,0% do 46,7% chorych wystąpiło zmniejszenie częstości napadów o co najmniej 75%. Ponad 50% zmniejszenie częstości napadów odnotowano u 14,3% i 10% chorych, odpowiednio z napadami toniczno-klonicznymi i ogniskowymi (i u żadnego z pozostałymi rodzajami napadów). W badaniu *Chhun 2011* odpowiedź na leczenie wystąpiła u 11% chorych z zespołem Dravet. Natomiast w przypadku badania *Labate 2006* wiadomo, że 75% chorych uzyskało zmniejszenie częstości występowania napadów padaczki w zakresie 50-99%.

Odsetek chorych wolnych od napadów padaczki wynosił 10,7% u chorych z napadami toniczno-klonicznymi, 13,3% u chorych z napadami mioklonicznymi, oraz 30% i 11,1% odpowiednio u pacjentów z napadami ogniskowymi lub nieświadomości w badaniu *Striano 2007*. W próbach *Chhun 2011* i *Labate 2006* u żadnego (0%) chorego z zespołem Dravet nie odnotowano całkowitego ustąpienia napadów padaczki.

Zmniejszenie częstości napadów. W porównaniu do stanu przed wprowadzeniem lewetyracetamu nastąpiło istotnie statystycznie zmniejszenie mediany liczby napadów toniczno-klonicznych w ciągu miesiąca w przypadku: 3 vs 1, $p = 0,0001$; mioklonicznych: 21 vs 3, $p = 0,002$ oraz ogniskowych: 7,5 vs 3, $p = 0,031$. Nie odnotowano znamienego efektu lewetyracetamu u chorych z napadami nieświadomości, $p = 0,125$ (*Striano 2007*).

Ocena występowania stanu padaczkowego. W badaniu *Striano 2007* u 3 chorych, u których wyjściowo obserwowano stan padaczkowy, po rozpoczęciu leczenia stan ten nie występował ($n = 1$ [33%]) lub występował rzadko ($n = 2$ [67%]), bez konieczności ratunkowego podania benzodiazepin.

Bezpieczeństwo

Terapia lewetyracetamem charakteryzowała się dobrą tolerancją u 23 chorych, którzy ukończyli badanie *Striano 2007*. U 2 (8,7%) pacjentów wystąpiła łagodna i przemijająca senność lub uspokojenie polekowe. Nie odnotowano istotnych statystycznie zmian wartości parametrów laboratoryjnych. Autorzy próby *Labate 2006* podali, że żaden spośród 35 chorych poddanych ocenie (w tym 4 pacjentów z zespołem Dravet) nie przerwał leczenia LEV z powodu zdarzeń niepożądanych. W badaniu *Chhun 2011* nie przedstawiono oceny bezpieczeństwa u chorych z zespołem Dravet.

Dodatkowa ocena analizowanych terapii – badanie Dressler 2015

W wyniku wyszukiwania badań pierwotnych odnaleziono próbę *Dressler 2015*, będącą retrospektywnym badaniem jednośrodkowym mającym na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa diety ketogenicznej w leczeniu 32 chorych z zespołem Dravet, oraz porównanie jej efektywności z wybranymi terapiami stosowanymi w zespole Dravet, w tym styrypentolem podawanym w skojarzeniu z walproinianem oraz klobazamem ($n = 9$), a także lewetyracetamem i topiramatem (dodanymi do wcześniejszej terapii, po 20 przypadków). Próba nie miała jednak charakteru badania z grupą kontrolną, gdyż wszystkie te terapie wyróżniano w obrębie jednej populacji pacjentów.

W związku ze sposobem oceny zmian częstości występowania napadów padaczki analiza przeprowadzona w badaniu niesie istotne ograniczenia – w trakcie okresu obserwacji chorzy mogli kilkakrotnie zmieniać schematy leczenia, prezentowana efektywność kliniczna dotyczyła zatem tych samych chorych w różnych liniach leczenia, ponadto jedynie można zakładać, że zmiana terapii następowała na skutek braku skuteczności wcześniejszej linii, nie znana jest sekwencja leczenia u poszczególnych chorych, a w przypadku lewetyracetamu i topiramatu jedyna informacja wskazuje, że było to leczenie „*add-on*”, nie są znane skojarzenia ani liczba towarzyszących leków przeciwpadaczkowych.

Skuteczność kliniczna

Odpowiedź na leczenie stwierdzono u 88,9% chorych otrzymujących styrypentol (z walproinianem oraz klobazamem), 35,0% chorych leczonych topiramatem oraz 30% chorych otrzymujących lewetyracetam. Według autorów publikacji styrypentol wykazywał znamienne większą skuteczność zarówno w porównaniu do topiramatu ($p = 0,007/p = 0,014$, odpowiednio dla testu chi kwadrat Pearson’a oraz testu dokładnego Fishera), jak i lewetyracetamu ($p = 0,003/p = 0,005$). Obliczenia własne potwierdziły te obserwacje: $RB = 2,54$ (95% CI: 1,34; 4,82), $NNT = 2$ (95% CI: 2; 5), $p = 0,043$ oraz $RB = 2,96$ (95% CI: 1,46; 6,02), $NNT = 2$ (95% CI: 2; 4), $p = 0,0026$, odpowiednio dla porównania grupy otrzymującej styrypentol z grupą leczoną topiramatem oraz grupą leczoną lewetyracetamem.

Odsetek chorych wolnych od napadów padaczki. Wśród rozpatrywanych interwencji, tylko podczas terapii styrypentolem odnotowano 1 przypadek chorego wolnego od napadów padaczki. Nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic wobec topiramatu ($p = 0,2462$) oraz lewetyracetamu ($p = 0,2462$).

Zmniejszenie częstości napadów. Największą redukcję częstości występowania napadów padaczki stwierdzano w przypadku styrypentolu (-73,45%), w dalszej kolejności topiramatu (-31,47%) i lewetyracetamu (-25,25%). Styrypentol w porównaniu do obu leków skutkowało znamienym zmniejszeniem

częstości napadów: MD = -41,98 p.p. (95% CI: -61,51; -22,45), $p < 0,0001$ w porównaniu do topiramatu oraz MD = -48,20 p.p. (95% CI: -70,77; -25,63), $p < 0,0001$.

Bezpieczeństwo

W badaniu *Dressler 2015* nie przedstawiono oceny bezpieczeństwa dla terapii innej niż dieta ketogeniczna.

Tabela 103. Podsumowanie wyników badań z randomizacją wg GRADE: styrypentol vs placebo.

Ocena wiarygodności danych						Podsumowanie wyników					
liczba badań	rodzaj badania	ograniczenia jakości	niezgodność wyników	brak bezpośredniości dowodów	inne czynniki*	liczba chorych		wielkość efektu		jakość	waga
						STP	PBO	względny (95% CI)	bezwzględny (95% CI)		
Odpowiedź na leczenie; wynik metaanalizy STICLO Francja i Włochy											
2	RCT	poważne^	brak	brak	brak	22/32 (68,8%)†	2/31 (6,5%)†	RB = 10,78 (2,77; 41,90); p = 0,0006	NNT = 2 (2; 3)	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Odsetek chorych wolnych od napadów padaczki; wynik metaanalizy STICLO Francja i Włochy											
2	RCT	poważne^	brak	brak	brak	12/33 (36,4%)†	0/31 (0%)†	RB = 12,15 (1,69; 87,37); p = 0,0131	NNT = 3 (2; 6)	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Odsetek chorych ze zmniejszeniem liczby napadów w zakresie > 50% do < 100% wartości wyjściowej; wynik metaanalizy STICLO Francja i Włochy											
2	RCT	poważne^	brak	brak	brak	11/33 (33,3%)†	2/31 (6,5%)†	RB = 5,14 (1,24; 21,26); p = 0,0237	NNT = 4 (3; 12)	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Odsetek chorych ze zmniejszeniem liczby napadów o < 50% wartości wyjściowej; wynik metaanalizy STICLO Francja i Włochy											
2	RCT	poważne^	brak	brak	brak	6/33 (18,2%)†	12/31 (38,7%)†	RB = 0,47 (0,20; 1,07); p = 0,0711	NS	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Odsetek chorych ze zwiększeniem liczby napadów o < 50% wartości wyjściowej; badanie STICLO Francja											
2	RCT	poważne^	brak	brak	brak	2/21 (9,5%)†	8/20 (40,0%)†	RR = 0,24 (0,06; 0,99); p = 0,0481	NNH = 4 (2; 18)	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Odsetek chorych ze zwiększeniem liczby napadów o > 50% wartości wyjściowej; wynik metaanalizy STICLO Francja i Włochy											
2	RCT	poważne^	brak	brak	brak	0/33 (0%)†	3/31 (9,7%)†	RR = 0,24 (0,03; 2,01); p = 0,1865	NS	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna

Ocena wiarygodności danych						Podsumowanie wyników					
liczba badań	rodzaj badania	ograniczenia jakości	niezgodność wyników	brak bezpośredniości dowodów	inne czynniki*	liczba chorych		wielkość efektu		jakość	waga
						STP	PBO	względny (95% CI)	bezwzględny (95% CI)		
Średnia liczba napadów padaczkowych w 2. miesiącu obserwacji; wynik metaanalizy STICLO Francja i Włochy											
2	RCT	poważne^	brak	brak	brak	31	25	ND	-8,28 (-12,65; -3,90); p = 0,0002	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Zmiana częstości napadów padaczkowych; wynik metaanalizy STICLO Francja i Włochy											
2	RCT	poważne^	brak	brak	brak	31	25	ND	MD = -72,16 (-94,47; -49,85); p < 0,0001	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
AEs ogółem; wynik metaanalizy STICLO Francja i Włochy											
2	RCT	poważne^	brak	brak	brak	31/33 (93,9%) [†]	12/31 (38,7%) [†]	RR = 2,37 (1,52; 3,71); p = 0,0002	NNH = 2 (2; 3)	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
AEs związane z leczeniem; wynik badania STICLO Francja											
1	RCT	poważne^	brak	brak	brak	21/21 (100%) [†]	5/20 (25,0%) [†]	RR = 3,73 (1,81; 7,67); p = 0,0003	NNH = 2 (2; 2)	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Poważne (ang. severe) zdarzenia niepożądane; wynik badania STICLO Francja											
1	RCT	poważne^	brak	brak	brak	5/21 (23,8%) [†]	1/20 (5,0%) [†]	RR = 4,76 (0,61; 37,28) p = 0,1372	ND	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Zakończenie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych; wynik metaanalizy STICLO Francja i Włochy											
2	RCT	poważne^	brak	brak	brak	2/33 (6,1%) [†]	2/31 (6,5%) [†]	RR = 0,91 (0,17; 4,94); p = 0,9169	NS	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna

Ocena wiarygodności danych						Podsumowanie wyników					
liczba badań	rodzaj badania	ograniczenia jakości	niezgodność wyników	brak bezpośredniości dowodów	inne czynniki*	liczba chorych		wielkość efektu		jakość	waga
						STP	PBO	względny (95% CI)	bezwzględny (95% CI)		
Senność; wynik metaanalizy STICLO Francja i Włochy											
2	RCT	poważne [^]	brak	brak	brak	22/33 (66,7%) [†]	3/31 (9,7%) [†]	RR = 6,90 (2,29; 20,75); p = 0,0006	NNH = 2 (2; 3)	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Utrata apetytu; wynik metaanalizy STICLO Francja i Włochy											
2	RCT	poważne [^]	brak	brak	brak	13/33 (39,4%) [†]	2/31 (6,5%) [†]	RR = 6,08 (1,50; 24,64) p = 0,0115	NNH = 4 (2; 8)	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Utrata masy ciała; wynik metaanalizy STICLO Francja i Włochy											
2	RCT	poważne [^]	brak	brak	brak	8/33 (24,2%) [†]	0/31 (0,0%) [†]	RR = 8,41 (1,13; 62,55) p = 0,0375	NNH = 5 (3; 13)	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Pobudzenie; wynik metaanalizy STICLO Francja i Włochy											
2	RCT	poważne [^]	brak	brak	brak	7/33 (21,2%) [†]	1/31 (3,2%) [†]	RR = 4,78 (0,87; 26,15) p = 0,0715	NS	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna

* nieprecyzyjne oszacowanie wielkości efektu lub zbyt mała liczba danych, silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym, duże prawdopodobieństwo błędu publikacji, zależność efektu od dawki, nieuwzględnione czynniki zakłócające, które prawdopodobnie zmniejszyłyby obserwowany efekt;

[†] n/N (%);

[^] brak opisu zaślepienia w przypadku badania STICLO (Francja), brak szczegółowych informacji o metodycie badania STICLO prowadzonego we Włoszech;

IS istotne statystycznie;

NS nieistotne statystycznie;

ND nie dotyczy.

1.15. Dyskusja

Celem niniejszego raportu była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa stosowania preparatu Diacomit (styrypentol) dodanego do nieskutecznej terapii klobazamem i walproinianem, w leczeniu chorych na ciężką miokloniczną padaczkę niemowląt (zespół Dravet), z uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi opornymi na leczenie klobazamem i walproinianem. Przeprowadzono systematyczny przegląd badań klinicznych w poszukiwaniu badań oceniających wspomnianą interwencję w założonej populacji chorych, w wyniku którego odnaleziono jedno opublikowane badanie RCT – *STICLO (Chiron 2000)*, przeprowadzone w populacji francuskiej, a także nieopublikowany wariant tego badania przeprowadzony w populacji włoskiej (dane dla tej próby zaczerpnięto z doniesienia konferencyjnego *Guerrini 2002*, przeglądu systematycznego *Kassai 2008*, a także z monografii dotyczącej produktu Diacomit – *Biocodex 2012* oraz stanowiska Rady Przejrzystości francuskiej agencji HAS w sprawie zasadności refundacji terapii styrypentolem – *HAS 2007*). Ponadto zidentyfikowano pięć badań bez randomizacji i grupy kontrolnej (opisane w 6 publikacjach: *Kouga 2015, Thanh 2002, Wirrell 2013, Inoue 2009* oraz *Inoue 2014* i *Inoue 2015*) prezentujące ocenę efektywności klinicznej styrypentolu w leczeniu chorych z zespołem Dravet. Przeprowadzone wyszukiwanie pozwoliło również na identyfikację czterech przeglądów systematycznych (*Brigo 2015, CADTH 2015, Kassai 2008* oraz *Plosker 2012*), w których dokonano syntezy wyników oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania styrypentolu w zespole Dravet.

W raporcie założono również porównanie styrypentolu z dwoma alternatywnymi lekami, które mogą być zastosowane w zdefiniowanej populacji chorych – topiramatem oraz lewetyracetamem. Strategia wyszukiwania została opracowana w taki sposób, by umożliwić odnalezienie badań oceniających te leki w zespole Dravet. Ze względu na ograniczone dane kliniczne, w przypadku topiramatu oraz lewetyracetamu nie wymagano, by były podawane w skojarzeniu z walproinianem/klobazamem, w populacji z napadami opornymi na leczenie walproinianem i klobazamem, włączono badania w których leki te były dodane do nieskutecznej wcześniejszej terapii zespołu Dravet. W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono badań umożliwiających bezpośrednie porównanie styrypentolu z topiramatem ani lewetyracetamem, nie odnaleziono żadnych badań z randomizacją oceniających topiramat oraz lewetyracetam u chorych z zespołem Dravet, a włączone próby bez randomizacji dla komparatorów cechował szereg ograniczeń – w związku z tym, wiarygodne porównanie pośrednie nie było możliwe, a ocena efektywności topiramatu oraz lewetyracetamu możliwa była tylko w ogólnej, heterogenicznej populacji z zespołem Dravet, a nie w populacji docelowej.

Odnaleziono w sumie 5 badań oceniających topiramat (*Coppola 2002, Grosso 2005, Grosso 2005a, Kröll-Seger 2006* oraz *Nieto-Barrera 2000*), oraz 3 badania oceniające lewetyracetam (*Chhun 2011,*

Labate 2006 i *Striano 2007*). Zidentyfikowano jedną próbę (*Dressler 2015*), mającą na celu ocenę diety ketogennej u pacjentów z zespołem Dravet, w której porównano tę terapię do standardowego leczenia stosowanego w tym zespole, w tym terapii styrypentolem (skojarzonym z walproinianem oraz klobazamem), topiramatem oraz lewetyracetamem (dodanymi do wcześniejszej terapii). Porównanie tych terapii między sobą było jednak obarczone szeregiem ograniczeń, dlatego wyniki tego badania przedstawiono w osobnym rozdziale, podkreślając że porównanie wspomnianych terapii należy traktować z dużą dozą ostrożności.

Wyniki odnalezionych badań RCT wskazują na zwiększenie skuteczności leczenia zespołu Dravet po wprowadzeniu styrypentolu do aktualnie stosowanego schematu leczenia opartego na klobazamie oraz walproinianie. Lek ten znamienne zwiększał odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie w porównaniu do kontroli dwulekowej, podobnie wpływał na zwiększenie odsetka chorych wolnych od napadów padaczki – obserwacje te potwierdziła metaanaliza danych, wykazując istotny wzrost tych odsetków w stosunku do kontroli. Styrypentol dodany do terapii walproinianem oraz klobazamem istotnie zmniejszał także ogólną liczbę napadów padaczki w analizowanym okresie obserwacji, jak również częstość ich występowania w ciągu miesiąca. W badaniu *STICLO* potwierdzono również skuteczność styrypentolu w dłuższym czasie leczenia – w okresie obserwacji do 3 lat ponad połowa chorych opowiadała na leczenie, a około 38% chorych pozostawało wolnych od napadów padaczki. Wyniki badań RCT potwierdzały próby bez randomizacji, w których odpowiedź na leczenie stwierdzono na podobnym poziomie (około 38-67%), a także odnotowano znamienne zmniejszenie częstości napadów padaczki.

W niniejszej analizie podjęto próbę porównania wyników oceny efektywności styrypentolu z efektywnością topiramatu oraz lewetyracetamu, jednak odnalezione badania nie pozwalają na wiarygodne odniesienie wyników dla każdego z tych leków – wynika to głównie z różnych terapii stosowanych jako wcześniejsze leczenie w badaniach po stronie topiramatu oraz lewetyracetamu, przez co leki te były dodawane czasem do tylko jednego nieskutecznego leku, a czasem do kilku – w niektórych przypadkach schematy te były również stosowane wraz ze styrypentolem. Pomimo braku możliwości wiarygodnego odniesienia wzajemnej skuteczności wszystkich tych leków, przedstawiono wyniki poszczególnych badań dotyczących topiramatu i lewetyracetamu. Podobne ograniczenia występują w próbie *Dressler 2015*, w trakcie okresu obserwacji chorzy mogli kilkakrotnie zmieniać schematy leczenia, prezentowana efektywność kliniczna dotyczyła zatem tych samych chorych w różnych liniach leczenia, ponadto można jedynie zakładać, że zmiana terapii następowała na skutek braku skuteczności wcześniejszej linii, nie znana jest również sekwencja leczenia u poszczególnych chorych,

a w przypadku lewetyracetamu i topiramatu jedyna informacja wskazuje, że było to leczenie „*add-on*”, nie są także znane skojarzenia ani liczba towarzyszących leków przeciwpadaczkowych.

Profil bezpieczeństwa styrypentolu obserwowany w badaniach RCT był ogólnie dobry i w większości przypadków nie wykazano znamiennych różnic wobec grupy kontrolnej, z wyjątkiem zdarzeń związanych z ośrodkowym układem nerwowym – w szczególności, senność występowała ponad siedmiokrotnie częściej u chorych otrzymujących styrypentol niż u tych otrzymujących klobazam oraz walproinian. Podczas dwumiesięcznego okresu z zaślepieniem badania *STICLO* prowadzonego we Francji nie odnotowano żadnego zgonu, natomiast w dłuższym okresie obserwacji po zniesieniu zaślepienia stwierdzono tylko 2 takie przypadki. W badaniach bez randomizacji oraz grupy kontrolnej ciężkie zdarzenia niepożądane (*serious*) stwierdzono u około 16% badanych pacjentów, natomiast najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi ogółem były, podobnie jak w próbach RCT: senność, utrata łaknienia oraz ataksja.

1.16. Ograniczenia przeprowadzonej analizy

- Bliźniacze badanie *STICLO* przeprowadzone we Włoszech nie zostało opublikowane w formie pełnotekstowej, w raporcie wykorzystano więc ogólnodostępne dane zamieszczone w dokumentach francuskich i kanadyjskich agencji HTA (odpowiednio *HAS 2007* i *CADTH 2015*) oraz na stronie producenta leku (*Biocodex 2012*), odnalezione w wyniku przeszukiwania sieci Internet;
- w wyniku przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań umożliwiających bezpośrednie porównanie styrypentolu z topiramatem ani lewetyracetamem, nie odnaleziono żadnych badań z randomizacją oceniających topiramate oraz lewetyracetam u chorych z zespołem Dravet, a włączone próby bez randomizacji dla komparatorów cechował szereg ograniczeń, m.in. nie dotyczyły populacji docelowej i stosowano w nich różne skojarzenia, w tym z zastosowaniem styrypentolu – w związku z tym, wiarygodne porównanie pośrednie nie było możliwe, a ocena efektywności topiramatu oraz lewetyracetamu możliwa była tylko w ogólnej, heterogenicznej populacji z zespołem Dravet, a nie w populacji docelowej;
- na podstawie włączonych badań nie była możliwa wiarygodna ocena efektywności klinicznej topiramatu u chorych z zespołem Dravet, z napadami opornymi na terapię klobazamem i walproinianem. W żadnym z włączonych badań nie wymagano, by chorzy byli leczeni wcześniej skojarzeniem walproinianu z klobazamem. Ponadto, topiramate dodany do walproinianu i klobazamu stosowanych jednocześnie otrzymało 83% uczestników z badania *Kröll-Seger 2006*, a w przypadku dwóch pozostałych prób, przy założeniu, że wszyscy chorzy leczeni klobazamem otrzymywali walproinian, odsetek ten wyniósł maksymalnie jedynie 17% i 22% (odpowiednio *Nieto-Barrera 2000* i *Coppola 2002*). W poszczególnych badaniach różna także była liczba leków towarzyszących. Ponadto w badaniu *Kröll-Seger 2006*, u 66,7% chorych topiramate został dodany do schematu walproinian/klobazam/styrypentol, jest to zatem ocena dodatkowej skuteczności topiramatu dodanego do optymalnego schematu leczenia;
- na podstawie odnalezionych badań nie była możliwa wiarygodna ocena efektywności klinicznej lewetyracetamu u chorych z zespołem Dravet, z napadami opornymi na terapię klobazamem i walproinianem. W żadnym z włączonych badań nie wymagano, by chorzy byli leczeni wcześniej skojarzeniem walproinianu z klobazamem. W próbie *Striano 2007*, przy założeniu, że wszyscy chorzy leczeni klobazamem otrzymywali walproinian, można stwierdzić, że co najwyżej 21% uczestników otrzymywało lewetyracetam dodany nieskutecznej terapii klobazamem i walproinianem, w pozostałych badaniach żaden chory nie stosował takiego skojarzenia (*Labate 2006*), lub nie przedstawiono danych dotyczących wcześniejszego leczenia dla chorych z zespołem Dravet (*Chhun 2011*). W poszczególnych badaniach różna także była lic-

ba leków towarzyszących. Ponadto w próbie *Striano 2007* oceniane skojarzenie mogło obejmować topiramát (u 46,4% chorych) a także styrypentol – u 16,6% chorych;

- w badaniu *Dressler 2015* odnalezione dane umożliwiły ograniczone dodatkowe porównanie styrypentolu z topiramatem i lewetyracetamem, jednak zestawienie to ma kilka ograniczeń – w trakcie okresu obserwacji chorzy mogli kilkakrotnie zmieniać schematy leczenia, prezentowana efektywność kliniczna dotyczyła zatem tych samych chorych w różnych liniach leczenia, ponadto można jedynie zakładać, że zmiana terapii następowała na skutek braku skuteczności wcześniejszej linii, nie znana jest również sekwencja leczenia u poszczególnych chorych, a w przypadku lewetyracetamu i topiramatu jedyna informacja wskazuje, że było to leczenie „*add-on*”, nie są znane skojarzenia ani liczba towarzyszących leków przeciwpadaczkowych w przypadku komparatorów.

1.17. Wnioski końcowe

Styrypentol, dodany do klobazamu i walproinianu w leczeniu ciężkiej mioklonicznej padaczki niemowląt (zespół Dravet), w przypadku występowania uogólnionych napadów toniczno-klonicznymi opornych na leczenie klobazamem i walproinianem, istotnie, wielokrotnie zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia odpowiedzi na leczenie (zmniejszenia częstości napadów o co najmniej 50%), podobnie jak odsetek pacjentów wolnych od napadów, zmniejszając liczbę i częstość napadów, czas ich trwania, jak również ryzyko wystąpienia stanu padaczkowego. Wnioski te płyną z bliźniaczych wiarygodnych badań klinicznych z randomizacją i zaślepieniem, znajdując potwierdzenie w badaniach bez randomizacji, także o dłuższym okresie obserwacji. Styrypentol jest jedynym lekiem zarejestrowanym w zespole Dravet, a także jedynym lekiem o udowodnionej skuteczności w leczeniu tego schorzenia, co znajduje odzwierciedlenie w wytycznych klinicznych oraz opinii ekspertów. Styrypentol ma akceptowalny profil bezpieczeństwa, w odniesieniu do placebo najczęściej obserwowane zdarzenia niepożądane to senność oraz utrata apetytu.

2. Piśmiennictwo

- AOTMiT 2010** Załącznik do zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
- Biocodex 2012** Biocodex. Diacomit product monograph. Date of preparation: 19 December 2012.
Dostępne online pod adresem:
http://www.diacomit.eu/docs/SmPC/Monograph_Canada_French_And_English.pdf
Data ostatniego dostępu: 10 grudnia 2015 r.
- Bradburn 2007** Bradburn MJ, Deeks JJ, Berlin JA, Russell Localio A. Much ado about nothing: a comparison of the performance of meta-analytical methods with rare events. *Stat Med.* 2007;26(1):53-77.
- Brigo 2015** Brigo F, Igwe SC. Antiepileptic drugs for the treatment of infants with severe myoclonic epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 10:CD010483
- CADTH 2015** Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Common Drug Review. Clinical Review Report: Stiripentol (Diacomit) (capsule and powder for suspension, 250 mg and 500 mg). Dostępne on-line pod adresem:
https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/clinical/sr0360_diacomit_cl_report.pdf.
Data ostatniego dostępu: 2 grudnia 2015 r.
- Chhun 2011** Chhun S, Troude P, Villeneuve N, Soufflet C, Napuri S, Motte J, Pouplard F, Alberti C, Helfen S, Pons G, Dulac O, Chiron C. A prospective open-labeled trial with levetiracetam in pediatric epilepsy syndromes: Continuous spikes and waves during sleep is definitely a target. *Seizure* 2011; 20(4):320-325.
- Chiron 2000** Chiron C, Marchand MC, Tran A, Rey E, D'Athis P, Vincent J, Dulac O, Pons G. Stiripentol in severe myoclonic epilepsy in infancy: A randomized placebo-controlled syndrome-dedicated trial. *Lancet* 2000; 356(9242):1638-1642
- ChPL Diacomit 2014** Charakterystyka Produktu Leczniczego Diacomit z dnia 06.08.2014 r. Dostępne online pod adresem: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000664/WC500036518.pdf
Data ostatniego dostępu: 3 grudnia 2015 r.
- Cook 1997** Cook D.J., Mulrow CD, Haynes RB. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. *Ann Intern Med.* 1997, 126, 5: 376-80.
- Coppola 2002** Coppola G, Capovilla G, Montagnini A, Romeo A, Spana, M, Tortorella G, Veggiotti P, Viri M, Pascotto A. Topiramate as add-on drug in severe myoclonic epilepsy in infancy: An Italian multicenter open trial. *Epilepsy Res.* 2002;49(1):45-48
- Dressler 2015** Dressler A, Trimmel-Schwahofer P, Reithofer E, Mühlebner A, Gröppel G, Reiter-Fink E, Benninger F, Grassl R, Feucht M. Efficacy and tolerability of the ketogenic diet in Dravet syndrome - comparison with various standard antiepileptic drug regimen. *Epilepsy Res* 2015; 109(1):81-89.
- EMA 2016** European Medicines Agency. Diacomit (stiripentol). Dostępne pod adresem:
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000664/human_med_000742.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
Data ostatniego dostępu: 17 lutego 2016 r.
- EudraVigilance 2016** Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych zdarzeniach niepożądanych leków.
<https://bi.ema.europa.eu/analyticsSOAP/saw.dll?PortalPages>
Data ostatniego dostępu: 17 lutego 2016 r.
- GRADE 2008** GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336:1106-1110.
- Grosso 2005** Grosso S, Franzoni E, Iannetti P, Incorpora G, Cardinali C, Toldo I, Verrotti A, Caterina Moscano F, Lo Faro V, Mazzone L, Zamponi N, Boniver C, Spalice A, Parisi P, Morgese G,

- Balestri P. Efficacy and safety of topiramate in refractory epilepsy of childhood: long-term follow-up study. *J Child Neurol* 2005; 20(11):893-897
- Grosso 2005a** Grosso S, Galimberti D, Farnetani MA, Cioni M, Mostardini R, Vivarelli R, Di Bartolo RM, Bernardoni E, Berardi R, Morgese G, Balestri P. Efficacy and safety of topiramate in infants according to epilepsy syndromes. *Seizure* 2005; 14(3):183-189
- Guerrini 2000** Guerrini R, Pons G. (2000) Comparative study of the efficacy of stiripentol used in combination in severe myoclonic epilepsy in infancy (SMEI). A double-blind, multicenter, placebo-controlled phase III study. Universit`a di Pisa – IRCCS Tella Maris, Via dei Giacinti, 256018 Calambrone (PISA), Italy.
- Guerrini 2002** Guerrini R, Tonnelier S, d’ Athis P, Rey E, Vincent J, Pons G. Stiripentol in severe myoclonic epilepsy in infancy (SMEI): a placebo-controlled Italian trial. *Epilepsia* 2002; 43(Suppl 8):155.
- HAS 2007** Haute Autorité De Santé, Transparency Committee. Diacomit®. 6 czerwiec 2007 r. Dostępne on-line pod adresem: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-01/diacomit_ct_4347.pdf. Data ostatniego dostępu: 2 grudnia 2015 r.
- HAS 2014** Haute Autorité De Santé, Commission De La Transparence. Diacomit®. 11 czerwiec 2014 r. Dostępne online pod adresem: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-12247_DIACOMIT_PIS_INS_AVIS2_CT12247.pdf. Data ostatniego dostępu: 30 listopada 2015 r.
- Hattori 2008** Hattori J, Ouchida M, Ono J, Miyake S, Maniwa S, Mimaki N, et al. A screening test for the prediction of Dravet syndrome before one year of age. *Epilepsia* 2008;49:626–33.
- Higgins 2011** Higgins JPT, Green S (red.). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Wersja 5.1.0 [aktualizacja marzec 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011.
- ILAE 1989** Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989;30:289–99.
- Inoue 2009** Inoue Y, Ohtsuka Y, Oguni H, Tohyama J, Baba H, Fukushima K, Ohtani H, Takahashi Y, Ikeda S. Stiripentol open study in Japanese patients with Dravet syndrome. *Epilepsia* 2009; 50(11):2362-2368.
- Inoue 2014** Inoue Y, Ohtsuka Y, Ikeda H, Yoshinaga H, Kobayashi K, Tohyama J, Baba H, Ishitsu T, Nishizato C, Osawa M, Suzuki Y, Takeuchi Y, Osaka H, Maegaki Y, Kubota M, Fujiwara T, Ogino T. Effectiveness of add-on stiripentol to clobazam and valproate in Japanese patients with Dravet syndrome: Additional supportive evidence. *Epilepsy Res* 2014; 108(4):725-731
- Inoue 2015** Inoue Y, Ohtsuka Y, Ikeda H, Yoshinaga H, Kobayashi K, Tohyama J, Baba H, Ishitsu T, Nishizato C, Osawa M, Suzuki Y, Takeuchi Y, Osaka H, Maegaki Y, Kubota M, Fujiwara T, Ogino T. Long-term safety and efficacy of stiripentol for the treatment of Dravet syndrome: A multicenter, open-label study in Japan. *Epilepsy Res* 2015; 113:90-97
- Jadad 1996** Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17(1):1-12.
- Kassai 2008** Kassai B, Chiron C, Augier S, Cucherat M, Rey E, Gueyffier F, Guerrini R, Vincent J, Dulac O, Pons G. Severe myoclonic epilepsy in infancy: A systematic review and a meta-analysis of individual patient data. *Epilepsia* 2008; 49(2):343-348
- Kouga 2015** Kouga T, Shimbo H, Iai M, Yamashita S, Ishii A, Ihara Y, Hirose S, Yamakawa K, Osaka H. Effect of CYP2C19 polymorphisms on stiripentol administration in Japanese cases of Dravet syndrome. *Brain Dev* 2015; 37(2):243-249
- Kröll-Seger 2006** Kröll-Seger J, Portilla P, Dulac O, Chiron C. Topiramate in the treatment of highly refractory patients with dravet syndrome. *Neuropediatrics* 2006; 37(6):325-329

- Labate 2006** Labate A, Colosimo E, Gambardella A, Leggio U, Ambrosio R, Quattrone A. Levetiracetam in patients with generalised epilepsy and myoclonic seizures: an open label study. *Seizure* 2006; 15(3):214-218.
- Moher 1999** Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, Stroup DF. Improving the quality of reports of metaanalyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. *Quality of Reporting of Meta-analyses. Lancet.* 1999;354(9193):1896-900.
- MZ 02/04/2012** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- Nabbout 2011** Nabbout R, Copioli C, Chipaux M, et al. Ketogenic diet also benefits Dravet syndrome patients receiving stiripentol: a prospective pilot study. *Epilepsia.* 2011;52(7):e54-7.
- NICE 2015** Quality assessment for Case series. Dostępne on-line pod adresem: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2>. Data ostatniego dostępu: 3 grudnia 2015 r.
- Nieto-Barrera 2000** Nieto-Barrera M, Candau R, Nieto-Jimenez M, Correa A, del Portal LR. Topiramate in the treatment of severe myoclonic epilepsy in infancy. *Seizure* 2000; 9(8):590-594
- Orphanet 2014** Orphanet. Ciężka miokloniczna padaczka niemowląt. Dostępne online pod adresem: https://www.orpha.net/data/patho/PL/EmergencyGuidelines_ZespoldravetPLPro.pdf Data ostatniego dostępu: 3 grudnia 2015 r.
- Orphanet 2015** Orphanet Report Series - Prevalence of rare diseases: Bibliographic data - July 2015 - Number 2. Dostępne online pod adresem: http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_decreasing_prevalence_or_cases.pdf Data ostatniego dostępu: 3 grudnia 2015 r.
- Perez 1999** Perez J, Chiron C, Musial C, Rey E, Blehaut H, D'Athis P, Vincent J, Dulac O. Stiripentol: Efficacy and tolerability in children with epilepsy. *Epilepsia* 1999; 40(11):1618-1626
- Plosker 2012** Plosker GL. Stiripentol : in severe myoclonic epilepsy of infancy (dravet syndrome). *CNS Drugs.* 2012;26(11):993-1001.
- Striano 2007** Striano P, Coppola A, Pezzella M, Ciampa C, Specchio N, Ragona F, Mancardi MM, Gennaro E, Beccaria F, Capovilla G, Rasmini P, Besana D, Coppola GG, Elia M, Granata T, Vecchi M, Vigeveno F, Viri M, Gaggero R, Striano S, Zara F. An open-label trial of levetiracetam in severe myoclonic epilepsy of infancy. *Neurology.* 2007;69(3):250-254.
- Thanh 2002** Thanh TN, Chiron C, Dellatolas G, Rey E, Pons G, Vincent J, Dulac O. Long term efficacy and tolerance of stiripentol in severe myoclonic epilepsy of infancy (Dravet's syndrome). *Arch Pediatr* 2002; 9(11):1120-1127
- Wells 2015** Wells G.A., Shea B., O'Connell D. et al.: The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Dostępne on-line pod adresem: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp. Data ostatniego dostępu: 3 grudnia 2015 r.
- Wirrell 2013** Wirrell EC, Laux L, Franz DN, Sullivan J, Saneto RP, Morse RP, Devinsky O, Chugani H, Hernandez A, Hamiwka L, Mikati MA, Valencia I, Le Guern ME, Chancharme L, de Menezes MS. Stiripentol in Dravet syndrome: results of a retrospective U.S. study. *Epilepsia* 2013; 54(9):1595-1604

Załączniki

Rozdział

III

3.1. Opis skal wykorzystanych w raporcie

3.1.1. Skala Jadad

Skala Jadad służy do niezależnego oceniania jakości klinicznych badań eksperymentalnych (badań z randomizacją). Ocenie podlega proces randomizacji, zaślepienia oraz opis utraty chorych w trakcie badania. Oceniane badanie może otrzymać od 0 (niska jakość) do 5 (najwyższa jakość) punktów (*Jadad 1996*). Sposób oceny badania według skali Jadad zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 104. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.

Pytania 1-3 (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)

1. Czy badanie opisano jako randomizowane?
2. Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?
3. Czy zamieszczono opis wykluczeń z badania?[^]

Dodatkowe punkty można przyznać, gdy:

- W publikacji opisano sposób randomizacji i jest on prawidłowy.
- W publikacji opisano sposób zaślepienia i jest on prawidłowy.

Punkty można odjąć gdy:

- Opisano sposób randomizacji, lecz jest on nieprawidłowy.
- Opisano sposób zaślepienia, lecz jest on nieprawidłowy.

[^] aby przyznać punkt za odpowiedź „tak”, w publikacji musi być podany opis liczby wykluczeń w każdej z grup wraz z podaniem przyczyn.

3.1.2. Skala NICE

Skala NICE służy do oceny badań bez grupy kontrolnej (*Quality assessment for case series*). Ocena polega na odpowiedzeniu na 8 pytań (tabela poniżej), punktowanych 1 za odpowiedź twierdzącą, 0 za odpowiedź przeczącą. Większa liczba uzyskanych punktów świadczy o lepszej jakości badania (*NICE 2015*).

Tabela 105. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE.

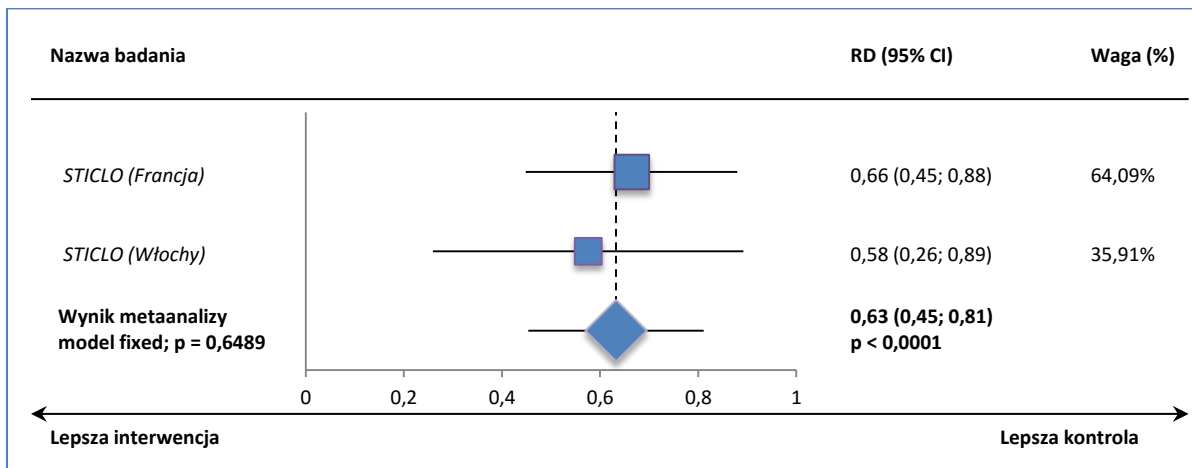
Pytania 1-3 (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)

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

3.2. Dodatkowe metaanalizy różnicy ryzyka dla analizowanych punktów końcowych

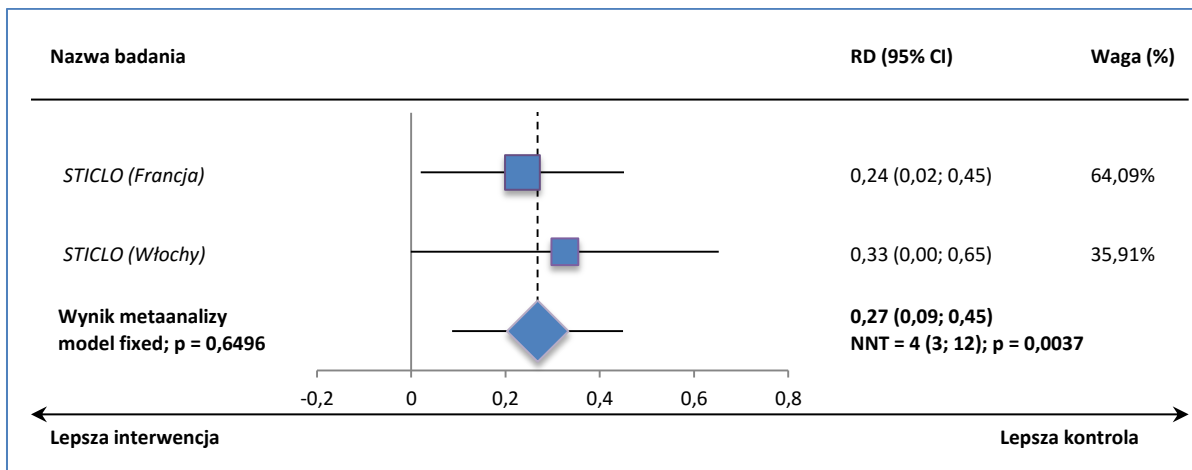
3.2.1. Odpowiedź na leczenie

Wykres 24. Metaanaliza różnicy ryzyka uzyskania odpowiedzi na leczenie po 2 miesiącach fazy z zaślepieniem; STP vs PBO, badania STICLO (Francja oraz Włochy).



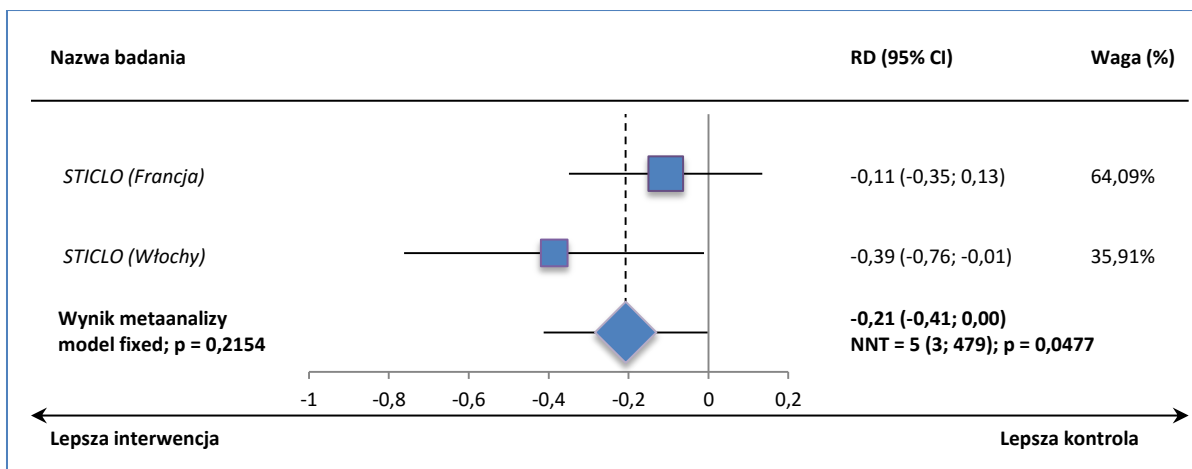
3.2.2. Zmniejszenie liczby napadów w zakresie > 50% do < 100% wartości wyjściowej

Wykres 25. Metaanaliza różnicy ryzyka uzyskania zmniejszenia liczby napadów w zakresie > 50% do < 100% po dwóch miesiącach fazy z zaślepieniem; STP vs PBO, badania STICLO (Francja oraz Włochy).



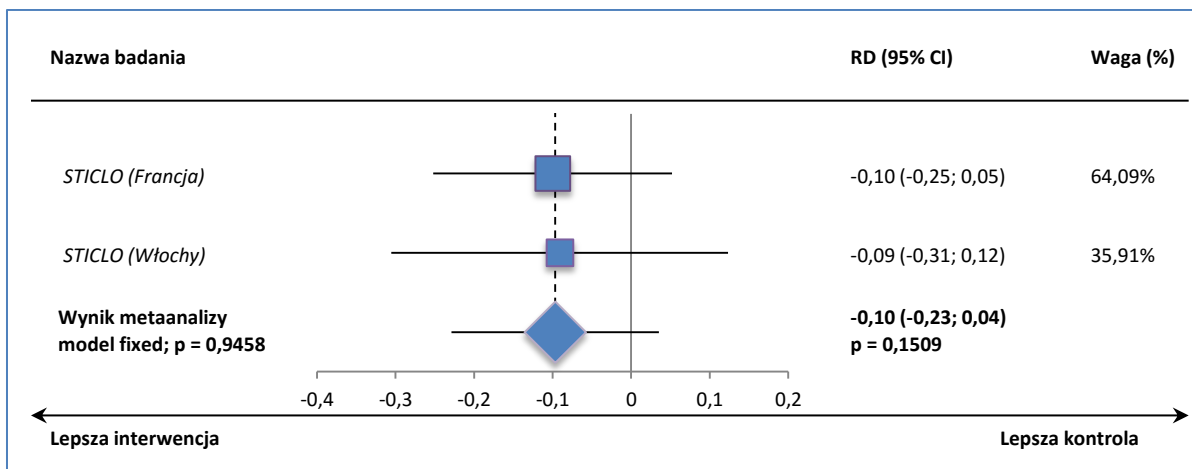
3.2.3. Zmniejszenie liczby napadów o < 50% wartości wyjściowej

Wykres 26. Metaanaliza różnicy ryzyka uzyskania zmniejszenia liczby napadów o < 50% wartości wyjściowej po dwóch miesiącach fazy z zaślepieniem; STP vs PBO, badania STICLO (Francja oraz Włochy).



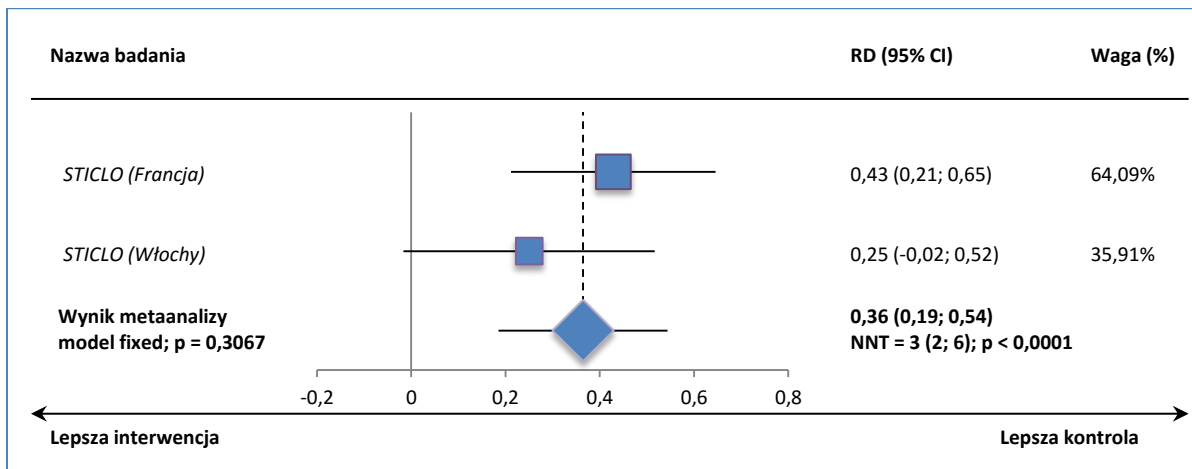
3.2.4. Zwiększenie liczby napadów o > 50% wartości wyjściowej

Wykres 27. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia zwiększenia liczby napadów padaczki o > 50% wartości wyjściowej po dwóch miesiącach fazy z zaślepieniem; STP vs PBO, badania STICLO (Francja oraz Włochy).



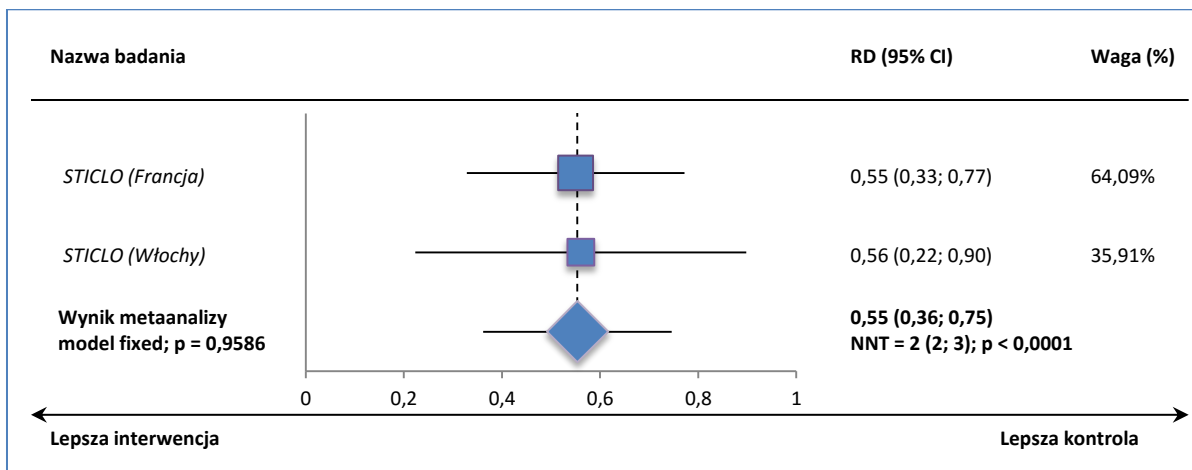
3.2.5. Pacjenci wolni od napadów padaczkowych

Wykres 28. Metaanaliza różnicy ryzyka ustąpienia napadów padaczki w trakcie dwóch miesięcy fazy z zaślepieniem; STP vs PBO, badania STICLO (Francja oraz Włochy).



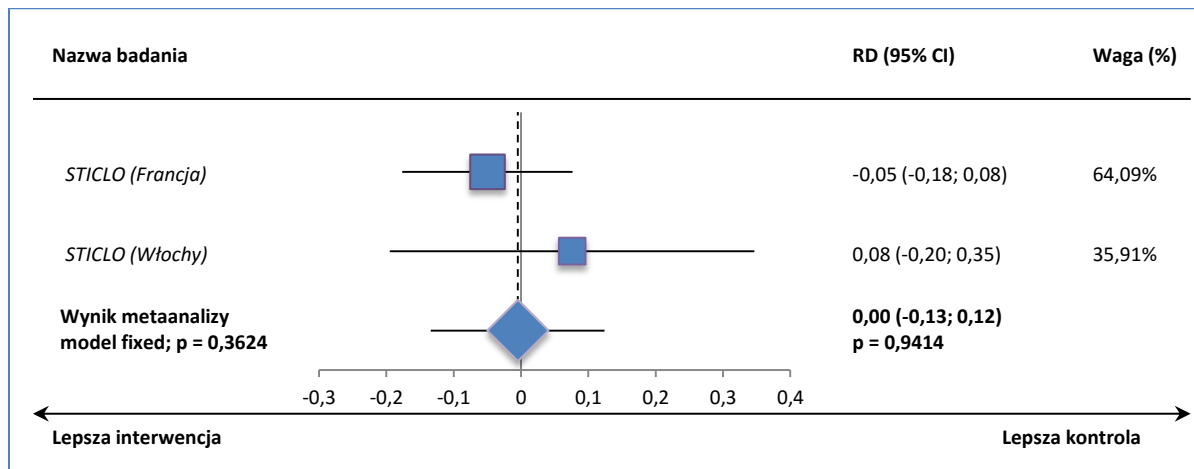
3.2.6. Zdarzenia niepożądane ogółem

Wykres 29. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego, STP vs PBO, badania STICLO (Francja oraz Włochy).



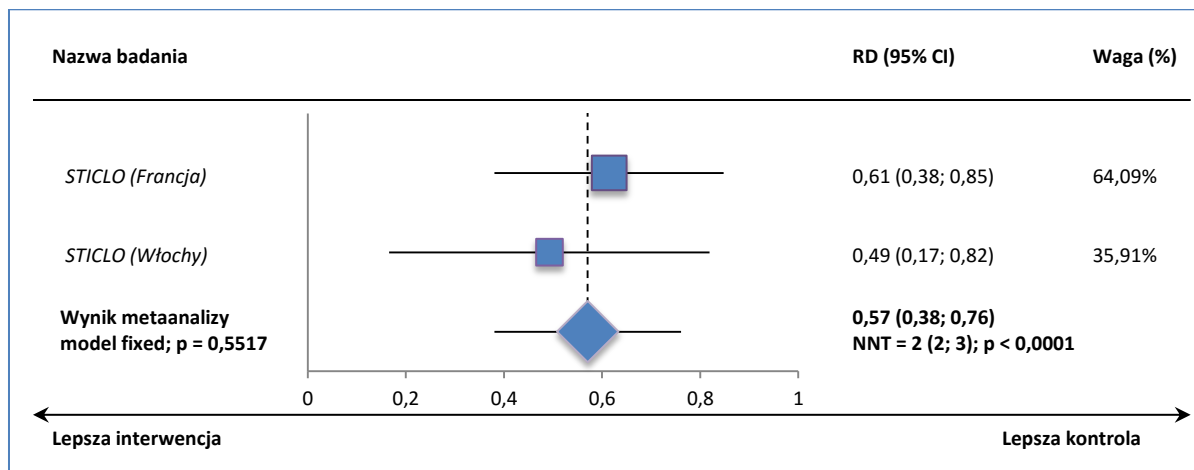
3.2.7. Zakończenie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych

Wykres 30. Metaanaliza różnicy ryzyka zakończenia leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, STP vs PBO, badania STICLO (Francja oraz Włochy).



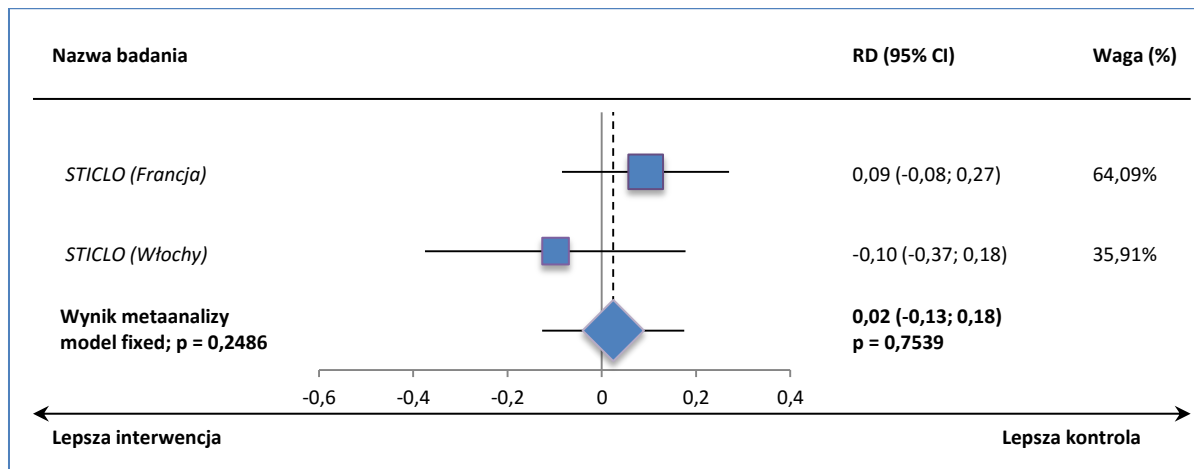
3.2.8. Senność

Wykres 31. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia senności, STP vs PBO, badania STICLO (Francja oraz Włochy).



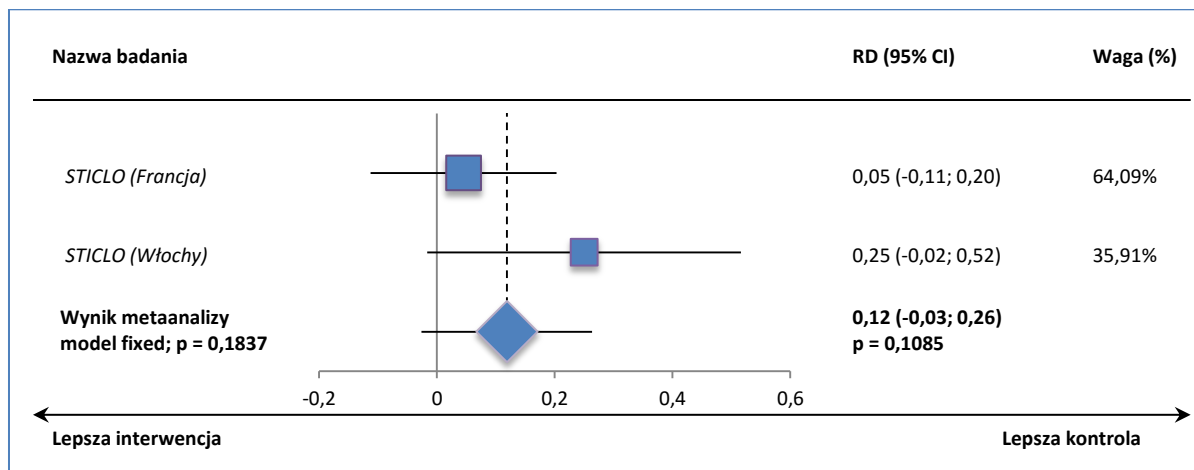
3.2.9. Ataksja

Wykres 32. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia ataksji, STP vs PBO, badania STICLO (Francja oraz Włochy).



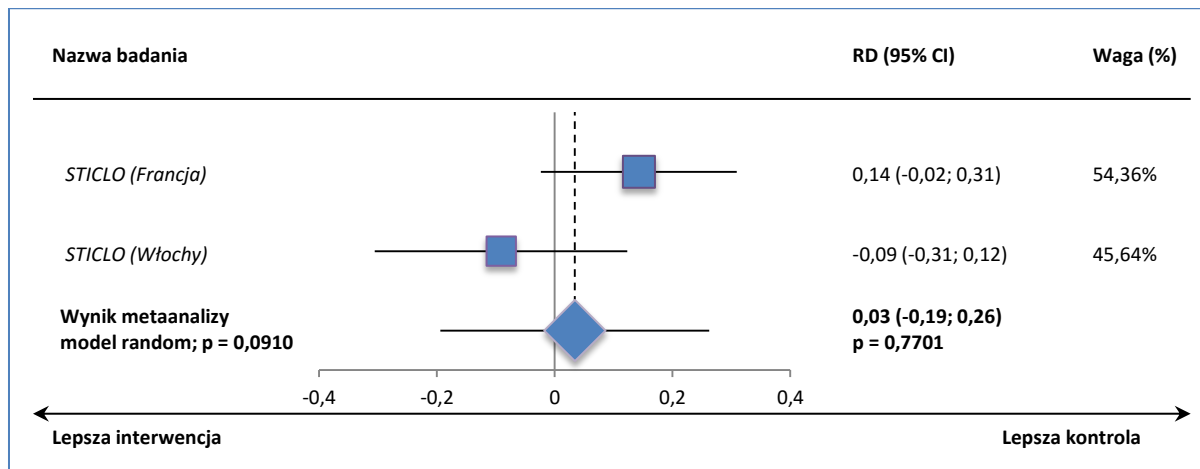
3.2.10. Hipotonia

Wykres 33. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia hipotonii, STP vs PBO, badania STICLO (Francja oraz Włochy).



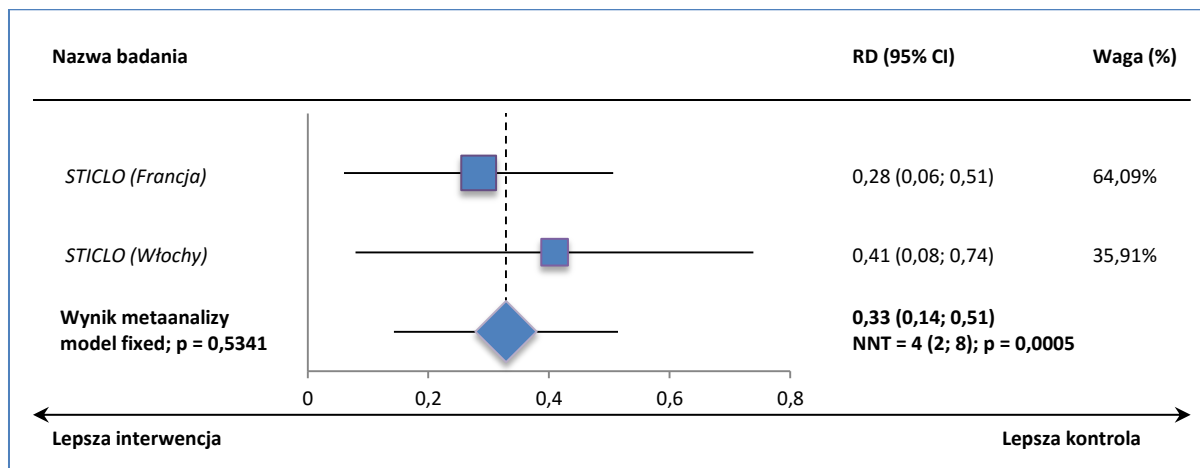
3.2.11. Drżenie

Wykres 34. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia drżenia, STP vs PBO, badania STICLO (Francja oraz Włochy).



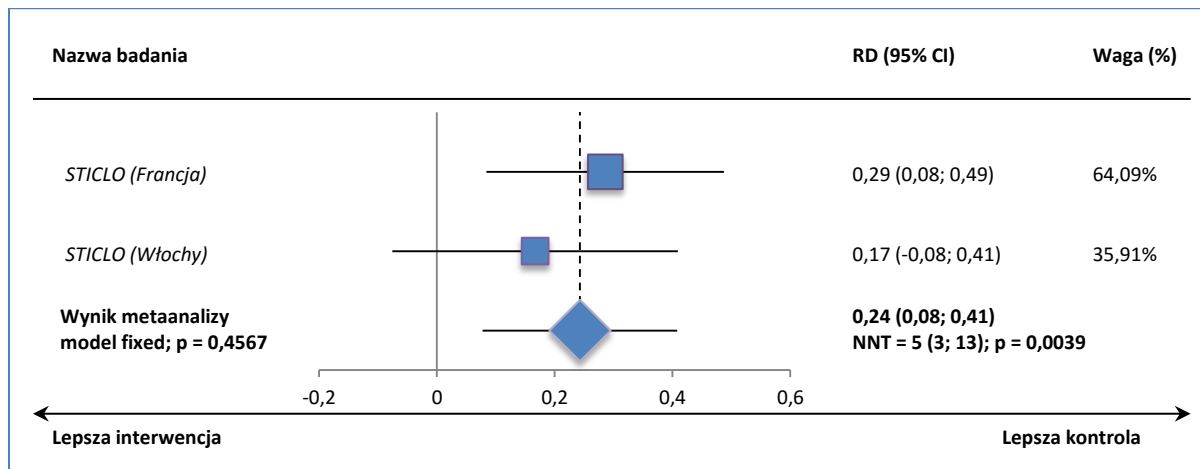
3.2.12. Utrata apetytu

Wykres 35. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia utraty apetytu, STP vs PBO, badania STICLO (Francja oraz Włochy).



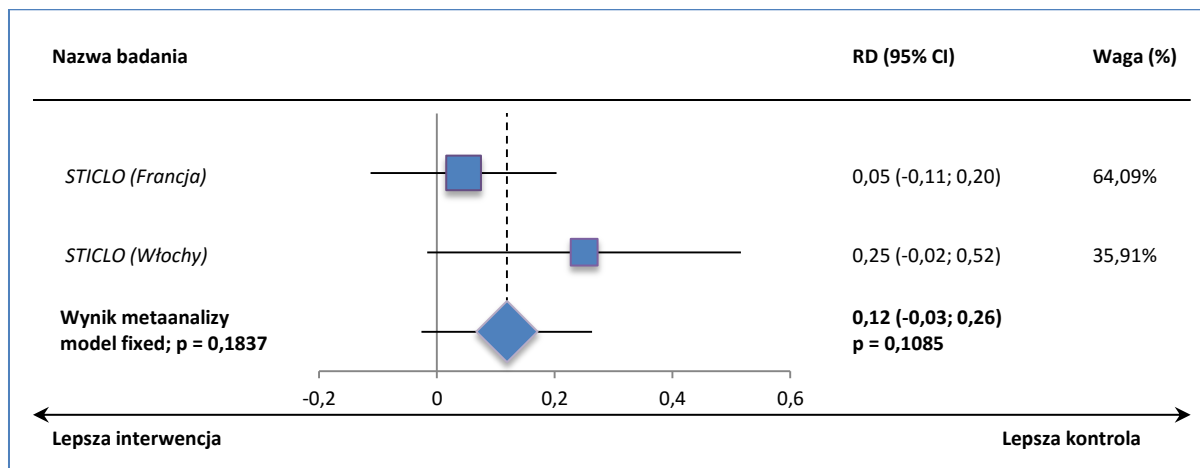
3.2.13. Utrata masy ciała

Wykres 36. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia utraty masy ciała, STP vs PBO, badania STICLO (Francja oraz Włochy).



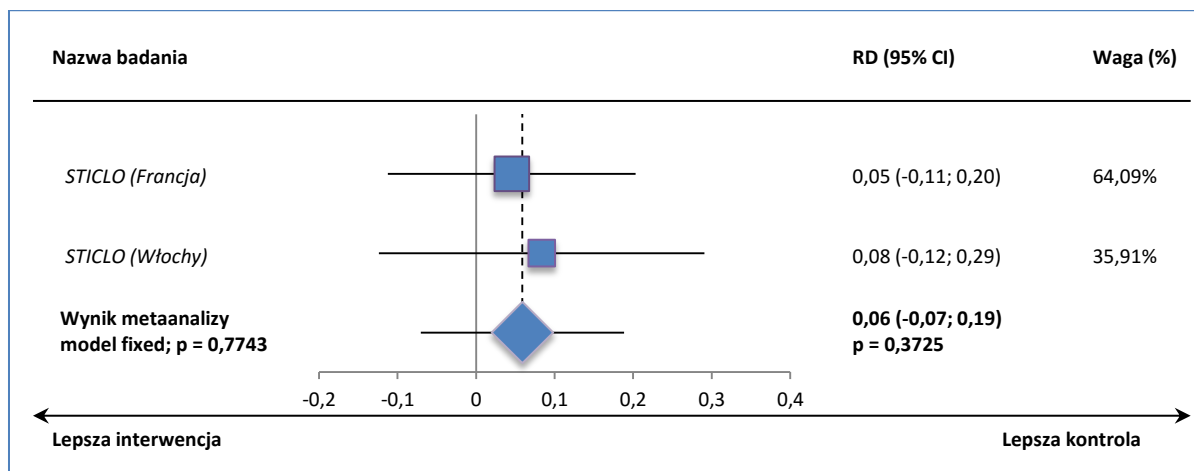
3.2.14. Nudności/wymioty

Wykres 37. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia nudności/wymiotów, STP vs PBO, badania STICLO (Francja oraz Włochy).



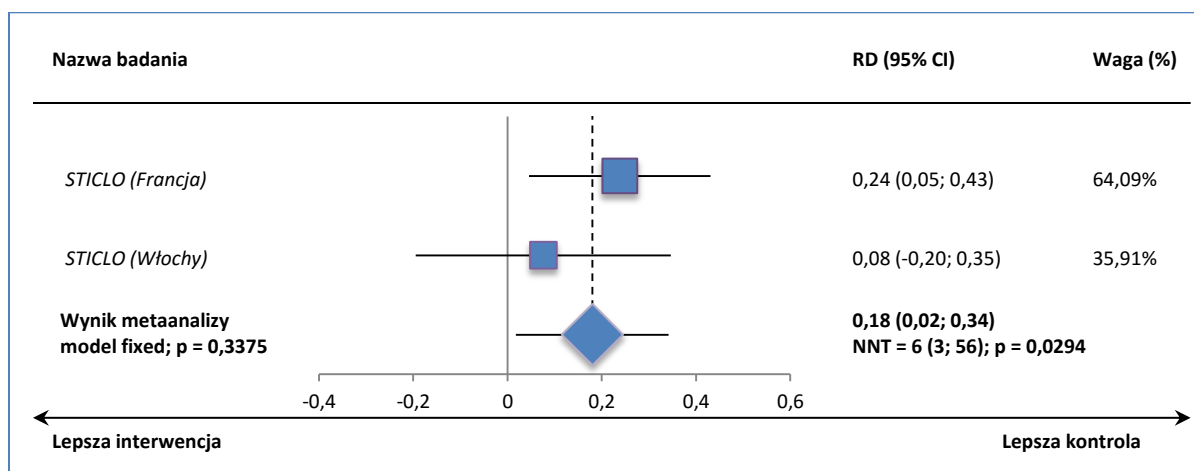
3.2.15. Ból brzucha

Wykres 38. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia bólu brzucha, STP vs PBO, badania STICLO (Francja oraz Włochy).



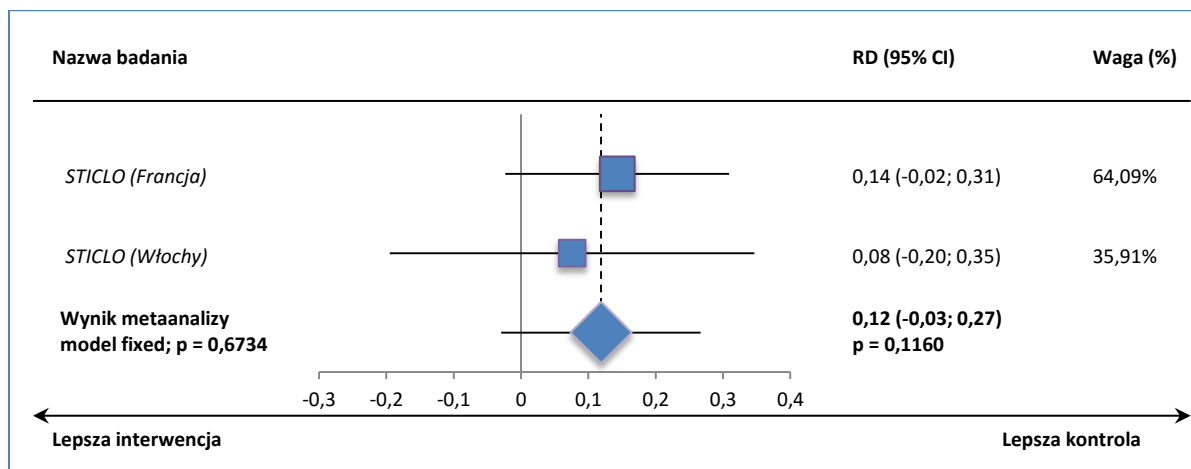
3.2.16. Pobudzenie

Wykres 39. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia pobudzenia, STP vs PBO, badania STICLO (Francja oraz Włochy).



3.2.17. Agresywne zachowanie/drażliwość

Wykres 40. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia agresywnego zachowania/drażliwości, STP vs PBO, badania STICLO (Francja oraz Włochy).



3.3. Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa

Styrypentol – badania z randomizacją

- Chiron 2000 (STICLO Francja)** Chiron C, Marchand MC, Tran A, Rey E, D'Athis P, Vincent J, Dulac O, Pons G. Stiripentol in severe myoclonic epilepsy in infancy: A randomised placebo-controlled syndrome-dedicated trial. *Lancet* 2000; 356(9242):1638-1642.
- Guerrini 2002 (STICLO Włochy, doniesienie konferencyjne)** Guerrini R, Tonnelier S, d' Athis P, Rey E, Vincent J, Pons G. Stiripentol in severe myoclonic epilepsy in infancy (SMEI): a placebo-controlled Italian trial. *Epilepsia*. 2002;43(Suppl 8):155.

Styrypentol – badania bez randomizacji

- Inoue 2014 (STP-1)** Inoue Y, Ohtsuka Y, Ikeda H, Yoshinaga H, Kobayashi K, Tohyama J, Baba H, Ishitsu T, Nishizato C, Osawa M, Suzuki Y, Takeuchi Y, Osaka H, Maegaki Y, Kubota M, Fujiwara T, Ogino T. Effectiveness of add-on stiripentol to clobazam and valproate in Japanese patients with Dravet syndrome: Additional supportive evidence. *Epilepsy Res* 2014; 108(4):725-731.
- Inoue 2015 (STP-1)** Inoue Y, Ohtsuka Y, Ikeda H, Yoshinaga H, Kobayashi K, Tohyama J, Baba H, Ishitsu T, Nishizato C, Osawa M, Suzuki Y, Takeuchi Y, Osaka H, Maegaki Y, Kubota M, Fujiwara T, Ogino T. Long-term safety and efficacy of stiripentol for the treatment of Dravet syndrome: A multi-center, open-label study in Japan. *Epilepsy Res* 2015; 113:90-97.
- Inoue 2009** Inoue Y, Ohtsuka Y, Oguni H, Tohyama J, Baba H, Fukushima K, Ohtani H, Takahashi Y, Ikeda S. Stiripentol open study in Japanese patients with Dravet syndrome. *Epilepsia* 2009; 50(11):2362-2368.
- Kouga 2015** Kouga T, Shimbo H, Iai M, Yamashita S, Ishii A, Ihara Y, Hirose S, Yamakawa K, Osaka H. Effect of CYP2C19 polymorphisms on stiripentol administration in Japanese cases of Dravet syndrome. *Brain Dev* 2015; 37(2):243-249.
- Thanh 2002** Nguyen Thanh T, Chiron C, Dellatolas G, Rey E, Pons G, Vincent J, Dulac O. Long term efficacy and tolerance of stiripentol in severe myoclonic epilepsy of infancy (Dravet's syndrome). *Arch Pediatr* 2002; 9(11):1120-1127.
- Wirrell 2013** Wirrell EC, Laux L, Franz DN, Sullivan J, Saneto RP, Morse RP, Devinsky O, Chugani H, Hernandez A, Hamiwka L, Mikati MA, Valencia I, Le Guern ME, Chancharme L, de Menezes MS. Stiripentol in Dravet syndrome: results of a retrospective U.S. study. *Epilepsia* 2013;

54(9):1595-1604.

Topiramát – badania bez randomizacji

- Coppola 2002** Coppola G, Capovilla G, Montagnini A, Romeo A, Spana, M, Tortorella G, Veggiotti P, Viri M, Pascotto A. Topiramate as add-on drug in severe myoclonic epilepsy in infancy: An Italian multicenter open trial. *Epilepsy Res* 2002;49(1):45-48.
- Grosso 2005** Grosso S, Franzoni E, Iannetti P, Incorpora G, Cardinali C, Toldo I, Verrotti A, Caterina Moscano F, Lo Faro V, Mazzone L, Zamponi N, Boniver C, Spalice A, Parisi P, Morgese G, Balestri P. Efficacy and safety of topiramate in refractory epilepsy of childhood: long-term follow-up study. *J Child Neurol* 2005; 20(11):893-897.
- Grosso 2005a** Grosso S, Galimberti D, Farnetani MA, Cioni M, Mostardini R, Vivarelli R, Di Bartolo RM, Bernardoni E, Berardi R, Morgese G, Balestri P. Efficacy and safety of topiramate in infants according to epilepsy syndromes. *Seizure* 2005; 14(3):183-189.
- Nieto-Barrera 2000** Nieto-Barrera M, Candau R, Nieto-Jimenez M, Correa A, del Portal LR. Topiramate in the treatment of severe myoclonic epilepsy in infancy. *Seizure* 2000; 9(8):590-594.
- Kröll-Seger 2006** Kroll-Seger J, Portilla P, Dulac O, Chiron C. Topiramate in the treatment of highly refractory patients with dravet syndrome. *Neuropediatrics* 2006; 37(6):325-329.

Lewetyracetam – badania bez randomizacji

- Chhun 2011** Chhun S, Troude P, Villeneuve N, Soufflet C, Napuri S, Motte J, Pouplard F, Alberti C, Helfen S, Pons G, Dulac O, Chiron C. A prospective open-labeled trial with levetiracetam in pediatric epilepsy syndromes: Continuous spikes and waves during sleep is definitely a target. *Seizure*. 2011;20(4):320-325.
- Labate 2006** Labate A, Colosimo E, Gambardella A, Leggio U, Ambrosio R, Quattrone A. Levetiracetam in patients with generalised epilepsy and myoclonic seizures: an open label study. *Seizure* 2006; 15(3):214-218.
- Striano 2007** Striano P, Coppola A, Pezzella M, Ciampa C, Specchio N, Ragona F, Mancardi MM, Gennaro E, Beccaria F, Capovilla G, Rasmini P, Besana D, Coppola GG, Elia M, Granata T, Vecchi M, Vigevano F, Viri M, Gaggero R, Striano S, Zara F. An open-label trial of levetiracetam in severe myoclonic epilepsy of infancy. *Neurology* 2007; 69(3):250-254.

Dodatkowa ocena analizowanych interwencji

- Dressler 2015** Dressler A, Trimmel-Schwahofer P, Reithofer E, Mühlebner A, Gröppel G, Reiter-Fink E, Benninger F, Grassl R, Feucht M. Efficacy and tolerability of the ketogenic diet in Dravet syndrome - comparison with various standard antiepileptic drug regimen. *Epilepsy Res* 2015; 109(1):81-89.

3.4. Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń

Aras LM, Isla J, Mingorance-Le Meur A. The European patient with Dravet syndrome: results from a parent-reported survey on antiepileptic drug use in the European population with Dravet syndrome. *Epilepsy Behav* 2015; 44:104-109.

Brunklaus A, Ellis R, Reavey E, Forbes GH, Zuberi SM. Prognostic, clinical and demographic features in SCN1A mutation-positive Dravet syndrome. *Brain* 2012; 135(8):2329-2336.

Catarino CB, Liu JYW, Liagkouras I, Gibbons VS, Labrum RW, Ellis R, Woodward C, Davis MB, Smith SJ, Cross JH, Appleton RE, Yendle SC, McMahon JM, Bellows ST, Jacques TS, Zuberi SM, Koepp MJ, Martinian L, Scheffer IE, Thom M, Sisodiya SM. Dravet syndrome as epileptic encephalopathy: Evidence from long-term course and neuropathology. *Brain* 2011; 134(10):2982-3010.

Ceulemans B, Boel M, Claes L, Dom L, Willekens H, Thiry P, Lagae L, Eiken D. Severe myoclonic epilepsy in infancy: Toward an optimal treatment. *J Child Neurol* 2004; 19(7):516-521.

Chiron C, Tonnelier S, Rey E, Brunet ML, Tran A, d'Athis P, Vincent J, Dulac O, Pons G. Stiripentol in childhood partial epilepsy: randomized placebo-controlled trial with enrichment and withdrawal design. *J Child Neurol* 2006; 21(6):496-502.

Farwell JR, Anderson GD, Kerr BM, Tor JA, Levy RH. Stiripentol in atypical absence seizures in children: an open trial. *Epilepsia* 1993; 34(2):305-311.

Jullien V, Chhun S, Rey E, Dulac O, Tod M, Chiron C, Pons G. Pharmacokinetics of Clobazam and N-Desmethylclobazam in Children with Dravet Syndrome Receiving Concomitant Stiripentol and Valproic Acid. *Clin Pharmacokinet* 2014.

Korff C, Laux L, Kelley K, Goldstein J, Koh S, Nordli D Jr. Dravet syndrome (severe myoclonic epilepsy in infancy): a retrospective study of 16 patients. *J Child Neurol* 2007; 22(2):185-194.

Martin P, Berger A. Anticonvulsive treatment of adult, learning disabled epilepsy patients. Adjunctive treatment with stiripentol. *Z Epileptologie* 2009; 22(3):170-174.

Brak poszukiwanych punktów końcowych – badanie ankietowe skierowane do rodziców chorych z zespołem Dravet, przedstawiające charakterystyki kliniczne i demograficzne schorzenia; nie podano informacji na temat skuteczności klinicznej w populacji chorych leczonych STP w skojarzeniu zgodnym z charakterystyką produktu leczniczego

Nieprawidłowa interwencja – retrospektywne badanie kohortowe przedstawiające charakterystyki demograficzne i kliniczne chorych z zespołem Dravet z mutacją w genie *SCN1A*; nie przedstawiono informacji o dawkowaniu STP i schemacie, w którym był stosowany, podano jedynie że 20/160 chorych leczonych tym lekiem miało redukcję częstości napadów drgawkowych

Brak poszukiwanych punktów końcowych – badanie obserwacyjne mające na celu przedstawienie danych klinicznych i neuropatologicznych u dorosłych z zespołem Dravet; nie podano informacji na temat skuteczności klinicznej w populacji chorych leczonych STP w skojarzeniu zgodnym z charakterystyką produktu leczniczego

Nieprawidłowa populacja – autorzy w sposób przekrojowy opisali populację pacjentów stosujących tradycyjny schemat leczenia oraz optymalny z zastosowaniem topiramatu; brak informacji o wcześniejszej oporności na dotychczasowe leczenie i wpływie zastosowanego leczenia na redukcję objawów (ocena skuteczności), z wyjątkiem informacji, że jeden pacjent był wolny od objawów

Nieodpowiedni rodzaj badania – próba nie miała na celu oceny styrypentolu w leczeniu zespołu Dravet, a jedynie charakterystykę zespołu z opisem zjawisk neuropatologicznych zachodzących w jego przebiegu; ponadto STP stosowano w skojarzeniu z karbamazepiną, opcjonalnie z klobazamem lub klonazepanem; w badaniu nie stosowano walproinianu, który jest zawarty w schemacie terapii zgodnych z charakterystyką produktu leczniczego

Nieodpowiednia populacja – pacjenci z nietypowymi napadami utraty świadomości, brak możliwości oceny grupy chorych na SMEI

Nieprawidłowy rodzaj badania – próba oceniająca farmakokinetykę klobazamu oraz N-dezmetylklobazamu u chorych z zespołem Dravet otrzymujących styrypentol oraz walproinian; nie przedstawiono wyników skuteczności oraz bezpieczeństwa

Nieodpowiednia interwencja – badanie opisywało populację chorych leczonych topiramatem w monoterapii lub skojarzeniu i nie ma możliwości uzyskania wyników tylko dla chorych otrzymujących ten lek w skojarzeniu; ponadto w badaniu przedstawiono dwa przypadki chorych otrzymujących STP, jednak nie przedstawiono dla nich wyników z powodu zbyt krótkiego okresu obserwacji

Nieodpowiednia interwencja – w badaniu oceniano styrypentol, jednak nie wszyscy pacjenci otrzymywali leczenie skojarzone z walproinianem oraz klobazamem, ponadto w badaniu uczestniczyli chorzy z epilepsją i ciężkim upośledzeniem umysłowym i nie wszyscy mieli diagnozę zespołu Dravet

Nabbout R, Copioli C, Chipaux M, Chemaly N, Desguerre I, Dulac O, Chiron C. Ketogenic diet also benefits Dravet syndrome patients receiving stiripentol: a prospective pilot study. *Epilepsia* 2011; 52(7):e54-7.

Nicolai J, Gunning B, Leroy PL, Ceulemans B, Vles JS. Acute hepatic injury in four children with Dravet syndrome: valproic acid, topiramate or acetaminophen?. *Seizure* 2008; 17(1):92-97.

Perez J, Chiron C, Musial C, Rey E, Blehaut H, D'Athis P, Vincent J, Dulac O. Stiripentol: Efficacy and tolerability in children with epilepsy. *Epilepsia* 1999; 40(11):1618-1626.

Rosander C, Hallbook T. Dravet syndrome in Sweden: A population-based study. *Dev Med Child Neurol* 2015; 57(7):628-633.

Strzelczyk A, Kortland LM, Knake S, Rosenow F. Stiripentol for the treatment of super-refractory status epilepticus. *Acta Neurol Scand* 2015.

Strzelczyk A, Schubert-Bast S, Reese JP, Rosenow F, Stephani U, Boor R. Evaluation of health-care utilization in patients with Dravet syndrome and on adjunctive treatment with stiripentol and clobazam. *Epilepsy Behav* 2014; 34:86-91.

Takayama R, Fujiwara T, Shigematsu H, Imai K, Takahashi Y, Yamakawa K, Inoue Y. Long-term course of Dravet syndrome: A study from an epilepsy center in Japan. *Epilepsia* 2014; 55(4):528-538.

DIAVEY (odnalezione w wyniku przeglądu referencji)

Nieodpowiednia interwencja – badanie miało na celu ocenę skuteczności oraz bezpieczeństwa diety ketogennej stosowanej u pacjentów z nieskuteczną terapią styrypentolem w skojarzeniu z walproinianem oraz klobazamem - do badania włączono tylko chorych z nieskuteczną terapią, więc nie można ocenić efektywności styrypentolu

Nieodpowiedni rodzaj badania – publikacja prezentuje opis 4 przypadków dzieci z zespołem Dravet, których stwierdzono wzrost enzymów wątrobowych po wprowadzeniu topiramatu - nie ma możliwości określenia ryzyka wystąpienia takiego zdarzenia niepożądanego po wprowadzeniu terapii topiramatem, brak również możliwości oceny efektywności leczenia wśród tych 4 przypadków

Brak poszukiwanych punktów końcowych – publikacja przedstawiała wyniki dwóch badań (RCT i obserwacyjnego), analizujących skuteczność STP (w obu badaniach VPA i CLB jako leki towarzyszące otrzymywało odpowiednio 13% i 21% oraz 29% i 25% chorych); w badaniach uwzględniono odpowiednio 2% i 21% chorych ze SMEI, dla których nie przedstawiono osobnych wyników skuteczności leczenia STP w schemacie zgodnym z charakterystyką produktu leczniczego

Brak poszukiwanych punktów końcowych – badanie miało na celu ocenę częstości występowania zespołu Dravet w populacji szwedzkiej oraz przedstawienie charakterystyk demograficznych i klinicznych oraz danych o skuteczności terapii u zidentyfikowanych pacjentów; nie podano informacji na temat skuteczności klinicznej w populacji chorych leczonych STP w skojarzeniu zgodnym z charakterystyką produktu leczniczego (nie zdefiniowano jakie skojarzenie stosowano u części chorych, którzy otrzymali STP)

Nieodpowiednia populacja – pacjenci z SRSE (z ang. *super-refractory status epilepticus*); nie stwierdzono by chorzy uwzględnieni w badaniu mieli zespół Dravet

Nieodpowiedni rodzaj badania – ocena kosztów leczenia zespołu Dravet oraz użyteczności terapii styrypentolem w skojarzeniu z klobazamem; nie podano dawkowania leku oraz nie zamieszczono informacji o stosowaniu walproinianu

Nieprawidłowy rodzaj badania – badanie miało na celu ocenę długoterminowego przebiegu zespołu Dravet u pacjentów z Japonii; zaznaczono, że pacjenci uwzględnieni w próbie nie byli leczeni STP

Brak poszukiwanych punktów końcowych – jedyne dostępne dane dla tego badania nie dotyczą oceny bezpieczeństwa chorych otrzymujących styrypentol wraz z klobazamem i walproinianem, a tylko dla całej grupy z zespołem Dravet ocenianej w tej próbie, w której 60% pacjentów miało oceniane w niniejszej analizie skojarzenie

3.5. Przeglądy systematyczne włączone do raportu

- Brigo 2015** Brigo F, Storti M. Antiepileptic drugs for the treatment of severe myoclonic epilepsy in infancy. Cochrane Database Syst Rev 2013; 11:CD010483
- CADTH 2015** Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Common Drug Review. Clinical Review Report: Stiripentol (Diacomit) (capsule and powder for suspension, 250 mg and 500 mg). Dostępne on-line pod adresem:
https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/clinical/sr0360_diacomit_cl_report.pdf.
Data ostatniego dostępu: 2 grudnia 2015 r.
- Kassai 2008** Kassai B, Chiron C, Augier S, Cucherat M, Rey E, Gueyffier F, Guerrini R, Vincent J, Dulac O, Pons G. Severe myoclonic epilepsy in infancy: A systematic review and a meta-analysis of individual patient data. Epilepsia 2008; 49(2):343-348
- Plosker 2012** Plosker GL. Stiripentol : in severe myoclonic epilepsy of infancy (dravet syndrome). CNS Drugs 2012; 26(11):993-1001

3.6. Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów

<p>Andrade DM, Hamani C, Minassian BA. Treatment options for epileptic myoclonus and epilepsy syndromes associated with myoclonus. <i>Expert Opin Pharmacother</i> 2009; 10(10):1549-1560</p>	<p>Brak poszukiwanych punktów końcowych – przegląd systematyczny miał na celu ocenę opcji terapeutycznych w leczeniu mioklonii lub innych schorzeń, w których stanowią one główny objaw; przedstawiono jedynie szczątkowe wyniki dotyczące jednego z włączonych badań <i>Chiron 2000</i></p>
<p>Aneja S, Sharma S. Newer anti-epileptic drugs. <i>Indian Pediatr</i> 2013; 50(11):1033-1040</p>	<p>Brak znamion przeglądu systematycznego – jedynie w abstrakcie publikacji podano ograniczone informacje dotyczące przeszukanych baz danych klinicznych i zastosowanych słów kluczowych; nie sprecyzowano kryteriów selekcji publikacji, wyników wyszukiwania i oceny wiarygodności włączonych badań; opracowanie dotyczyło ogólnie nowych terapii przeciwpadaczkowych i podano ograniczoną informację o jednym badaniu oceniającym styrypentol w zespole Dravet</p>
<p>Brigo F, Storti M, Igwe SC. Stiripentol for focal refractory epilepsy. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> 2015; 10:CD009887</p>	<p>Nieodpowiednia populacja – przegląd ocenił ogólnie efektywność styrypentolu u chorych z napadami ogniskowymi epilepsji, nie przedstawiono informacji o chorych z zespołem Dravet ani wyników w takiej podgrupie (zaznaczono, że nie uwzględniano pacjentów ze SMEI gdyż zostali oni opisani w innym przeglądzie <i>Cochrane, Brigo 2015</i>, który został uwzględniony w niniejszej analizie)</p>
<p>Chiron C, Dulac O. The pharmacologic treatment of Dravet syndrome. <i>Epilepsia</i> 2011; 52 Suppl 2:72-75</p>	<p>Brak znamion przeglądu systematycznego – autorzy nie przedstawili wykorzystanych słów kluczowych ani przeszukanych baz danych</p>
<p>Chiron C. Current therapeutic procedures in Dravet syndrome. <i>Dev Med Child Neurol</i> 2011; 53 Suppl 2:16-18</p>	<p>Brak znamion przeglądu systematycznego – autorzy nie przedstawili wykorzystanych słów kluczowych ani przeszukanych baz danych</p>
<p>Chiron C. Stiripentol. <i>Expert Opin Invest Drugs</i> 2005; 14(7):905-911</p>	<p>Brak znamion przeglądu systematycznego – autorzy nie przedstawili wykorzystanych słów kluczowych ani przeszukanych baz danych; publikacja przedstawia monografię na temat styrypentolu</p>
<p>Czuczwar SJ, Trojnar MK, Gergont A, Krocza S, Kacinski M. Stiripentol - Characteristic of a new antiepileptic drug. <i>Expert Opin Drug Discov</i> 2008; 3(4):453-460</p>	<p>Brak znamion przeglądu systematycznego – autorzy nie przedstawili wykorzystanych słów kluczowych ani przeszukanych baz danych; publikacja przedstawia monografię na temat styrypentolu</p>
<p>Faulkner MA, Singh SP. Neurogenetic disorders and treatment of associated seizures. <i>Pharmacotherapy</i> 2013; 33(3):330-343</p>	<p>Brak znamion przeglądu systematycznego – autorzy przedstawiają ogólnie leczenie różnych zespołów neurologicznych, w tym Dravet, nie można jednak określić czy wykonany przegląd był systematyczny (brak słów kluczowych, zakresów czasowych, zaznaczono jedynie że wyszukiwanie wykonano w bazie MEDLINE)</p>
<p>Nabbout R, Chiron C. Stiripentol: an example of antiepileptic drug development in childhood epilepsies. <i>Eur J Paediatr Neurol</i> 2012; 16 Suppl 1:S13-7</p>	<p>Brak znamion przeglądu systematycznego – autorzy nie przedstawili wykorzystanych słów kluczowych ani przeszukanych baz danych</p>
<p>Pulman Jennifer, Jette Nathalie, Dykeman Jonathan, Hemming Karla, Hutton Jane L, Marson Anthony G. Topiramate add-on for drug-resistant partial epilepsy. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2014 (2)</p>	<p>Nieodpowiednia populacja - przegląd ocenił ogólnie efektywność topiramatu u chorych z częściową epilepsją, nie przedstawiono informacji o chorych z zespołem Dravet ani wyników w takiej podgrupie</p>
<p>Trojnar MK, Wojtal K, Trojnar MP, Czuczwar SJ. Stiripentol. A novel antiepileptic drug. <i>Pharmacol Rep</i> 2005; 57(2):154-160</p>	<p>Brak znamion przeglądu systematycznego – autorzy nie przedstawili wykorzystanych słów kluczowych ani przeszukanych baz danych</p>

3.7. Liczba trafień dla poszczególnych kwerend

Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem – do 17.02.2016 r.

Tabela 106. Strategia wyszukiwania w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	stiripentol[all]	177
2	dravet[all] OR dravet's[all] OR dravets[all]	715
3	SMEI[all]	158
4	"severe myoclonic epilepsy of infancy"[all] OR "severe myoclonic epilepsy in infancy"[all]	301
5	(#2 OR #3 OR #4)	905
6	topiramate[all]	3944
7	levetiracetam[all]	2576
8	(#5 AND #6)	31
9	(#5 AND #7)	15
10	(#1 OR #8 OR #9)	201

Tabela 107. Strategia wyszukiwania w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	'stiripentol' OR 'stiripentol'/exp OR stiripentol AND [embase]/lim	595
2	'dravet' OR 'dravets' AND [embase]/lim	1166
3	smei AND [embase]/lim	255
4	'severe myoclonic epilepsy of infancy' OR 'severe myoclonic epilepsy in infancy'/exp AND [embase]/lim	1150
5	#2 OR #3 OR #4	1617
6	'topiramate' AND [embase]/lim	16969
7	'levetiracetam' AND [embase]/lim	4592
8	#5 AND #6	219
9	#5 AND #7	38
10	#1 OR #8 OR #9	718

Tabela 108. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	stiripentol in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments	34
2	dravet or dravet's or dravets in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments	44
3	SMEI in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments	9
4	"severe myoclonic epilepsy of infancy" or "severe myoclonic epilepsy in infancy" in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments	17
5	#2 or #3 or #4 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments	52
6	topiramate in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments	948
7	levetiracetam in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments	431
8	#5 and #6 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments	10
9	#5 and #7 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments	12
10	#1 or #8 or #9 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments	44

3.8. Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych włączonych do raportu

3.8.1. Badania z randomizacją

Tabela 109. Charakterystyka (critical appraisal) badania STICLO (Chiron 2000).

Chiron 2000 (STICLO Francja)	
Metodyka	
Rodzaj badania	prospektywne badanie z randomizacją, z podwójnym zaślepieniem, w układzie równoległym, z kontrolą placebo
Zaślepienie	podwójne
Skala Jadad	4 (R2; B1; W1)
Liczba ośrodków	15 (Francja)
Okres obserwacji	czas trwania badania: 22 miesiące (październik 1996-sierpień 1998)
Oszacowanie wielkości próby	przyjmując 95% CI dla różnic pomiędzy odsetkami chorych uzyskujących odpowiedź zdecydowano o włączeniu 40 chorych
Analiza statystyczna	<ul style="list-style-type: none"> wszystkie analizy prowadzono w populacji ITT porównanie odsetków chorych uzyskujących odpowiedź testem dokładnym Fischera; porównanie grup styrypentolu i placebo testem Manna-Whitney'a próg istotności statystycznej: 0,05
Punkty końcowe	<p>Główne:</p> <ul style="list-style-type: none"> odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie w grupach styrypentolu i placebo <p>Dodatkowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> liczba bezwzględna napadów klonicznych (lub toniczno-klonicznych) w 2 miesiącu fazy z podwójnym zaślepieniem procentowa zmiana liczby napadów klonicznych (lub toniczno-klonicznych) w porównaniu do fazy początkowej
Interwencja i komparatory	

Faza początkowa (1 miesiąc)

- walproinian w dawce maksymalnej 30 mg/kg/dzień (dopuszczano zmniejszenie dawki o 10 mg/kg/dzień w przypadku utraty łaknienia)
- klobazam w dawce maksymalnej 0,5 mg/kg/dzień (dopuszczano zmniejszenie dawki o 25% w przypadku senności lub nadpobudliwości)

Faza z podwójnym zaślepieniem (2 miesiące) zgodnie z przydziałem w trakcie randomizacji chorzy dodatkowo otrzymywali:

- styrypentol w dawce 50 mg/kg/dzień w postaci kapsułek podawany 2-3 razy dziennie (dopuszczano zwiększenie dawki do 100 mg/kg/dzień); średnia dawka w czasie fazy z podwójnym zaślepieniem 49,3 (95% CI: 47,4; 51,2) mg/kg/dzień
- placebo w dawce 50 mg/kg/dzień w postaci kapsułek podawane 2-3 razy dziennie

Po zakończeniu fazy z podwójnym zaślepieniem podawano styrypentol bez zaślepienia (N = 40).

Dodatkowe leczenie: dopuszczano stosowanie progabidu (n = 5 w grupie styrypentolu, n = 2 w grupie placebo)

Chiron 2000 (STICLO Francja)
Populacja

Charakterystyka populacji	N	Średni wiek (IQR) [lata]	Odsetek pacjentów płci męskiej (%)	Mediana miesięcznej liczby napadów (IQR)	Średnia dawka walproinianu (IQR) [mg/kg/dzień]	Średnia dawka klobazamu (IQR) [mg/kg/dzień]
strypentol	21	9,4 (3-16,7)	6 (28,6%)	18 (4-73)	23,7 (10-46,4)	0,53 (0,05-1,04)
placebo	20	9,3 (3,2-20,7)	11 (55,0%)	19 (4-76)	24 (13,8-50)	0,55 (0,14-1,18)

Wyjściowe różnice między grupami

nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w wyjściowych charakterystykach pomiędzy grupami

Liczba chorych:	Chorzy poddani randomizacji	Chorzy poddani ocenie	Ukończenie badania
strypentol	22	21 (95,5%)	20 (90,9%)
placebo	22	20 (90,9%)	16 (72,73%)
łącznie	42	41 (97,6%)	36 (85,7%)

Wyniki
Skuteczność kliniczna, faza z podwójnym zaślepieniem strypentol (N = 21) vs placebo (N = 20):

- uzyskanie odpowiedzi na leczenie: 15 (71%) (95% CI: 52,1; 90,7) vs 1 (5%) (95% CI: 0; 14,6), p < 0,0001
- liczba chorych bez napadów (klonicznych lub toniczno-klonicznych): 9 (43%) (95% CI: 21,9; 65,9) vs 0 (0%) (95% CI: 0,0; 13,9), p = 0,0013
- mediana miesięcznej liczby napadów w trakcie fazy z podwójnym zaślepieniem (liczba bezwzględna napadów) (zakres): 5 (0-27) vs 14 (2-23), p = 0,0063
- średnia zmiana częstości napadów: -69% (95% CI: -50; -88) vs 7% (95% CI: -11%; 25%), p < 0,0001

Skuteczność kliniczna, faza bez zaślepienia (N = 37)

- uzyskanie odpowiedzi na leczenie: 21 (56,8%), w tym 8/21 (38,1%) bez napadów i 5/21 (23,8%) z napadami krótkimi i sporadycznymi

Bezpieczeństwo, faza z podwójnym zaślepieniem strypentol (N = 21) vs placebo (N = 20):

- AEs związane z leczeniem: 21 (100%) vs 5 (25%), p = 0,0009
- SAEs: 5 (23,8%) vs 1 (5%) [w grupie strypentolu: n = 3 senność, n = 2 zmniejszenie masy ciała; w grupie placebo: n = 1 senność]
- AEs związane z CNS: 19 (91%) vs 5 (25%)

Chiron 2000 (STICLO Francja)

- AEs związane z układem pokarmowym: 14 (67%) vs 7 (35%)

Uwagi

- randomizacja z użyciem komputerowo generowanej listy
- badanie prowadzono metodą rosnącej intensywności leczenia (*add-on*)
- odpowiedź na leczenie zdefiniowano jako $\geq 50\%$ zmniejszenie częstości napadów klonicznych (lub toniczno-klonicznych) w 2. miesiącu fazy z podwójnym zaślepieniem w porównaniu z fazą początkową; brak odpowiedzi na leczenie (*non-responders*) - stan padaczkowy w trakcie fazy z podwójnym zaślepieniem
- liczba bezwzględna napadów klonicznych (lub toniczno-klonicznych) - wynik pomiaru znormalizowany do 30 dni (wartość surowa podzielona przez dokładną liczbę dni obserwacji, pomnożona przez 30)
- stopień przestrzegania zaleceń lekarskich (*compliance*) oceniano zliczając ilość pozostałych tabletek na końcu fazy z podwójnym zaślepieniem oraz oznaczając stężenie leku przeciwpadaczkowego w osoczu po zakończeniu badania
- wykluczenie z badania, jeśli obserwowano: $\geq 50\%$ zwiększenie częstości napadów padaczkowych w porównaniu do fazy początkowej, stan padaczkowy (*status epilepticus*), SAEs inne niż utrata łąknienia, senność lub nadpobudliwość lub SAEs utrzymujące się > 2 . tyg. pomimo właściwego zmniejszenia dawki walproinianu lub klobazamu, dowody nieprzestrzegania zaleceń lekarskich (*non-compliance*);
- przepływ chorych:
 - $n = 47$ zakwalifikowanych do badania $\rightarrow n = 42$ poddanych randomizacji $\rightarrow n = 41$ poddanych ocenie (*non-compliance*: $n = 1$ w grupie placebo) $\rightarrow n = 36$ ukończenie badania (wykluczenie w czasie fazy z podwójnym zaślepieniem $n = 1$ w grupie styrypentolu z powodu stanu padaczkowego, $n = 4$ w grupie placebo: $n = 1$ stan padaczkowy, $n = 2$ nieskuteczność, $n = 1$ AE);
 - w fazie bez zaślepienia styrypentol podano $n = 40$ chorym ($n = 3$ utrata z obserwacji, $n = 4$ brak odpowiedzi na leczenie, $n = 2$ zgon)

3.8.2. Badania bez randomizacji

3.8.2.1. Styrypentol

Tabela 110. Charakterystyka (critical appraisal) badania Inoue 2009.

Inoue 2009			
Rodzaj badania	retrospektywne badanie przekrojowe + prospektywna próba bez grupy kontrolnej	Okres obserwacji	6-34 miesiące (średnio 14,1)
Skala NICE	7/8	Klasyfikacja AOTMiT	IVA
Liczba ośrodków	6 (Japonia)	Sponsor	grant Health and Labour Sciences Research (Clinical Research for New Medicine) ze środków Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan
Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby	<ul style="list-style-type: none"> • cel: <ul style="list-style-type: none"> ○ ocena obecnego stanu leczenia pacjentów z zespołem Dravet konwencjonalnymi lekami AED w Japonii ○ ocena efektywności styrypentolu w leczeniu chorych z zespołem Dravet • próg istotności statystycznej: $p < 0,05$ 		

Inoue 2009

Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> • faza wstępna (4 tyg.): dotychczasowe leczenie AED (nie przedstawiono informacji o dawkowaniu) • faza dopasowania dawkowania (różna długość): styrypentol podawany 2 razy dziennie w dawce początkowej: <ul style="list-style-type: none"> ○ 50 mg/kg/dzień u chorych z masą ciała < 20 kg ○ 1000 mg/dzień u chorych z masą ciała > 50 kg ○ Możliwość dostosowywania dawki leków towarzyszących • faza stałego dawkowania (4. tyg.): leki podawane w ustalonym dawkowaniu • faza wczesna (ang. <i>early period</i>, kolejne 4 tyg.): leki podawane w ustalonym dawkowaniu, ocena napadów i bezpieczeństwa vs faza wstępna • faza długoterminowa (różna długość): możliwość dopasowania styrypentolu do maksymalnej dawki 100 mg/kg/dzień lub 4000 mg/dzień oraz dawek leków towarzyszących • faza stałego dawkowania (4. tyg.): leki podawane w ustalonym dawkowaniu • faza późna (ang. <i>late period</i>, kolejne 4 tyg.): leki podawane w ustalonym dawkowaniu, ocena napadów i bezpieczeństwa vs faza wstępna <p>Dodatkowe leczenie: nie przedstawiono</p>		
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • zdiagnozowany zespół Dravet: <ul style="list-style-type: none"> ○ początek epilepsji w 1 roku życia z obecnością napadów klonicznych lub toniczno-klonicznych (lub połowicznych lub naprzemiennych), ale z prawidłowym rozwojem psychomotorycznym oraz obrazem EEG ○ postępujące objawy opóźnienia rozwoju po 1 roku życia ○ obecne inne rodzaje napadów (miokloniczne, nieświadomości, częściowe) • > 1 lat • leczenie przynajmniej 1 AED • > 4 napady toniczno-kloniczne padaczki w miesiącu 		
Kryteria wykluczenia	nie przedstawiono		
Charakterystyka populacji	N	Wiek pacjentów	Liczba mężczyzn (%)
Populacja ogółem	25	1 do 22 lat	7 (28%)
Przebieg chorych	Rekrutacja do badania: 25 Ukończenie wczesnej fazy badania: 23 (92%) Ukończenie późnej fazy badania: 17 (74%)		
Skuteczność kliniczna	<ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie: <ul style="list-style-type: none"> ○ faza wczesna: 6/8 (75%) STP + VPA + CBL, 14/23 (61%) w całej populacji ○ faza późna: 4/8 (50%), STP + VPA + CBL, 11/23 (48%) w całej populacji • liczba chorych bez napadów: 0 (0%) STP + VPA + CBL, 2 (8,7%) w całej populacji 		
Bezpieczeństwo	<ul style="list-style-type: none"> • ocena bezpieczeństwa dotyczyła całej populacji i nie było możliwości oceny u chorych otrzymujących styrypentol w skojarzeniu z walproinianem i klobazamem • najczęstsze zdarzenia obserwowane w całej populacji: utrata apetytu, zaburzenia snu, nadaktywność lub drażliwość oraz ataksja – zdarzenia te występowały najczęściej we wczesnej fazie leczenia oraz w okresie pomiędzy fazą wczesną a fazą późną badania i w większości przypadków ustępowały po modyfikacji dawkowania stosowanych leków 		

Inoue 2009

Uwagi	<ul style="list-style-type: none"> w badaniu styrypentol stosowano w różnych skojarzeniach, jedynie 8 chorych otrzymywało ten lek w skojarzeniu z walproinianem oraz klobazamem badanie zakończyło 2 chorych (zdarzenia niepożądane) przed rozpoczęciem fazy wczesnej; w fazie późnej badanie zakończyło kolejnych 6 pacjentów (2 – pogorszenie napadów, 2 – brak zmian, 1 – zdarzenia niepożądane, 1 – nieznaną przyczyną) badanie składało się z kilku faz, efektywność leczenia oceniano w fazie wczesnej (po ustaleniu dawkowania leków towarzyszących, średnio 5,9 tygodni po fazie wstępnej), oraz w fazie późnej (po dopasowaniu wszystkich leków, średnio 6,1 miesiący po fazie wczesnej) wśród 6 chorych którzy zakończyli leczenie w fazie późnej badania, 2 (33%) chorych stosowało styrypentol w skojarzeniu z walproinianem oraz klobazamem w późnej fazie badania, średnia dawka styrypentolu wyniosła 59,0 mg/kg (30-100 mg/kg) u chorych w wieku 1-8 lat oraz 1469 mg (500-3000 mg) u chorych w wieku 13-22 lat
--------------	--

Tabela 111. Charakterystyka (critical appraisal) badania Kouga 2015.

Kouga 2015				
Rodzaj badania	retrospektywne badanie bez grupy kontrolnej		Okres obserwacji	bd.
Skala NICE	5/8		Klasyfikacja AOTMiT	IVA
Liczba ośrodków	1 (Kanagawa Children's Medical Center)		Sponsor	Różne granty uniwersyteckie oraz instytucji japońskich
Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby	<ul style="list-style-type: none"> cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa styrypentolu podawanego u chorych z zespołem Dravet charakteryzujących się polimorfizmem genu <i>CYP2C19</i> nie przeprowadzono formalnego oszacowania wielkości próby charakterystyki demograficzne porównywano metodą Tukey'a-Kramera; charakterystyki kliniczne testem Fishera z zastosowaniem korekty Holma próg istotności statystycznej: < 0,05 			
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> leczenie styrypentolem dopasowane indywidualnie; większość chorych otrzymywała STP 2. razy dziennie, z wyjątkiem dwóch chorych otrzymujących 1. raz dziennie (wieczorem) średnia dawka STP: 28,75 (SD: 14,96) mg/kg, średnia dawka walproinianu: 26,28 (SD: 7,91) mg/kg, średnia dawka klobazamu: 0,35 (SD: 0,14) mg/kg <p>Dodatkowe leczenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> wszyscy pacjenci (poza jednym) otrzymywali bromek potasu, a jeden chory otrzymywał dodatkowo klonazepam 			
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> zdiagnozowany zespół Dravet (autorzy zaznaczyli, że wszyscy chorzy spełniali kryteria opisane w publikacji <i>Hattori 2008</i>) 			
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> nie przedstawiono 			
Charakterystyka populacji	N	Liczba pacjentów płci męskiej (%)	Mediana wieku, (zakres) [lata]	Średnia masa ciała, (SD) [kg]
chorzy z dobrym metabolizmem	3	1 (33%)	5,0 (1,5-6,6)	15,9 (6,58)

Kouga 2015

chorzy z umiarkowanym metabolizmem	6	4 (66,7%)	5,5 (1,2-12,1)	18,4 (7,10)
chorzy ze słabym z metabolizmem	2	1 (50%)	7,3 (2,6-12,0)	24,1 (16,97)
Przeływ chorych	nie przedstawiono			
Skuteczność kliniczna	<ul style="list-style-type: none"> > 50% zmniejszenie częstości napadów padaczkowych: 6/11 (54%) 			
Bezpieczeństwo	<ul style="list-style-type: none"> jakikolwiek AEs: 8/11 (72%) konieczność redukcji dawki leków towarzyszących: 2/11 (18,2%) zakończenie leczenia strypentolem z powodu braku skuteczności: 2/11 (18,2%) 			
Uwagi	<ul style="list-style-type: none"> w badaniu ze względu na polimorfizm genu <i>CYP2C19</i> wyróżniono 3. podgrupy chorych: z dobrym (<i>wild type</i>), umiarkowanym (<i>intermediate type</i>) i słabym (<i>poor type</i>) metabolizmem leków 			

Tabela 112. Charakterystyka (critical appraisal) badania STP-1 (Inoue 2014, Inoue 2015).

STP-1 (Inoue 2014, Inoue 2015)

Rodzaj badania	prospektywne badanie bez grupy kontrolnej	Okres obserwacji	20 tyg. (do 60 tyg. w Inoue 2015); mediana okresu leczenia: 393 (zakres: 127-400) dni (Inoue 2015)
Skala NICE	7/8	Klasyfikacja AOTMiT	IVA
Liczba ośrodków	11 (Japonia)	Sponsor	Meiji Seika Pharma Co., Ltd.
Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby	<ul style="list-style-type: none"> cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa strypentolu w populacji japońskich chorych z zespołem Dravet, leczonych klobazamem i walproinianem nie przeprowadzono formalnego oszacowania wielkości próby w ocenie częstości osiągnięcia odpowiedzi na leczenie przyjęto 95% przedział ufności zmiany parametrów EEG porównywano testem t dla par wiązanych i testem Wilcoxon dla par obserwacji próg istotności statystycznej: $p < 0,05$ 		
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> faza wstępna (4 tyg.): klobazam i walproinian w stałych dawkach (w maksymalnej dawce odpowiednio 0,5 mg/kg/dzień i 30 mg/kg/dzień) faza dopasowania dawkowania (4 tyg.): strypentol w dawce początkowej: <ul style="list-style-type: none"> 20 mg/kg/dzień u chorych z masą ciała < 50 kg; dawkę zwiększano o 10 mg/kg/dzień na tydzień do 50 mg/kg/dzień 1000 mg/dzień u chorych z masą ciała \geq 50 kg; dawkę zwiększano o 500 mg/dzień do 2500 mg/dzień faza stałego dawkowania (12. tyg.): strypentol w dawce 50 mg/kg/dzień (lub 2500 mg/dzień u chorych z masą ciała \geq 50 kg) ocena długoterminowa (40 tyg.): dawkowanie jak w fazie stałego dawkowania, z możliwością dopasowania dawki indywidualnie do pacjenta strypentol podawano w dawkach podzielonych 2-3 razy w ciągu dnia w trakcie lub tuż po posiłku dozwolone było zmniejszenie dawki klobazamu lub walproinianu odpowiednio o 25% lub 30% tygodniowo, jeśli występowały AEs związane z leczeniem (Inoue 2014) 		

STP-1 (Inoue 2014, Inoue 2015)

Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> zmiana dawkowania nie była dozwolona w fazie wstępnej; niedozwolone było również zwiększanie dawki (Inoue 2015) <p>Dodatkowe leczenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> bromki – chorzy musieli stosować leki w stałej dawce na 8 tyg. przed fazą wstępną aż do zakończenia fazy stałego dawkowania; dozwolone było wyłącznie zmniejszenie dawki ze względów bezpieczeństwa (Inoue 2015) diazepam w sytuacjach nagłych (Inoue 2014) kobiety i mężczyźni w wieku 1-30 lat spełnienie kryteriów zespołu Dravet (potwierdzone przez niezależny zespół badawczy): <ul style="list-style-type: none"> początek choroby w wieku < 1 r. ż. u noworodków prawidłowych pod innymi względami gorączkowe lub nie gorączkowe napady toniczne lub toniczno-kloniczne, uogólnione lub jednostronne możliwe napady miokloniczne, napady nieświadomości oraz napady częściowe upośledzenie rozwojowe ujawniające się w 2. roku życia, z upośledzeniem funkcji poznawczych i motorycznych obraz EEG prawidłowy w momencie pojawienia się choroby możliwa wrażliwość na światło niekontrolowane napady padaczki (≥ 4 w miesiącu) za pomocą terapii walproinianem i klobazamem terapia walproinianem i klobazamem w ustalonej dawce przez co najmniej 4 tygodnie (dozwolono stosowanie bromków jako terapii dodatkowej) masa ciała ≥ 5 kg 		
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> leki inne niż walproinian, klobazam oraz bromki 		
Charakterystyka populacji	N	Średni wiek (SD) (zakres) [lata]	Liczba pacjentów płci męskiej (%)
pacjenci z fazy stałego dawkowania	24	8,50 (7,59)	15 (62,5%)
<ul style="list-style-type: none"> pacjenci młodszy 	20	5,7 (4,3) (zakres: 1-18)	13 (54,2%)
<ul style="list-style-type: none"> pacjenci starsi 	4	22,8 (1,3) (zakres: 19-30)	2 (50%)
pacjenci poddani ocenie długoterminowej	21	bd. (zakres: 1-24)	14 (66,7%)
Przeływ chorych	skryning n = 27 chorych → n = 24 rozpoczęcie fazy stałego dawkowania (wykluczeni w trakcie fazy wstępnej: n = 2 mała częstość napadów [< 4/30 dni], n = 1 stosowanie niedozwolonych leków) → n = 21 poddani ocenie długoterminowej (n = 3 niski stopień odpowiedzi) → n = 19 ukończenie długoterminowego okresu badania (n = 1 wycofanie zgody na udział w badaniu, n = 1 stosowanie niedozwolonych leków)		
Skuteczność kliniczna	<p>Faza stałego dawkowania (ogółem N = 24, pacjenci młodszy N = 20, pacjenci starsi N = 4)</p> <ul style="list-style-type: none"> odpowiedź na leczenie: <ul style="list-style-type: none"> ogółem: 66,7% (16/24) (95% CI: 44,7%; 84,4%) pacjenci młodszy: 65,0% (13/20) (95% CI: 40,8%; 84,6%) pacjenci starsi: 75,0% (3/4) (95% CI: 19,4%; 99,4%) liczba chorych bez napadów: 4 (16,7%), w tym 3 (15%) z grupy pacjentów młodszych i 1 (25%) z grupy pacjentów starszych zmiana średniego czasu trwania napadów, faza dopasowania dawkowania vs faza 		

STP-1 (Inoue 2014, Inoue 2015)

	<p>stałego dawkowania:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ ogółem: 1,9 (SD: 1,5) min vs 0,8 (SD: 0,6) min; p = 0,0019 ○ pacjenci młodszy: 2,1 (SD: 1,6) min vs 0,9 (SD: 0,7) min; p = 0,0023 ○ pacjenci starszy: 0,92 (SD: 0,14) min vs 0,68 (SD: 0,46) min; p = 0,3779 <p>Ocena długoterminowa (N = 24)</p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie: 13 (54%) • liczba chorych bez napadów: 2 (8%) • zmiana średniego czasu trwania napadów (SD) (zakres), faza dopasowania dawkowania vs koniec badania (N = 19): 1,9 (SD: 1,5) (0,2-5,2) min vs 2,6 (SD: 6,7) (0-30,0), p = 0,6194 <p>Inoue 2014 (N =24), 4-tygodniowa faza ustalania dawki + 12-tygodniowa faza z ustalonym dawkowaniem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • jakiegokolwiek AEs: 24 (100%) • najczęstsze AEs: zaburzenia ze strony układu nerwowego (91,7%), zarażenia i zakażenia (66,7%) • SAEs: 4 (16,7%) • najczęstsze SAEs: zapalenie oskrzeli 2 (8,3%) <p>Inoue 2015 (N = 24), cały okres obserwacji (wraz z fazą wydłużoną):</p> <ul style="list-style-type: none"> • jakiegokolwiek AEs związane z styrypentolem: 21 (91,7%) • najczęstsze AEs: senność (79,2%), utrata łaknienia (66,7%), ataksja (58,3%) • jakiegokolwiek poważne AEs związane z styrypentolem: 2 (8,3%) • najczęstsze poważne AEs związane z styrypentolem występujące u ≥ 2. chorych: n = 1 (8,3%) senność, n = 1 (4,2%) utrata łaknienia, n = 1 (4,2%) ataksja • długość odcinka QT, faza dopasowania dawkowania vs koniec badania (N = 19): <ul style="list-style-type: none"> • QTcB: 352,15 (SD: 24,13) ms vs 360,65 (SD: 31,45) ms, p = 0,1819 • QTcF: 376,91 (SD: 28,74) ms vs 382,92 (SD: 23,68) ms, p = 0,3525
<p>Bezpieczeństwo</p>	
<p>Uwagi</p>	<ul style="list-style-type: none"> • badanie prowadzono metodą rosnącej intensywności leczenia (<i>add-on</i>) • ocenę długoterminową prowadzono wśród chorych, u których potwierdzono korzyść z leczenia styrypentolem po zakończeniu fazy stałego dawkowania (N = 21); ocenę bezpieczeństwa prowadzono wśród chorych, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę ocenianego leku (N = 24) • odpowiedź na leczenie zdefiniowano jako ≥ 50% zmniejszenie częstości napadów klonicznych (lub toniczno-klonicznych) w trakcie ostatnich 4. tyg. fazy stałego dawkowania w porównaniu z fazą wstępną (<i>Inoue 2014</i>)

Tabela 113. Charakterystyka (critical appraisal) badania Thanh 2002.

<p>Thanh 2002</p>			
<p>Rodzaj badania</p>	<p>retrospektywne badanie bez grupy kontrolnej</p>	<p>Okres obserwacji</p>	<p>mediana: 2,9 lat (zakres 2 miesiące – 5,5 roku)</p>
<p>Skala NICE</p>	<p>5/8</p>	<p>Klasyfikacja AOTMiT</p>	<p>IVA</p>
<p>Liczba ośrodków</p>	<p>1 (Paryż)</p>	<p>Sponsor</p>	<p>Biocodex</p>
<p>Analiza statystyczna i oszacowanie wielko-</p>	<ul style="list-style-type: none"> • cel: opis skuteczności klinicznej oraz długoterminowego bezpieczeństwa stosowania styrypentolu w skojarzeniu z walproinianem oraz klobazamem u pacjentów z zespo- 		

Thanh 2002

ści próby	łem Dravet <ul style="list-style-type: none"> nie przeprowadzono formalnego oszacowania wielkości próby dane nieparametryczne porównywano testem Kruskal-Willisa lub testem Wilcoxona 		
Interwencja	styrypentol w dawce 50-100 mg/kg/dzień, walproinian w dawce 10-30 mg/kg/dzień oraz klobazam w dawce 0,2-1 mg/kg/dzień Dodatkowe leczenie: nie sprecyzowano		
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> dzieci z zespołem Dravet zdiagnozowanym według poniższych kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> długie napady padaczkowe (> 15 min) pojawiające się w 1. roku życia napady wywoływane gorączką obecność napadów niegorączkowych, napadów mioklonicznych lub napadów nieświadomości prawidłowy rozwój w 1. roku życia i jego zaburzenie w 2. roku życia początkowo prawidłowy wynik zapisu EEG brak napadów ogniskowych w dwóch kolejnych obrazach EEG styrypentol podawany w skojarzeniu z walproinianem oraz klobazamem, które okazały się nieskuteczne 		
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> nie przedstawiono 		
Charakterystyka populacji	N	Liczba pacjentów płci męskiej (%)	Średni wiek (SD)
chorzy włączeni do badania	46	25 (54,3%)	bd.
Przeptyw chorych	nie przedstawiono Odpowiedź na leczenie: <ul style="list-style-type: none"> całkowita: 10/46 (21,7%) częściowa: 20/46 (43,5%) niewystarczająca: 4/46 (8,7%) nie podlegająca ocenie: 12/46 (26,1%) u 7/20 (35,0%) chorych z odpowiedzią częściową i 6/12 (50,0%) chorych z odpowiedzią nie podlegającą ocenie odnotowano zmniejszenie częstości napadów o $\geq 50\%$ Mediana częstości występowania napadów padaczki (zakres) [liczba napadów/miesiąc], przed vs w trakcie leczenia: <ul style="list-style-type: none"> chorzy włączeni do badania (N = 46): 9 (1-120) vs 3 (0,5-30), $p < 0,001$ chorzy z całkowitą odpowiedzią na leczenie (N = 10): 10 (4-30) vs 2,7 (0,5-6), $p = 0,002$ chorzy z częściową odpowiedzią na leczenie (N = 20): 4 (1-120) vs 3 (1-30), $p = 0,37$ chorzy z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie (N = 4): 14 (3-45) vs 3,7 (1-13), $p = 0,5$ chorzy z odpowiedzią na leczenie niepodlegającą ocenie (N = 12): 27,5 (1-90) vs 6,5 (1-60), $p = 0,004$ Mediana czasu trwania napadów padaczki, przed vs w trakcie leczenia: <ul style="list-style-type: none"> chorzy włączeni do badania (N = 46): 7,5 (1-15) min vs 1,5 (0,15-22,5) min, $p < 0,001$ chorzy z całkowitą odpowiedzią na leczenie (N = 10): 7,5 (2-12,5) min vs 1,4 (0,75-2,5) min, $p = 0,002$ chorzy z częściową odpowiedzią na leczenie (N = 20): 7,5 (1-15) min vs 1,5 (0,15-22,5) min, $p = 0,001$ chorzy z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie (N = 4): 8,7 (4-10) min vs 2,7 (0,6-bd.) min, $p = 0,125$ chorzy z odpowiedzią na leczenie niepodlegającą ocenie (N = 12): 6,5 (1,5-15) min vs 		
Skuteczność kliniczna	(dane z powyższego bloku)		

Thanh 2002

	1 (0,25-3) min, p = 0,002
Bezpieczeństwo	<p>Odsetek chorych ze stanem padaczkowym, przed vs w trakcie leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> chorzy włączeni do badania (N = 46): 42 (91%) vs 20 (44%), p < 0,001 chorzy z całkowitą odpowiedzią na leczenie (N = 10): 10 (100%) vs 4 (40%); stan ten uległ skróceniu do 30-45 min, a całkowicie ustąpił po zwiększeniu dawki styrypentolu w zakresie 75-100 mg/kg/dzień chorzy z częściową odpowiedzią na leczenie (N = 20): 18 (90%) vs 6 (30%) chorzy z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie (N = 4): 2 (50%) vs 3 (75%) chorzy z odpowiedzią na leczenie niepodlegającą ocenie (N = 12): 12 (100%) vs 8 (64%) <ul style="list-style-type: none"> najczęstsze AEs [% wszystkich AEs]: zmniejszenie apetytu (25%), zmniejszenie masy ciała (17%), bezsenność (13%), senność (13%), ataksja (13%)
Uwagi	<ul style="list-style-type: none"> odpowiedź na leczenie oceniano u chorych, którzy otrzymywali styrypentol przez okres \geq 1. roku i w dawce 50 mg/kg/dzień przez okres \geq 6. miesięcy i zdefiniowano ją w następujący sposób: <ul style="list-style-type: none"> całkowita odpowiedź na leczenie – zmniejszenie częstości napadów o \geq 50%, zmniejszenie czasu trwania napadów \geq 50% i zanik występowania stanów padaczkowych; napady choroby rozpatrywano w przeliczeniu na miesiąc uśredniając wyniki z 3 miesięcy częściowa (umiarkowana) odpowiedź na leczenie – spełnienie 2 z 3 kryteriów odpowiedzi całkowitej niewystarczająca odpowiedź – spełnienie 1 z 3 kryteriów odpowiedzi całkowitej odpowiedź nie podlegająca ocenie – pacjenci leczeni styrypentolem krócej niż 1 rok, lub otrzymujący lek w dawce mniejszej niż 50 mg/kg/dzień, lub nie mogący utrzymać dawki 50 mg/kg/dzień przez co najmniej 6 miesięcy z powodu pojawiających się zdarzeń niepożądanych w publikacji nie przedstawiono charakterystyk wyjściowych chorych włączonych do badania

Tabela 114. Charakterystyka (critical appraisal) badania Wirrell 2013.

Wirrell 2013

Rodzaj badania	retrospektywne badanie bez grupy kontrolnej	Okres obserwacji	mediana czasu leczenia styrypentolem, walproinianem i klobazamem: 20,7 miesięcy (IQR: 10,5; 35,5)
Skala NICE	5/8	Klasyfikacja AOTMiT	IVA
Liczba ośrodków	bd. (wieloośrodkowe)	Sponsor	Biocodex
Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby	<ul style="list-style-type: none"> cel: ocena użycia styrypentolu w leczeniu chorych z zespołem Dravet, a także ocena efektywności oraz bezpieczeństwa tego leku w zidentyfikowanych schematach stosowania nie przeprowadzono formalnego oszacowania wielkości próby 		
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> chorzy włączeni do badania (N = 82) otrzymywali styrypentol w różnych schematach dawkowania: styrypentol w monoterapii (n = 6), styrypentol + klobazam (n = 35), styrypentol + walproinian (n = 15), styrypentol + walproinian + klobazam (n = 48) mediana początkowej dawki styrypentolu w całej analizowanej grupie (N = 82) wyniosła 28 (IQR: 20; 43) mg/kg/dzień, mediana maksymalnej dawki wyniosła 42 (IQR: 		

Wirrell 2013

	30; 56) mg/kg/dzień, mediana dawki w momencie ostatniej oceny wyniosła 30 (IQR: 22; 43) mg/kg/dzień		
Kryteria włączenia	Dodatkowe leczenie: <ul style="list-style-type: none"> • chorzy leczeni styrypentolem, walproinianem i klobazamem: mediana dodatkowych leków: 1 (IQR: 0; 2); pośród nich: topiramát (14/48, 29,2%), lewetyracetam (9/48, 18,8%), etosuksymid (3/48, 6,3%), klonazepam (2/48, 4,2%), klorazepat (2/48, 4,2%), fenobarbital (2/48, 4,2%), fenytoinę (2/48, 4,2%), lamotryginę (2/48, 4,2%) felbamat (1/48, 2,1%), wigabatrynę (1/48, 2,1%), zonisamid (1/48, 2,1%), lorazepam (1/48, 2,1%), mesuksymid (1/48, 2,1%) oraz dożylny gammaglobuliny (1/48, 2,1%). Jeden pacjent stosował również werapamil. • dzieci z zespołem Dravet leczone styrypentolem w ciągu 3 lat przed rozpoczęciem badania 		
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • nie przedstawiono 		
Charakterystyka populacji	N	Liczba pacjentów płci męskiej (%)	Mediana wieku w momencie rozpoczęcia leczenia styrypentolem (IQR) [lata]
wszyscy chorzy włączeni do badania	82	38 (46%)	6,9 (4,2-10,4)
Przeływ chorych	nie przedstawiono		
Skuteczność kliniczna	Chorzy leczeni styrypentolem, walproinianem i klobazamem, zmniejszenie vs brak zmian vs zwiększenie <ul style="list-style-type: none"> • częstość napadów (N = 48): 30 (63%) vs 16 (33%) vs 2 (4%) • częstość występowania długich napadów padaczki (N = 18): 18 (100%) vs 0 (0%) vs 0 (0%) • konieczność użycia leków ratunkowych (N = 33): 26 (79%) vs 4 (12%) vs 3 (9%) • częstość wizyt ambulatoryjnych lub hospitalizacji (N = 19): 18 (95%) vs 1 (5%) vs 0 (0%) 		
Bezpieczeństwo	Wszyscy chorzy włączeni do badania (N = 82): <ul style="list-style-type: none"> • jakiegokolwiek AEs: 31 (38%); w większości przypadków łagodne i niewymagające przerwania leczenia styrypentolem • najczęstsze AEs: sedacja 15 (18,3%), utrata łaknienia 7 (8,5%) • przerwanie leczenia styrypentolem: AEs 4 (5%) (u 2 chorych z powodu utraty łaknienia/masy ciała i u 2 z powodu pogorszenia zachowania [<i>behavior worsening</i>]); brak skuteczności leczenia 2 (2,4%); względy finansowe 1 (1,2%) • zgony: 2 (2,4%); oba uznane za niezwiązane ze styrypentolem 		
Uwagi	<ul style="list-style-type: none"> • w publikacji nie przedstawiono charakterystyk wyjściowych, jak również oceny bezpieczeństwa w podgrupach chorych wyróżnionych na podstawie otrzymywanego schematu leczenia styrypentolem • w raporcie przedstawiono wyniki jedynie dla grupy pacjentów otrzymującej styrypentol w skojarzeniu z walproinianem i klobazamem 		

3.8.2.2. Topiramát

Tabela 115. Charakterystyka (critical appraisal) badania Coppola 2002.

Coppola 2002						
Rodzaj badania	prospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej i zaślepienia		Okres obserwacji	średni okres leczenia: 11,9 (zakres: 2-24 miesięcy)		
Skala NICE	6/8		Klasyfikacja AOTMiT	IVA		
Liczba ośrodków	6 (Włochy)		Sponsor	bd.		
Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby	<ul style="list-style-type: none"> cel: ocena krótko- i średnioterminowej skuteczności i bezpieczeństwa topiramatu jako terapii dodanej do wcześniejszego leczenia przeciwpadaczkowego (AED, z ang. <i>antiepileptic drug</i>) nie przeprowadzono formalnego oszacowania wielkości próby w analizie statystycznej wykorzystano test sumy rang dla danych nieparametrycznych oraz dokładny test Fishera próg istotności statystycznej: $p < 0,05$ 					
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> topiramát (TPM) – podawany w dawce początkowej 0,5-1 mg/kg, przez następne 2 tygodnie zwiększana o 1-3 mg/kg/24 godz. do maksymalnej dziennej dawki 12 mg/kg, co było zależne od tolerancji chorego – w przypadku wystąpienia AEs okres zwiększania dawki mógł ulec wydłużeniu; średnia dzienna dawka wyniosła 5,4 (zakres: 2,8-10) mg/kg na końcu okresu obserwacji dodatkowa terapia (w momencie rozpoczęcia leczenia TPM): walproinian (78%), klobazam (22%), fenobarbital (39%), nitrazepam (11%), klonazepam (11%), karbamazepina (6%), felbamat (17%), acetazolamid (6%), lamotrygina (6%), gabapentyna (6%) modyfikacja leczenia: w ciągu 3 pierwszych miesięcy nie była dozwolona zmiana wcześniejszego leczenia; w sytuacji stwierdzenia sennaści lub nadmiernej sedacji możliwe było zmniejszenie dawki wyjściowego AED, nawet do jego całkowitego wycofania – jeśli pomimo to AE utrzymywało się możliwe było zmniejszenie dziennej dawki TPM 					
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> SMEI wiek ≥ 12 miesięcy powtarzające się napady padaczki, pomimo leczenia przeciwpadaczkowego co najmniej 4 napady padaczki w miesiącu w okresie 3 miesięcy przed podaniem topiramatu wcześniejsze leczenie 1-2 AED brak ogólnoustrojowych lub postępujących chorób neurologicznych zgoda rodziców/opiekunów na udział w badaniu 					
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> nie sprecyzowano 					
Charakterystyka populacji	N	Liczba pacjentów płci męskiej (%)	Średni wiek (zakres) [lata]	Liczba wcześniejszych AEDs	Średni wiek wystąpienia padaczki (zakres) [miesiące]	
SMEI	18	9 (50%)	9 (2-21)	1 2 (11,1%) 2 13 (72,2%) 3 3* (16,7%)	5,6 (2-10)	
Przeływ chorych	do próby włączono 18 chorych; dane o skuteczności i bezpieczeństwie przedstawiono dla wszystkich chorych; nie podano informacji o utracie pacjentów z obserwacji (ang. <i>lost to follow up</i>)					

Coppola 2002

Skuteczność kliniczna	<ul style="list-style-type: none"> • odnotowano istotne statystycznie zmniejszenie łącznej liczby uogólnionych napadów toniczno-klonicznych: 224 vs 111, $p \leq 0,0001$ • liczba chorych bez napadów: 3 (16,7%) • liczba chorych z 75% redukcją częstości napadów: 6 (33,3%) • liczba chorych z 50% redukcją częstości napadów: 4 (22,2%) • liczba chorych z odpowiedzią na leczenie: 10 (56%) • liczba chorych bez zmian częstości napadów: 5 (27,8%); u żadnego nie zaobserwowano pogorszenia
Bezpieczeństwo	<ul style="list-style-type: none"> • jakiegokolwiek AEs: 4 (22,2%), w tym po jednym przypadku łagodnej utraty masy ciała i obfitego, przedłużającego się krwawienia miesięczkowego, mikrokamicy nerkowej, obniżonego łaknienia (<i>hyporexia</i>) i nerwowości oraz przemijającej mowy dyzartrycznej • AEs pojawiały się zwykle w pierwszym tygodniu leczenia i nie prowadziły do jego przerwania
Uwagi	<ul style="list-style-type: none"> • liczbę napadów oceniali rodzice lub opiekunowie w domu lub szkole • wyróżniono następujące kategorie oceny efektywności TPM: <ul style="list-style-type: none"> ○ uzyskanie kontroli napadów (100% remisja napadów) ○ bardzo dobra odpowiedź (50-98% redukcja częstości napadów) ○ minimalna odpowiedź (< 50% redukcja częstości napadów) ○ brak zmian (ta sama częstości napadów) ○ pogorszenie (zwiększenie częstości napadów) • ocena NICE – z całkowitej punktacji odjęto po 1 punkcie ze względu na brak informacji o ciągłości procesu rekrutacji chorych i brak analiz w podgrupach chorych

* w momencie rozpoczęcia leczenia topiramatem jeden z leków został wycofany.

Tabela 116. Charakterystyka (critical appraisal) badania Grosso 2005.

Grosso 2005			
Rodzaj badania	retrospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej i zaślepienia	Okres obserwacji	średnio 27,5 (zakres: 24-61) miesiąca
Skala NICE	5/8	Klasyfikacja AOTMiT	IVB
Liczba ośrodków	8 (Włochy)	Sponsor	bd.
Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby	<ul style="list-style-type: none"> • cel: ocena długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa topiramatu u dzieci z lekooporną padaczką • nie przeprowadzono formalnego oszacowania wielkości próby • w analizie statystycznej wykorzystano test dokładny Fishera, ANOVA oraz test Wilcoxon dla danych nieparametrycznych • próg istotności statystycznej: $p < 0,05$ 		
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> • topiramat (TPM) – podawany w dziennej dawce początkowej 0,5-1 mg/kg, która była zwiększana tygodniowo w zakresie 1-3 mg/kg/dzień; średnia dzienna dawka wyniosła 6,2 (zakres: 1-12,5) mg/kg; maksymalna dzienna dawka wynosiła 16 mg/kg (zastosowano u 3 dzieci); u 2 dziewczynek konieczne było zastosowanie bardzo wysokiej dawki (600 mg/dzień) • dodatkowa terapia (w trakcie stosowania TPM): mediana liczby leków przeciwpadaczkowych otrzymywanych przez chorych wynosiła 2 (zakres: 1-5) • modyfikacja leczenia: w przypadku wystąpienia AEs okres zwiększania dawki mógł 		

Grosso 2005

	ulec wydłużeniu				
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> wiek w zakresie 12 miesięcy – 16 lat napady padaczki oporne na ≥ 2 terapie przeciwpadaczkowe pierwszej linii leczenia co najmniej 4 napady padaczki w miesiącu w okresie 3 miesięcy przed podaniem topiramatu okres obserwacji ≥ 24 miesiące 				
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> nie sprecyzowano 				
Charakterystyka populacji	N	Liczba pacjentów płci męskiej (%)	Średni wiek (SD) [lata]	Średni wiek wystąpienia padaczki (SD) [lata]	Średni czas trwania padaczki (zakres) [lata]
padaczka lekooporna	277	151 (55%)	8,4 (5,6)	6,7 (3,6)	8,2 (1-15)

Przebieg chorych	do próby włączono 277 chorych; u 10 (3,6%) pacjentów występował zespół Dravet; dane na temat skuteczności terapii TPM przedstawiono dla 7 (2,5%) pacjentów z zespołem Dravet; nie podano informacji o utracie pacjentów z obserwacji (ang. <i>lost to follow up</i>)
Skuteczność kliniczna	<p>Chorzy z zespołem Dravet (N = 7)</p> <ul style="list-style-type: none"> liczba chorych bez napadów: <ul style="list-style-type: none"> po średnio 9 miesiącach leczenia : 1 (14%) po średnio 30 miesiącach leczenia: 0 (0%) liczba chorych odpowiadających na leczenie: <ul style="list-style-type: none"> po średnio 9 miesiącach leczenia: 5 (71%) po średnio 30 miesiącach leczenia: 1 (14%) utrata efektywności (tzn. powrót do wyjściowej częstości napadów) po średnio 30 miesiącach terapii: 80%
Bezpieczeństwo	<p>Chorzy z zespołem Dravet (N = 7)</p> <ul style="list-style-type: none"> nie stwierdzono istotnych zmian wątrobowych, nerkowych i hematologicznych parametrów laboratoryjnych w próbie nie podano szczegółowych informacji o dodatkowych lekach przeciwpadaczkowych otrzymywanych przez chorych wyróżniono następujące kategorie oceny efektywności TPM: <ul style="list-style-type: none"> uzyskanie kontroli napadów (100% remisja napadów) bardzo dobra odpowiedź (50-99% redukcja częstości napadów) minimalna odpowiedź (< 50% redukcja częstości napadów z minimalną zmianą w ciężkości napadów) brak zmian (< 20% redukcja częstości napadów) pogorszenie (zwiększenie częstości napadów) chorzy odpowiadający na leczenie – pacjenci z > 50% redukcją częstości napadów ocena NICE – z całkowitej punktacji odjęto po 1 punkcie ze względu na retrospektywny charakter analizy, brak informacji o ciągłości procesu rekrutacji chorych i brak analiz w podgrupach chorych
Uwagi	

Tabela 117. Charakterystyka (critical appraisal) badania Grosso 2005a.

Grosso 2005a

Rodzaj badania	prospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kon-	Okres obserwacji	mediana 11 (zakres: 3-27) mie-
-----------------------	--	-------------------------	--------------------------------

Grosso 2005a

	tronej i zaślepienia			sięcy	
Skala NICE	5/8	Klasyfikacja AOTMiT		IVB	
Liczba ośrodków	1 (Włochy)	Sponsor		bd.	
Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby	<ul style="list-style-type: none"> • cel: ocena efektywności topiramatu jako terapii dodanej u dzieci w wieku < 2 lat z padaczką • nie przeprowadzono formalnego oszacowania wielkości próby • w analizie statystycznej wykorzystano test dokładny Fishera, test t oraz test Wilcoxon • próg istotności statystycznej: $p < 0,05$ 				
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> • topiramat (TPM) – podawany w dziennej dawce początkowej 0,5-1 mg/kg, która była zwiększana tygodniowo w zakresie 1-3 mg/kg/dzień, do dawki maksymalnej 10 mg/kg/dzień; średnia dzienna dawka wyniosła 5,2 (zakres: 1,6-8,9) mg/kg (u chorych z zespołem Westa średnia dzienna dawka wyniosła 14,8 [zakres: 7,5-21] mg/kg • dodatkowa terapia (w momencie rozpoczęcia leczenia TPM): walproinian (58%), wigabatryna (37%), fenobarbital (24%), klonazepam (22%), karbamazepina (41%), lamotrygina (7%), chlorometylodiazepam (5%); chorzy otrzymywali od 1 do 3 AEDs • modyfikacja leczenia: w przypadku wystąpienia AEs okres zwiększania dawki mógł ulec wydłużeniu 				
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • wiek < 2 lata • padaczka oporna na ≥ 1 AED 				
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • nie sprecyzowano 				
Charakterystyka populacji	N	Liczba pacjentów płci męskiej (%)	Średni wiek (SD) [miesiące]	Liczba wcześniej-szych AED	Średni wiek w momencie wystąpienia padaczki (zakres) [miesiące]
padaczka lekooporna	59	31 (53%)	13 (0,8)	1 22 (37%) 2 24 (41%) 3 13 (22%)	9 (1-24)
Przeływ chorych	do próby włączono 59 chorych; u 6 (10,2%) pacjentów występował zespół Dravet; dane na temat skuteczności terapii TPM przedstawiono dla wszystkich pacjentów z zespołem Dravet; nie podano informacji o utracie pacjentów z obserwacji (ang. <i>lost to follow up</i>)				
Skuteczność kliniczna	Chorzy z zespołem Dravet (N = 6) <ul style="list-style-type: none"> • liczba chorych bez napadów: 0 (0%) • liczba chorych odpowiadających na leczenie: 2 (33%) 				
Bezpieczeństwo	Chorzy z zespołem Dravet (N = 6) <ul style="list-style-type: none"> • nie stwierdzono istotnych zmian hematologicznych i biochemicznych parametrów laboratoryjnych 				
Uwagi	<ul style="list-style-type: none"> • wyróżniono następujące kategorie oceny efektywności TPM: <ul style="list-style-type: none"> ○ odpowiedź na leczenie (> 50% redukcja częstości napadów) ○ minimalna odpowiedź (< 50% redukcja częstości napadów) ○ brak zmian (brak zmian w częstości napadów) ○ pogorszenie (zwiększenie częstości lub ciężkości napadów o $\geq 50\%$) • ocena NICE – z całkowitej punktacji odjęto po 1 punkcie ze względu na liczbę ośrodków (badanie jednoośrodkowe), brak informacji o ciągłości procesu rekrutacji chorych i brak analiz w podgrupach chorych 				

Tabela 118. Charakterystyka (critical appraisal) badania Kröll-Seger 2006.

Kröll-Seger 2006					
Rodzaj badania	retrospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej i zaślepienia		Okres obserwacji	średnio 13,3 (zakres: 4-25) miesięcy	
Skala NICE	4/8		Klasyfikacja AOTMiT	IVA	
Liczba ośrodków	1 (Francja)		Sponsor	bd.	
Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby	<ul style="list-style-type: none"> • cel: ocena efektywności klinicznej i tolerancji topiramatu jako terapii dodanej u dzieci z zespołem Dravet, bez kontroli choroby podczas leczenia styrypentolem • nie przeprowadzono formalnego oszacowania wielkości próby • w analizie statystycznej wykorzystano test U Mann-Whitneya oraz ANOVA • próg istotności statystycznej: $p < 0,05$ 				
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> • topiramat (TPM) – podawany w dziennej dawce początkowej 1 mg/kg, która była zwiększana co 2 tygodnie o 1 mg/kg/dzień, do dawki maksymalnej 10 mg/kg/dzień, w zależności od odpowiedzi i tolerancji; średnia dzienna dawka wyniosła 3,2 (zakres: 0,6-9,2) mg/kg; średni wiek chorych w momencie rozpoczęcia leczenia: 8,7 (zakres: 1,4-21) lat; TPM w dawce ≥ 5 mg/kg/dzień: 9 (25%) chorych; TPM w dawce ≥ 5 mg/kg/dzień: 9 (25%) chorych • dotatkowa terapia: walproinian (5,6%), walproinian + klobazam (13,9%), walproinian + klobazam + styrypentol (58,3%), walproinian + klobazam + styrypentol + klonazepam (8,3%), walproinian + okskarbazepina (2,8%), walproinian + klobazam + fenobarbital (2,8%), walproinian + etosuksymid + klonazepam (2,8%), lamotrygina + fenobarbital (2,8%), klobazam + styrypentol (2,8%); ≥ 2 dodatkowe terapie otrzymywało 34 (94%) chorych, 1 terapię 2 (6%) chorych • modyfikacja leczenia: w momencie dodania TPM i w okresie ≥ 3 miesięcy obserwacji nie zmieniano schematu stosowania dodatkowych leków przeciwpadaczkowych 				
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • kryteria diagnostyczne dla zespołu Dravet: <ul style="list-style-type: none"> ○ wystąpienie w ciągu 1. roku życia padaczki z klonicznymi (lub toniczno-klonicznymi) uogólnionymi (lub połowicznymi i naprzemiennymi) napadami, ale prawidłowym EEG i rozwojem psychomotorycznym ○ progresja opóźnienia umysłowego po 1. roku życia oraz zwykle występujące inne rodzaje napadów (mioklonie, atypowe napady nieświadomości, napady częściowe) • brak kontroli choroby podczas wcześniejszego leczenia • leczenie TPM między grudniem 2000 a grudniem 2001 r. 				
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • nie sprecyzowano 				
Charakterystyka populacji	N	Liczba pacjentów płci męskiej (%)	Średni wiek w momencie pierwszego napadu (zakres) [miesiące]	Liczba chorych otrzymujących walproinian	Mediana liczby uogólnionych toniczno-klonicznych napadów w miesiącu (zakres)
zespół Dravet	36	15 (42%)	4,7 (2,5-7)	34 (94%)	8,5 (1-600)
Przebieg chorych	do próby włączono 36 chorych; 4 (11%) wycofano z próby przedwcześnie (<i>early dropouts</i>), w publikacji nie podano szczegółów na ten temat; u 6 (17%) chorych przerwano leczenie z powodu AEs; nie podano informacji o utracie pacjentów z obserwacji (ang. <i>lost to follow up</i>)				
Skuteczność kliniczna	<ul style="list-style-type: none"> • liczba chorych bez napadów w okresie ≥ 3 miesięcy: 10 (28%) • liczba chorych bez napadów w okresie ≥ 4 miesięcy terapii TPM: 6 (17%) 				

Kröll-Seger 2006

Bezpieczeństwo	<ul style="list-style-type: none"> • liczba chorych odpowiadających na leczenie: 28 (78%) • liczba chorych z pogorszeniem: 3 (8%) • liczba chorych z dalszą poprawą stanu zdrowia, w tym poprawą mowy: 13 (36%), wśród których 85% wykazywało odpowiedź na TPM • poprawa koncentracji i wcześniejszych problemów z zachowaniem: 9 (25%) • jakiegokolwiek AEs podczas leczenia: 18 (50%) • najczęstsze AEs: zdarzenia żołądkowo-jelitowe (33,3%), pobudzenie lub agresywne zachowanie (14%), zmęczenie (11%) i bezsenność (11%) • zaburzenia mowy: 2 (5,6%) • pojedyncze przypadki (2,8%): kamienie nerkowe, trudności w oddawaniu moczu, objawowa hipoglikemia • przerwanie leczenia z powodu AEs: 6 (17%); u 2 (5,6%) poważna (<i>severe</i>) anoreksja, u 3 (8,3%) anoreksja i lekooporność, a u 1 (2,7%) napady prowokowane
Uwagi	<ul style="list-style-type: none"> • żaden pacjent nie otrzymał TPM w monoterapii • wyróżniono następujące kategorie oceny efektywności klinicznej TPM: <ul style="list-style-type: none"> ○ odpowiedź na leczenie ($\geq 50\%$ redukcja częstości napadów podczas ostatniego miesiąca obserwacji w porównaniu do częstości w okresie miesiąca przed podaniem TPM) ○ pogorszenie (zwiększenie częstości napadów o $\geq 50\%$) • ocena NICE – z całkowitej punktacji odjęto po 1 punkcie ze względu na liczbę ośrodków (badanie jednoośrodkowe), retrospektywny charakter analizy, brak informacji o ciągłości procesu rekrutacji chorych i brak analiz w podgrupach chorych

Tabela 119. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Nieto-Barrera 2000.

Nieto-Barrera 2000

Rodzaj badania	retrospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej i zaślepienia	Okres obserwacji	średnio 10,5 (zakres: 6-18) miesięcy
Skala NICE	3/8	Klasyfikacja AOTMiT	IVB
Liczba ośrodków	1 (Hiszpania)	Sponsor	bd.
Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby	<ul style="list-style-type: none"> • cel: ocena efektywności i tolerancji topiramatu jako terapii dodanej u chorych z lekooporną SMEI • nie przeprowadzono formalnego oszacowania wielkości próby • próg istotności statystycznej: $p < 0,05$ 		
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> • topiramat (TPM): <ul style="list-style-type: none"> ○ u 5 chorych podawany w początkowej dawce 0,5-1 mg/kg/dzień, którą podwajano co tydzień ○ u 4 chorych podawany w początkowej dawce 1 mg/kg/dzień, którą zwiększano co tydzień o 1 mg/kg ○ u 9 chorych podawany w dawce początkowej 1 mg/kg/dzień, którą zwiększano o 1 mg/kg co 2 tygodnie w okresie 12 tygodni ○ dawka maksymalna: 6-8 mg/kg/dzień; średnia dawka podtrzymująca: 314 mg/dzień • dotatkowa terapia (w trakcie stosowania TPM): walproinian (78%) (w tym w monoterapii u 6 [33%] chorych), prymidon (33%), lamotrygina (11%), klobazam (17%), klonazepam (6%), fenobarbital (6%), diazepam (6%), karbamazepina (6%); 2 dodatkowe terapie otrzymywało 11 (61%) chorych, 1 terapię 7 (39%) chorych 		

Nieto-Barrera 2000

Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • modyfikacja leczenia: w ciągu 3 miesięcy przed rozpoczęciem terapii TPM nie była możliwa zmiana wcześniejszego leczenia przeciwpadaczkowego; w momencie rozpoczęcia stosowania TPM dodatkowa terapia była optymalizowana • diagnoza SMEI: <ul style="list-style-type: none"> ○ brak wcześniejszego wywiadu medycznego w kierunku SMEI ○ wystąpienie napadów padaczki w ciągu 1. roku życia, zwykle w postaci nietypowych drgawek gorączkowych lub uogólnionych napadów klonicznych ○ miokloniczne i/lub częściowe i/lub atypowe napady nieświadomości między 2. a 4. rokiem życia ○ prawidłowe początkowe międzynapadowe EEG ○ międzynapadowe występowanie w EEG uogólnionych zespołów iglicy z falą (<i>spike-and-wave complex</i>) i/lub fotowrażliwych uogólnionych wieloiglic (<i>polyspikes</i>) w ciągu 2. roku życia (mogły występować także nieprawidłowości w aktywności korowej [<i>focal background anomalies</i>]) ○ pogorszenie prawidłowego rozwoju psychomotorycznego w 2. roku życia ○ padaczka w wywiadzie rodzinnym • oporność na AEDs 				
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • nie sprecyzowano 				
Charakterystyka populacji	N	Liczba pacjentów płci męskiej (%)	Średni wiek (zakres) [lata]	Średnia liczba wcześniejszych AEDs (zakres)	Liczba wcześniejszych AEDs
SMEI	18	8 (44%)	13,3 (2-22)	6,7 (3-8)	1 3 (16,7%) 2 9 (50%) 3 5 (27,8%) 4 1 (5,6%)
Przebieg chorych	do próby włączono 18 chorych; dane o skuteczności i bezpieczeństwie przedstawiono dla wszystkich chorych; nie podano informacji o utracie pacjentów z obserwacji (ang. <i>lost to follow up</i>)				
Skuteczność kliniczna	<ul style="list-style-type: none"> • liczba chorych bez napadów: 3 (16,6%) • liczba chorych z > 50% redukcją częstości napadów: 10 (55,6%) • liczba chorych z > 75% redukcją częstości napadów: 6 (33,3%) 				
Bezpieczeństwo	<ul style="list-style-type: none"> • AEs były łagodne i przejściowe, ogólnie związane z szybkim zwiększaniem dawki TPM • AEs obserwowano głównie między 4-6 tygodniem leczenia i przeważnie trwały około 10-14 dni, z wyjątkiem utraty masy ciała, która występowała dłużej • jakiegokolwiek AEs: 8 (44%) • przerwanie leczenia z powodu AEs: 0 (0%) • najczęstsze AEs: senność (28%), utrata masy ciała (22%), anoreksja (22%) i apatia (11%) • u pojedynczych chorych (6%) stwierdzono: brak koordynacji ruchowej, poszerzenie źrenicy (<i>mydriasis</i>), niepokój, impulsywność, ślinienie i nietrzymanie moczu 				
Uwagi	<ul style="list-style-type: none"> • diagnozę SMEI wykonano retrospektywnie u 7 pacjentów, a prospektywnie u 11 • wyróżniono następujące kategorie oceny efektywności TPM: <ul style="list-style-type: none"> ○ odpowiedź na leczenie (≥ 50% redukcja częstości napadów) • ocena NICE – z całkowitej punktacji odjęto po 1 punkcie ze względu na liczbę ośrodków (badanie jednoosrodkowe), retrospektywny charakter analizy, brak informacji o ciągłości procesu rekrutacji chorych, niezgodności w przedstawieniu wyników i brak analiz w podgrupach chorych 				

3.8.2.3. Lewetyracetam

Tabela 120. Charakterystyka (critical appraisal) badania Chhun 2011.

Chhun 2011				
Rodzaj badania	prospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej i zaślepienia		Okres obserwacji	faza wstępna (1 mies.) + faza zwiększenia dawki (1 mies.) + okres leczenia (6 mies.) + faza wydłużona (całkowity okres leczenia 3 lata)
Skala NICE	7/8		Klasyfikacja AOTMiT	IVA
Liczba ośrodków	5 (Francja)		Sponsor	FFRE, UCB-Pharma
Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby	nie przeprowadzono formalnego oszacowania wielkości próby; analizę statystyczną przeprowadzono z użyciem testu U Mann-Whitney'a; wyniki prezentowano w postaci statystyk opisowych			
Interwencja	<p>Faza wyjściowa: 1 miesiąc</p> <p>Leczenie LEV:</p> <ul style="list-style-type: none"> faza zwiększania dawki (1 mies.): lewetyracetam początkowo w dawce 10 mg/kg/dzień (lub 20 mg/kg/dzień – u dzieci poniżej 2. roku życia), przez 2 tygodnie, następnie zwiększanej do 20 mg/kg/dzień (lub 40 mg/kg/dzień), przez 2 tygodnie, do uzyskania maksymalnej dawki 40 mg/kg/dzień (lub 60 mg/kg/dzień) faza oceny leczenia (6 mies.): przez pierwsze 3 miesiące: kontynuowanie bez zmian dawkowania LEV z fazy zwiększania dawki; kolejne 3 miesiące: możliwość dostosowania dawki LEV w sytuacji nieodpowiedniej kontroli napadów lub wystąpienia zdarzeń niepożądanych <ul style="list-style-type: none"> mediana dawki LEV (IQR): 30,0 (21,5-43,5) mg/kg/dzień (n = 79) w 3. miesiącu i 31,1 (25,0-44,8) mg/kg/dzień (n = 59) w 6. miesiącu <p>Dodatkowe leczenie (populacja ogółem: N = 102): dozwolone kontynuowanie wcześniejszych leków przeciwpadaczkowych (AEDs), bez zmian w trakcie fazy oceny leczenia (6 miesięcy): walproinian (52%), lamotrygina (33%), klobazam (28%), wigabatryna (12%), topiramet (13%)</p> <p>Dodatkowa faza wydłużona: możliwość kontynuowania leczenia LEV, na podstawie decyzji badacza</p>			
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> do badania włączano chorych z różnymi rodzajami padaczki, w tym zespół Dravet wiek 6 miesięcy do 15 lat padaczka oporna na farmakoterapię, z co najmniej 8 napadami w ciągu miesiąca, o stabilnej częstości występowania w okresie 1 miesiąca przed włączeniem stosowanie 1-3 AEDs w stabilnych dawkach przez ≥ 1 miesiąc możliwe do policzenia napady padaczki (<i>countable seizures</i>) pisemna zgoda rodziców lub prawnych opiekunów, wyrażających możliwość prowadzenia dzienniczków częstość napadów choroby 			
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> nie sprecyzowano 			
Charakterystyka populacji	N	Liczba pacjentów płci męskiej (%)	Mediana wieku (zakres) [lata]	Średnia liczba wcześniejszych AEDs (zakres)
SMEI	9	bd.	8 (3-14)	bd.
Przeptyw chorych	przeptyw chorych przedstawiono dla populacji ogółem:			

Chhun 2011

Skuteczność kliniczna	<p>spośród 109 chorych poddanych skryningowi 102 rozpoczęło leczenie LEV; z badania wykluczono 43/102 (42%) chorych, z powodu: braku skuteczności leczenia (n = 29), zdarzeń niepożądanych (n = 5), złamania protokołu (n = 2), utraty z obserwacji (n = 1) lub innych przyczyn (n = 6); 35/102 (34%) chorych kontynuowało stosowanie LEV po zakończeniu badania</p> <p>Chorzy z zespołem Dravet (N = 9):</p> <p><u>Okres leczenia: 3 miesiące</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • chorzy wolni od napadów padaczki: 0 (0%) • odpowiedź na leczenie: 1 (11%) • brak odpowiedzi: 8 (89%)
Bezpieczeństwo	<p><u>Okres leczenia: 6 miesięcy</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • chorzy wolni od napadów padaczki: 0 (0%) • odpowiedź na leczenie: 1 (11%) • brak odpowiedzi: 8 (89%) <ul style="list-style-type: none"> • nie przedstawiono oceny bezpieczeństwa dla podgrupy chorych z zespołem Dravet
Uwagi	<ul style="list-style-type: none"> • w badaniu włączano chorych z różnymi rodzajami padaczki; w niniejszym raporcie przedstawiono dane wyłącznie dla chorych z zespołem Dravet, którzy stanowili 9% populacji ogółem badania • ocena skuteczności klinicznej – zgodnie z intencją leczenia, wykonywana w 3. i 6. miesiącu okresu oceny leczenia (<i>evaluation period</i>) • ocena NICE – z całkowitej punktacji odjęto 1 punkt z powodu braku informacji o procesie ciągłości rekrutacji chorych

Tabela 121. Charakterystyka (critical appraisal) badania Labate 2006.

Labate 2006			
Rodzaj badania	prospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej i zaślepienia	Okres obserwacji	średnia: 28,4 (zakres: 5-52) mies. (dla populacji ogółem)
Skala NICE	7/8	Klasyfikacja AOTMiT	IVA
Liczba ośrodków	1 (Włochy)	Sponsor	bd.
Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby	nie przeprowadzono formalnego oszacowania wielkości próby		
Interwencja	<p>Leczenie LEV (populacja ogółem: N = 35): wyjściowo w dawce 500 mg/dzień, którą w okresie 4 miesięcy zwiększono do średniej dawki 2000-3000 mg/dzień; jedynie u 3 najmłodszych pacjentów dawka leku wyniosła 1000-1500 mg/dzień</p> <p>Średni okres leczenia LEV (dla populacji ogółem): 34,06 (SD: 12,74) mies.</p> <p>Dodatkowe leczenie (chorzy z zespołem Dravet: n = 4): walproinian + klonazepam (50%); lamotrygina + fenobarbital + karbamazepina (25%); walproinian + fenobarbital + acetazolamid + klonazepam (25%)</p>		
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • chorzy z potwierdzoną uogólnioną padaczką według kryteriów <i>International Classification of Epilepsies</i> • chorzy przyjęci do jednego ośrodka włoskiego, począwszy od sierpnia 2004 r. 		

Labate 2006

Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> nie sprecyzowano 				
Charakterystyka populacji	N	Liczba mężczyzn (%)	Średni wiek w momencie rozpoczęcia terapii LEV (zakres) [lata]	Średnia liczba zaostrzeń choroby/mies. (zakres)	Liczba wcześniejszych AEDs, n (%)
SMEI	4	4 (100%)	7,8 (7-9)	6,3 (4-8)	2: 2 (50%) 3: 1 (25%) 4: 1 (25%)
Przebieg chorych	spośród 35 chorych włączonych do badania, 6 (17,1%) przerwało terapię LEV, z powodu braku skuteczności leczenia (n = 4) i zwiększenia częstości występowania zaostrzeń choroby (n = 2); żaden chory nie przerwał terapii z powodu zdarzeń niepożądanych; nie przedstawiono informacji o przebiegu chorych z zespołem Dravet				
Skuteczność kliniczna	Chorzy z zespołem Dravet (N = 4): <ul style="list-style-type: none"> chorzy wolni od napadów padaczki: 0 (0%) zmniejszenie częstości napadów o ≥ 50-99%: 3 (75%) brak zmiany częstości występowania napadów: 1 (25%) 				
Bezpieczeństwo	<ul style="list-style-type: none"> nie przedstawiono szczegółowej oceny bezpieczeństwa, wiadomo jedynie, że żaden chory nie przerwał leczenia LEV z powodu zdarzeń niepożądanych w badaniu włączano chorych z różnymi rodzajami padaczki; w niniejszym raporcie przedstawiono dane wyłącznie dla chorych z zespołem Dravet, którzy stanowili 11% populacji ogółem badania 				
Uwagi	<ul style="list-style-type: none"> wyróżniono następujące kategorie odpowiedzi na leczenie: <ul style="list-style-type: none"> zmniejszenie częstości występowania napadów padaczki w zakresie 50-99% brak zmian częstości występowania napadów pogorszenie częstości występowania napadów ocena NICE – z całkowitej punktacji odjęto 1 punkt z powodu liczby ośrodków uczestniczących w badaniu (próba jednośrodkowa) 				

Tabela 122. Charakterystyka (critical appraisal) badania Striano 2007.

Striano 2007

Rodzaj badania	prospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej i zaślepienia	Okres obserwacji	faza wstępna (8 tyg.) + okres leczenia (17-18 tyg.) + faza wydłużona (6-36 mies.)
Skala NICE	7/8	Klasyfikacja AOTMiT	IVA
Liczba ośrodków	7 (Włochy)	Sponsor	bd.
Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby	nie przeprowadzono formalnego oszacowania wielkości próby; analizę statystyczną przeprowadzono z użyciem testu Fisher'a i Wilcoxon'a; wyniki prezentowano w postaci statystyk opisowych		
Interwencja	Faza wyjściowa: 8 tygodni: brak zmian stosowanych leków przeciwpadaczkowych (AEDs) Leczenie LEV: 17-18 tygodni: <ul style="list-style-type: none"> faza zwiększania dawki (5-6 tyg.): lewetyracetam początkowo w dawce 10 mg/kg/dzień, zwiększanej co tydzień o 10 mg/kg/dzień, do uzyskania maksymalnej dawki 50-60 mg/kg/dzień (w dwóch równych dawkach) faza oceny leczenia (12 tyg.): lewetyracetam w dawce 50-60 mg/kg/dzień (w dwóch równych dawkach) 		

Striano 2007

Kryteria włączenia	<p>Średnia dawka LEV (zakres): 2016 (750-3000) mg/dzień</p> <p>Dodatkowe leczenie: dozwolone kontynuowanie wcześniejszych leków przeciwpadaczkowych (AEDs), bez zmian co najmniej w trakcie 2 miesięcy fazy wyjściowej i w trakcie właściwego etapu leczenia LEV; zalecano unikanie stosowania benzodiazepin w trakcie badania (z wyjątkiem możliwości ich podania doustnie lub w czopkach w sytuacji długotrwałego poważnego [<i>major</i>] napadu padaczki lub stanu padaczkowego)</p> <p>Średnia liczba dodatkowych leków: 2,5 (zakres: 1-3), w tym: walproinian (82,1%), topiramant (46,4%), fenobarbital (25,0%), klobazam (20,8%), klonazepam (20,8%), styrypentol (16,6%), nitrazepam (4,1%), prymidon (4,1%)</p> <p>Dodatkowa faza wydłużona: 6-36 miesięcy</p> <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 3 lata diagnoza SMEI: <ul style="list-style-type: none"> wczesne wystąpienie drgawek gorączkowych lub niegorączkowych, w tym: napady kloniczno-toniczne, miokloniczne, nieświadomości, ogniskowe, napadowe uogólnione lub ogniskowe zmiany w EEG prawidłowy rozwój psychomotoryczny, ulegający pogorszeniu (opóźnienie umysłowe) od 2. roku życia ≥ 4 napady toniczno-kloniczne/miesiąc w trakcie co najmniej 8 tygodni przed badaniem wcześniejsza terapia ≥ 2 AEDs gotowość rodziców lub prawnych opiekunów do przestrzegania zasad terapii (compliance) i regularnego wypełniania dzienników ukończenie badania genetycznego w kierunku mutacji genu <i>SCN1A</i> 			
	Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> ostra (<i>acute</i>) choroba współwystępująca wcześniejsze leczenie lewetyracetamem 		
Charakterystyka populacji	N	Liczba pacjentów płci męskiej (%)	Średni wiek (SD) [lata]	Średnia liczba wcześniejszych AEDs (zakres)
SMEI	28	16 (57%)	9,4 (5,6) (zakres: 3- 23)	3,6 (3-7)
Przeływ chorych	włączono 28 chorych, spośród których 23 (82,1%) ukończyło badanie; 5 (17,8%) chorych wykluczono w trakcie zwiększania dawki LEV, z powodu: drażliwości (n = 2), wysypki (n = 1), pogorszenia napadów mioklonicznych (n = 1), trombocytopenii (n = 1); ocenę skuteczności klinicznej przedstawiono dla 28 chorych włączonych do badania, ocenę bezpieczeństwa dla 23 chorych kończących badanie			
Skuteczność kliniczna	<p>Napady toniczno-kloniczne (populacja ogółem: N = 28):</p> <ul style="list-style-type: none"> odpowiedź na leczenie: 18 (64,2%) > 50% zmniejszenie częstości napadów: 11 (39,3%) $\geq 75\%$ zmniejszenie częstości napadów: 4 (14,3%) brak odpowiedzi: 10 (35,7%) stan wolny od napadów padaczki: 3 (10,7%) mediana liczby napadów/mies.: przed vs po terapii LEV: 3 vs 1, p = 0,0001 <p>Napady miokloniczne (n = 15):</p> <ul style="list-style-type: none"> odpowiedź na leczenie: 9 (60%) > 50% zmniejszenie częstości napadów: 0 (0%) $\geq 75\%$ zmniejszenie częstości napadów: 7 (46,7%) brak odpowiedzi: 6 (40,0%) stan wolny od napadów padaczki: 2 (13,3%) mediana liczby napadów/mies.: przed vs po terapii LEV: 21 vs 3, p = 0,002 			

Striano 2007

<p>Bezpieczeństwo</p> <p>Uwagi</p>	<p>Napady ogniskowe (n = 10):</p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie: 6 (60%) • > 50% zmniejszenie częstości napadów: 1 (10,0%) • ≥ 75% zmniejszenie częstości napadów: 2 (20,0%) • brak odpowiedzi: 4 (40,0%) • stan wolny od napadów padaczki: 3 (30,0%) • mediana liczby napadów/mies.: przed vs po terapii LEV: 7,5 vs 3, p = 0,031 <p>Napady nieświadomości (n = 9):</p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie: 4 (44,4%) • > 50% zmniejszenie częstości napadów: 0 (0%) • ≥ 75% zmniejszenie częstości napadów: 3 (33,3%) • brak odpowiedzi: 5 (55,6%) • stan wolny od napadów padaczki: 1 (11,1%) • mediana liczby napadów/mies.: przed i po terapii LEV: bd. vs bd., p = 0,125 <p>Chorzy kończący badanie (N = 23)</p> <ul style="list-style-type: none"> • leczenie LEV charakteryzowało się dobrą tolerancją • łagodna przejściowa senność lub uspokojenie polekowe: 2 (8,7%) • na końcu okresu badania nie odnotowano istotnych statystycznie zaburzeń wartości parametrów laboratoryjnych • wyróżniono następujące kategorie oceny odpowiedzi na stosowane terapię: <ul style="list-style-type: none"> ○ brak napadów (<i>seizure free</i>) ○ zmniejszenie częstości występowania napadów o > 50% ○ zmniejszenie częstości występowania napadów o > 75% ○ zmniejszenie częstości występowania napadów o ≤ 50% (brak odpowiedzi) • ocena NICE – z całkowitej punktacji odjęto 1 punkt z powodu braku informacji o procesie ciągłości rekrutacji chorych
--	---

3.8.2.4. Dodatkowe badanie oceniające wszystkie trzy analizowane interwencje

Tabela 123. Charakterystyka (critical appraisal) badania Dressler 2015.

Dressler 2015			
Rodzaj badania	retrospektywne badanie bez grupy kontrolnej		Okres obserwacji
Skala NICE	5/8		Klasyfikacja AOTMiT
Liczba ośrodków	1 (Austria)		Sponsor
Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby	<ul style="list-style-type: none"> • cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa diety ketogennej w porównaniu do innych dostępnych opcji leczenia u pacjentów z zespołem Dravet • nie przeprowadzono formalnego oszacowania wielkości próby • w ocenie statystycznej wykorzystano test t, test χ^2 Pearsona oraz test dokładny Fishera; przedstawiono także statystyki opisowe • próg istotności statystycznej: $p < 0,05$ 		
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> • 28% pacjentów otrzymywało trójlekową terapię styrypentolem, walproinianem i klobazamem (STP+VPA+CLB), 63% pacjentów topiramatem (TPM) jako terapię dodaną, a 63% pacjentów lewetyracetam (LEV) jako terapię dodaną; w próbie nie podano szczegółowych informacji na temat wymienionych schematów leczenia oraz wcześniej otrzymywanych terapii <p>Dodatkowe leczenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nie sprecyzowano danych na temat terapii dodatkowych stosowanych w analizowanych okresach obserwacji przy poszczególnych interwencjach 		
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • chorzy z genetycznie potwierdzoną diagnozą zespołu Dravet • leczenie w ośrodku od 1999 r. 		
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • nie przedstawiono 		
Charakterystyka populacji	N	Liczba mężczyzn (%)	Średni wiek w momencie ostatniej oceny (SD, zakres) [lata]
SMEI [^]	32	19 (59%)	10,60 (6,28; 0,96-21,04)
Przebieg chorych	<p>Do badania włączono 32 pacjentów; w ciągu okresu obserwacji STP+VPA+CLB otrzymało 28% chorych, TPM jako terapię dodaną 63% pacjentów, a LEV jako terapię dodaną 63% chorych; nie podano informacji o utracie pacjentów z obserwacji (ang. <i>lost to follow up</i>)</p>		
Skuteczność kliniczna	<ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie w 3. miesiącu terapii [%]; średnia procentowa redukcja napadów (SD; zakres) [%]: <ul style="list-style-type: none"> ○ STP+VPA+CLB (N = 9): 88,88% (istotne statystycznie vs TPM oraz LEV); 73,45% (19,72%; 40-100%) ○ TPM (N = 20): 35%; 31,47% (26,68%; 0-80%) ○ LEV (N = 20): 30%; 25,25% (31,71%; 0-90%) • w badaniu stwierdzono istotnie większą redukcję częstości napadów wśród pacjentów leczonych STP+VPA+CLB w porównaniu do TPM i LEV (odpowiednio $p = 0,025$ i $p = 0,005$) • całkowite ustąpienie napadów padaczkowych odnotowano u 1 (11%) chorego leczonego STP+VPA+CLB – u chorych stosujących TPM i LEV nie odnotowano żadnego takiego przypadku 		

Dressler 2015

Bezpieczeństwo	<ul style="list-style-type: none"> • nie przedstawiono danych na temat bezpieczeństwa dla analizowanych w niniejszym raporcie interwencji • w raporcie przedstawiono jedynie wyniki dla skojarzenia styrypentolu z walproinianem i klobazamem oraz topiramatu i lewetyracetamu jako terapii dodanych • sposób oceny wyjściowej częstości napadów sprawiał, że ten sam pacjent mógł być uwzględniony w analizie kilku schematów terapii • wyróżniono następujące kategorie oceny efektywności: <ul style="list-style-type: none"> ○ odpowiedź na leczenie ($\geq 50\%$ redukcja częstości napadów 3 miesiące po rozpoczęciu terapii w porównaniu do wartości wyjściowych) ○ brak odpowiedzi ($< 50\%$ redukcja częstości napadów 3 miesiące po rozpoczęciu terapii w porównaniu do wartości wyjściowych) ○ pogorszenie ($\geq 50\%$ wzrost częstości lub ciężkości napadów, wystąpienie nowego rodzaju napadów lub stanu padaczkowego)
Uwagi	<ul style="list-style-type: none"> • ocena NICE – z całkowitej punktacji odjęto po 1 punkcie ze względu na liczbę ośrodków (badanie jednośrodkowe), retrospektywny charakter analizy, brak informacji o ciągłości procesu rekrutacji chorych

[^] dane dla całej populacji uwzględnionej w badaniu.

3.9. Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

3.10. Spis tabel

Tabela 1. Strategia wyszukiwania w bazie MEDLINE przez PubMed.	3
Tabela 2. Strategia wyszukiwania w bazie Embase przez Elsevier.	3
Tabela 3. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane.	3
Tabela 4. Kryteria włączania i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych – schemat PICO.	3
Tabela 5. Opis badań wtórnych włączonych do oceny efektywności klinicznej styrypentolu.	3
Tabela 6. Charakterystyka metodyki badania RCT włączonego do oceny efektywności styrypentolu...	3
Tabela 7. Wynik oceny jakości badania STICLO według skali Jadad.	3
Tabela 8. Przepływ chorych w badaniach STICLO.	3
Tabela 9. Kryteria selekcji chorych w badaniach włączonych do oceny efektywności styrypentolu.....	3
Tabela 10. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniu STICLO.	3
Tabela 11. Opis interwencji stosowanej w badaniach włączonych do oceny efektywności porównania styrypentolu z placebo.	3
Tabela 12. Liczba i odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie po dwóch miesiącach fazy z zaślepieniem; badania STICLO (Francja oraz Włochy).....	3
Tabela 13. Liczba i odsetek chorych ze zmniejszeniem liczby napadów w zakresie > 50% do < 100% wartości wyjściowej po dwóch miesiącach fazy z zaślepieniem; badania STICLO (Francja oraz Włochy).	3
Tabela 14. Liczba i odsetek chorych ze zmniejszeniem liczby napadów o < 50% wartości wyjściowej po dwóch miesiącach fazy z zaślepieniem; badania STICLO (Francja oraz Włochy).	3
Tabela 15. Liczba i odsetek chorych ze zwiększeniem liczby napadów o < 50% wartości wyjściowej po dwóch miesiącach fazy z zaślepieniem; badania STICLO (Francja oraz Włochy).	3
Tabela 16. Liczba i odsetek chorych ze zwiększeniem liczby napadów o > 50% wartości wyjściowej po dwóch miesiącach fazy z randomizacją; STP vs PBO, badania STICLO (Francja oraz Włochy).	3
Tabela 17. Liczba i odsetek chorych wolnych od napadów padaczki w trakcie dwóch miesięcy fazy z randomizacją; badania STICLO (Francja oraz Włochy).....	3
Tabela 18. Mediana liczby napadów padaczkowych po dwóch miesiącach fazy z zaślepieniem; badanie STICLO (Francja).....	3
Tabela 19. Średnia liczba napadów padaczkowych w trakcie poszczególnych etapów badań STICLO...	3
Tabela 20. Zmiana częstości występowania napadów padaczkowych; badania STICLO (Francja oraz Włochy).	3
Tabela 21. Wyniki oceny skuteczności w fazie bez zaślepienia; badanie STICLO (Francja).....	3
Tabela 22. Liczba i odsetek chorych ze zdarzeniami niepożądanymi ogółem; STP vs PBO, badania STICLO (Francja oraz Włochy).....	3
Tabela 23. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane; STP vs PBO, badania STICLO (Francja oraz Włochy).....	3

Tabela 24. Liczba i odsetek chorych, którzy zakończyli leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych; STP vs PBO, badania STICLO (Francja oraz Włochy).....	3
Tabela 25. Liczba i odsetek chorych z astenią; STP vs PBO, badania STICLO (Francja oraz Włochy).	3
Tabela 26. Liczba i odsetek chorych z sennością; STP vs PBO, badania STICLO (Francja oraz Włochy). .	3
Tabela 27. Liczba i odsetek chorych z ataksją; STP vs PBO, badania STICLO (Francja oraz Włochy).	3
Tabela 28. Liczba i odsetek chorych z hipotonią; STP vs PBO, badania STICLO (Francja oraz Włochy). .	3
Tabela 29. Liczba i odsetek chorych z drżeniem; STP vs PBO, badania STICLO (Francja oraz Włochy)...	3
Tabela 30. Liczba i odsetek chorych z hiperkinezą; STP vs PBO, badania STICLO (Francja oraz Włochy).	3
Tabela 31. Liczba i odsetek chorych z dyzartrią; STP vs PBO, badania STICLO (Francja oraz Włochy)....	3
Tabela 32. Liczba i odsetek chorych z zaburzeniami równowagi; STP vs PBO, badania STICLO (Francja oraz Włochy).....	3
Tabela 33. Liczba i odsetek chorych ze stanem padaczkowym; STP vs PBO, badania STICLO (Francja oraz Włochy).....	3
Tabela 34. Liczba i odsetek chorych z zaburzeniami ruchowymi; STP vs PBO, badania STICLO (Francja oraz Włochy).....	3
Tabela 35. Liczba i odsetek chorych z utratą apetytu; STP vs PBO, badania STICLO (Francja oraz Włochy).	3
Tabela 36. Liczba i odsetek chorych z utratą masy ciała; STP vs PBO, badania STICLO (Francja oraz Włochy).	3
Tabela 37. Liczba i odsetek chorych z nudnościami/wymiotami; STP vs PBO, badania STICLO (Francja oraz Włochy).....	3
Tabela 38. Liczba i odsetek chorych ze ślinotokiem; STP vs PBO, badania STICLO (Francja oraz Włochy).	3
Tabela 39. Liczba i odsetek chorych ze wzrostem masy ciała; STP vs PBO, badania STICLO (Francja oraz Włochy).	3
Tabela 40. Liczba i odsetek chorych z bólem brzucha; STP vs PBO, badania STICLO (Francja oraz Włochy).	3
Tabela 41. Liczba i odsetek chorych z biegunką; STP vs PBO, badania STICLO (Francja oraz Włochy). ...	3
Tabela 42. Liczba i odsetek chorych z neutropenią; STP vs PBO, badania STICLO (Francja oraz Włochy).	3
Tabela 43. Liczba i odsetek chorych z trombocytopenią; STP vs PBO, badania STICLO (Francja oraz Włochy).	3
Tabela 44. Liczba i odsetek chorych ze zwiększeniem aktywności AST; STP vs PBO, badania STICLO (Francja oraz Włochy).....	3
Tabela 45. Liczba i odsetek chorych z eozynofilią; STP vs PBO, badania STICLO (Francja oraz Włochy).	3

Tabela 46. Liczba i odsetek chorych, u których stwierdzono pobudzenie; STP vs PBO, badania STICLO (Francja oraz Włochy).....	3
Tabela 47. Liczba i odsetek chorych, u których stwierdzono agresywne zachowanie/drażliwość; STP vs PBO, badania STICLO (Francja oraz Włochy).....	3
Tabela 48. Liczba i odsetek chorych, u których stwierdzono bezsenność/koszmary, STP vs PBO, badania STICLO (Francja oraz Włochy).....	3
Tabela 49. Liczba i odsetek chorych, u których stwierdzono ociężałość umysłową; STP vs PBO, badania STICLO.....	3
Tabela 50. Liczba i odsetek chorych, u których stwierdzono zapalenie oskrzeli; STP vs PBO, badania STICLO (Francja oraz Włochy).....	3
Tabela 51. Liczba i odsetek chorych, u których stwierdzono alergiczny nieżyt nosa; STP vs PBO, badania STICLO (Francja oraz Włochy).....	3
Tabela 52. Liczba i odsetek chorych, u których stwierdzono zaczerwienienie twarzy; STP vs PBO, badania STICLO (Francja oraz Włochy).....	3
Tabela 53. Liczba i odsetek chorych, u których stwierdzono suchość skóry; STP vs PBO, badania STICLO (Francja oraz Włochy).....	3
Tabela 54. Liczba i odsetek chorych, u których stwierdzono pokrzywkę; STP vs PBO, badania STICLO (Francja oraz Włochy).....	3
Tabela 55. Liczba i odsetek chorych, u których stwierdzono dyzurę; STP vs PBO, badania STICLO (Francja oraz Włochy).....	3
Tabela 56. Liczba i odsetek chorych, u których stwierdzono nadpobudliwość; STP vs PBO, badania STICLO (Francja oraz Włochy).....	3
Tabela 57. Liczba i odsetek chorych z określonymi zdarzeniami niepożądanymi; STP vs PBO, badanie STICLO (Francja).....	3
Tabela 58. Wyniki oceny bezpieczeństwa w fazie bez zaślepienia; badanie STICLO (Francja).	3
Tabela 59. Charakterystyka metodyki badań bez randomizacji włączonych do oceny efektywności klinicznej styrypentolu.....	3
Tabela 60. Przepływ chorych w badaniach bez randomizacji włączonych do oceny efektywności styrypentolu.	3
Tabela 61. Kryteria włączenia oraz wykluczenia pacjentów w badaniach bez randomizacji włączonych do oceny efektywności styrypentolu.	3
Tabela 62. Wyjściowe charakterystyki kliniczne oraz demograficzne chorych w badaniach bez randomizacji włączonych do oceny efektywności styrypentolu.	3
Tabela 63. Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby w badaniach bez randomizacji włączonych do oceny efektywności klinicznej styrypentolu.	3
Tabela 64. Ocena odpowiedzi na leczenie w badaniach bez randomizacji włączonych do oceny efektywności styrypentolu.	3

Tabela 65. Zmiany częstość napadów padaczki w badaniach bez randomizacji włączonych do oceny efektywności styrypentolu.	3
Tabela 66. Zmiany częstość napadów padaczki w podgrupach chorych badania Thanh 2002.....	3
Tabela 67. Odsetek chorych wolnych od napadów padaczki w badaniach bez randomizacji włączonych do oceny efektywności styrypentolu.....	3
Tabela 68. Zmniejszenie czasu trwania napadów padaczki w badaniach bez randomizacji włączonych do oceny efektywności styrypentolu.	3
Tabela 69. Zmniejszenie czasu trwania napadów padaczki w podgrupach chorych badania Thanh 2002.....	3
Tabela 70. Odsetek chorych ze stanem padaczkowym w badaniach bez randomizacji włączonych do oceny efektywności styrypentolu.....	3
Tabela 71. Odsetek chorych ze stanem padaczkowym w podgrupach chorych badania Thanh 2002. ...	3
Tabela 72. Wyniki oceny skuteczności w badaniu Wirrell 2013.....	3
Tabela 73. Wyniki oceny bezpieczeństwa w badaniu Thanh 2002.	3
Tabela 74. Wyniki oceny bezpieczeństwa w badaniu STP-1 (Inoue 2014).....	3
Tabela 75. Wyniki oceny bezpieczeństwa w badaniu STP-1 (Inoue 2015).....	3
Tabela 76. Wyniki oceny bezpieczeństwa w badaniu Kouga 2015.	3
Tabela 77. Charakterystyka metodyki badań bez randomizacji włączonych do oceny efektywności topiramatu.....	3
Tabela 78. Przepływ chorych w badaniach bez randomizacji włączonych do oceny efektywności topiramatu.....	3
Tabela 79. Kryteria włączenia oraz wykluczenia pacjentów w badaniach bez randomizacji włączonych do oceny efektywności topiramatu.....	3
Tabela 80. Wyjściowe charakterystyki kliniczne oraz demograficzne w badaniach bez randomizacji włączonych do oceny efektywności topiramatu.	3
Tabela 81. Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby w badaniach bez randomizacji włączonych do oceny efektywności topiramatu.	3
Tabela 82. Definicje odpowiedzi na leczenie w badaniach Coppola 2002, Grosso 2005, Grosso 2005a, Kröll-Seger 2006 i Nieto-Barrera 2000.	3
Tabela 83. Ocena odpowiedzi na leczenie w badaniach Coppola 2002, Grosso 2005, Grosso 2005a, Kröll-Seger 2006 i Nieto-Barrera 2000.	3
Tabela 84. Odsetek chorych wolnych od napadów padaczki w badaniach Coppola 2002, Grosso 2005, Grosso 2005a, Kröll-Seger 2006 i Nieto-Barrera 2000.	3
Tabela 85. Liczba napadów padaczkowych w badaniach Coppola 2002 i Nieto-Barrera 2000.	3
Tabela 86. Wyniki oceny bezpieczeństwa w badaniach Coppola 2002, Kröll-Seger 2006 i Nieto-Barrera 2000.....	3

Tabela 87. Charakterystyka metodyki badań bez randomizacji włączonych do oceny efektywności klinicznej lewetyracetamu.....	3
Tabela 88. Przepływ chorych w badaniach bez randomizacji włączonych do oceny efektywności lewetyracetamu.....	3
Tabela 89. Kryteria włączenia oraz wykluczenia pacjentów w badaniach bez randomizacji włączonych do oceny efektywności lewetyracetamu.....	3
Tabela 90. Wyjściowe charakterystyki kliniczne oraz demograficzne chorych w badaniach bez randomizacji włączonych do oceny efektywności lewetyracetamu.	3
Tabela 91. Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby w badaniach bez randomizacji włączonych do oceny efektywności lewetyracetamu.	3
Tabela 92. Ocena odpowiedzi na leczenie w badaniach bez randomizacji włączonych do oceny efektywności lewetyracetamu.	3
Tabela 93. Liczba i odsetek chorych wolnych od napadów padaczki w badaniu Striano 2007 włączonym do oceny efektywności lewetyracetamu.....	3
Tabela 94. Zmiana częstość napadów padaczki w badaniu Striano 2007 włączonym do oceny efektywności lewetyracetamu.	3
Tabela 95. Charakterystyka metodyki badania Dressler 2015.	3
Tabela 96. Kryteria włączenia oraz wykluczenia pacjentów w badaniu Dressler 2015.	3
Tabela 97. Wyjściowe charakterystyki kliniczne oraz demograficzne chorych w badaniu Dressler 2015.	3
Tabela 98. Interwencje stosowane u chorych uwzględnionych w badaniu Dressler 2015.....	3
Tabela 99. Odpowiedź na leczenie w wybranych interwencjach badania Dressler 2015.....	3
Tabela 100. Zmiana częstości występowania napadów padaczkowych w wybranych interwencjach badania Dressler 2015.....	3
Tabela 101. Chorzy wolni od napadów padaczki w wybranych interwencjach badania Dressler 2015.	3
Tabela 102. Zdarzenia niepożądane odnotowane podczas leczenia styrypentolem (na podstawie ChPL Diacomit 2014).	3
Tabela 103. Podsumowanie wyników badań z randomizacją wg GRADE: styrypentol vs placebo.....	3
Tabela 104. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.	3
Tabela 105. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE.	3
Tabela 106. Strategia wyszukiwania w bazie MEDLINE przez PubMed.	3
Tabela 107. Strategia wyszukiwania w bazie Embase przez Elsevier.....	3
Tabela 108. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane.	3
Tabela 109. Charakterystyka (critical appraisal) badania STICLO (Chiron 2000).	3
Tabela 110. Charakterystyka (critical appraisal) badania Inoue 2009.....	3
Tabela 111. Charakterystyka (critical appraisal) badania Kouga 2015.	3

<i>Tabela 112. Charakterystyka (critical appraisal) badania STP-1 (Inoue 2014, Inoue 2015).</i>	3
<i>Tabela 113. Charakterystyka (critical appraisal) badania Thanh 2002.</i>	3
<i>Tabela 114. Charakterystyka (critical appraisal) badania Wirrell 2013.</i>	3
<i>Tabela 115. Charakterystyka (critical appraisal) badania Coppola 2002.</i>	3
<i>Tabela 116. Charakterystyka (critical appraisal) badania Grosso 2005.</i>	3
<i>Tabela 117. Charakterystyka (critical appraisal) badania Grosso 2005a.</i>	3
<i>Tabela 118. Charakterystyka (critical appraisal) badania Kröll-Seger 2006.</i>	3
<i>Tabela 119. Charakterystyka (critical appraisal) badania Nieto-Barrera 2000.</i>	3
<i>Tabela 120. Charakterystyka (critical appraisal) badania Chhun 2011.</i>	3
<i>Tabela 121. Charakterystyka (critical appraisal) badania Labate 2006.</i>	3
<i>Tabela 122. Charakterystyka (critical appraisal) badania Striano 2007.</i>	3
<i>Tabela 123. Charakterystyka (critical appraisal) badania Dressler 2015.</i>	3

3.11. Spis wykresów

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.....	3
Wykres 2. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie po 2 miesiącach fazy z zaślepieniem; STP vs PBO, badania STICLO (Francja oraz Włochy).	3
Wykres 3. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania zmniejszenia liczby napadów w zakresie > 50% do < 100% po dwóch miesiącach fazy z zaślepieniem; STP vs PBO, badania STICLO (Francja oraz Włochy).	3
Wykres 4. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania zmniejszenia liczby napadów o < 50% wartości wyjściowej po dwóch miesiącach fazy z zaślepieniem; STP vs PBO, badania STICLO (Francja oraz Włochy).....	3
Wykres 5. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zwiększenia liczby napadów padaczki o > 50% wartości wyjściowej po dwóch miesiącach fazy z zaślepieniem; STP vs PBO, badania STICLO (Francja oraz Włochy).	3
Wykres 6. Metaanaliza prawdopodobieństwa ustąpienia napadów padaczki w trakcie dwóch miesięcy fazy z zaślepieniem; STP vs PBO, badania STICLO (Francja oraz Włochy).	3
Wykres 7. Metaanaliza średniej liczby napadów padaczki w trakcie okresu wyjściowego (30 dni); STP vs PBO, badania STICLO (Francja oraz Włochy).....	3
Wykres 8. Metaanaliza średniej liczby napadów padaczki w trakcie pierwszego miesiąca fazy z zaślepieniem; STP vs PBO, badanie STICLO (Francja oraz Włochy).	3
Wykres 9. Metaanaliza średniej liczby napadów padaczki w trakcie drugiego miesiąca fazy z zaślepieniem; STP vs PBO, badanie STICLO (Francja oraz Włochy).	3
Wykres 10. Metaanaliza różnicy zmiany procentowej częstości napadów padaczki po pierwszym miesiącu fazy z zaślepieniem; STP vs PBO, badania STICLO (Francja oraz Włochy).	3
Wykres 11. Metaanaliza różnicy średnich procentowych zmian częstości napadów padaczki w drugim miesiącu fazy z zaślepieniem; STP vs PBO, badania STICLO (Francja oraz Włochy).	3
Wykres 12. Metaanaliza ryzyka wystąpienia jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego, STP vs PBO, badania STICLO (Francja oraz Włochy).	3
Wykres 13. Metaanaliza ryzyka zakończenia leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, STP vs PBO, badania STICLO (Francja oraz Włochy).	3
Wykres 14. Metaanaliza ryzyka wystąpienia senności, STP vs PBO, badania STICLO (Francja oraz Włochy).	3
Wykres 15. Metaanaliza ryzyka wystąpienia ataksji, STP vs PBO, badania STICLO (Francja oraz Włochy).	3
Wykres 16. Metaanaliza ryzyka wystąpienia hipotonii, STP vs PBO, badania STICLO (Francja oraz Włochy).	3
Wykres 17. Metaanaliza ryzyka wystąpienia drżenia, STP vs PBO, badania STICLO (Francja oraz Włochy).	3

Wykres 18. Metaanaliza ryzyka wystąpienia utraty apetytu, STP vs PBO, badania STICLO (Francja oraz Włochy).	3
Wykres 19. Metaanaliza ryzyka wystąpienia utraty masy ciała, STP vs PBO, badania STICLO (Francja oraz Włochy).....	3
Wykres 20. Metaanaliza ryzyka wystąpienia nudności/wymiotów, STP vs PBO, badania STICLO (Francja oraz Włochy).....	3
Wykres 21. Metaanaliza ryzyka wystąpienia bólu brzucha, STP vs PBO, badania STICLO (Francja oraz Włochy).	3
Wykres 22. Metaanaliza ryzyka wystąpienia pobudzenia, STP vs PBO, badania STICLO (Francja oraz Włochy).	3
Wykres 23. Metaanaliza ryzyka wystąpienia agresywnego zachowania/drażliwości, STP vs PBO, badania STICLO (Francja oraz Włochy).....	3
Wykres 24. Metaanaliza różnicy ryzyka uzyskania odpowiedzi na leczenie po 2 miesiącach fazy z zaślepieniem; STP vs PBO, badania STICLO (Francja oraz Włochy).	3
Wykres 25. Metaanaliza różnicy ryzyka uzyskania zmniejszenia liczby napadów w zakresie > 50% do < 100% po dwóch miesiącach fazy z zaślepieniem; STP vs PBO, badania STICLO (Francja oraz Włochy)..	3
Wykres 26. Metaanaliza różnicy ryzyka uzyskania zmniejszenia liczby napadów o < 50% wartości wyjściowej po dwóch miesiącach fazy z zaślepieniem; STP vs PBO, badania STICLO (Francja oraz Włochy).	3
Wykres 27. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia zwiększenia liczby napadów padaczki o > 50% wartości wyjściowej po dwóch miesiącach fazy z zaślepieniem; STP vs PBO, badania STICLO (Francja oraz Włochy).....	3
Wykres 28. Metaanaliza różnicy ryzyka ustąpienia napadów padaczki w trakcie dwóch miesięcy fazy z zaślepieniem; STP vs PBO, badania STICLO (Francja oraz Włochy).	3
Wykres 29. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego, STP vs PBO, badania STICLO (Francja oraz Włochy).	3
Wykres 30. Metaanaliza różnicy ryzyka zakończenia leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, STP vs PBO, badania STICLO (Francja oraz Włochy).....	3
Wykres 31. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia senności, STP vs PBO, badania STICLO (Francja oraz Włochy).....	3
Wykres 32. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia ataksji, STP vs PBO, badania STICLO (Francja oraz Włochy).	3
Wykres 33. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia hipotonii, STP vs PBO, badania STICLO (Francja oraz Włochy).....	3
Wykres 34. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia drżenia, STP vs PBO, badania STICLO (Francja oraz Włochy).	3
Wykres 35. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia utraty apetytu, STP vs PBO, badania STICLO (Francja oraz Włochy).....	3

Wykres 36. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia utraty masy ciała, STP vs PBO, badania STICLO (Francja oraz Włochy).....	3
Wykres 37. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia nudności/wymiotów, STP vs PBO, badania STICLO (Francja oraz Włochy).....	3
Wykres 38. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia bólu brzucha, STP vs PBO, badania STICLO (Francja oraz Włochy).....	3
Wykres 39. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia pobudzenia, STP vs PBO, badania STICLO (Francja oraz Włochy).....	3
Wykres 40. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia agresywnego zachowania/drażliwości, STP vs PBO, badania STICLO (Francja oraz Włochy).....	3