



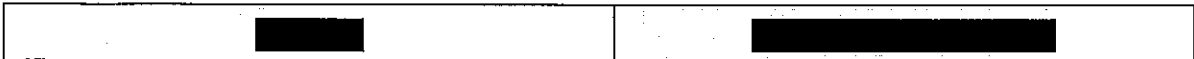
**LEVETIRACETAM TEVA®
(LEWETYRACETAM) W MONOTERAPII
W LECZENIU NAPADÓW CZĘŚCIOWYCH
LUB CZĘŚCIOWYCH WTÓRNIC
UOGÓLNIONYCH U CHORYCH W WIEKU
OD 16 LAT Z NOWORÓZPOZNANĄ
PADACZKĄ**

ANALIZA KLINICZNA

Wersja 1.2



Warszawa, 9 sierpnia 2012 r.





Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką – analiza kliniczna

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesu.



Spis treści

1. Cel analizy	17
2. Metodyka	17
2.1. Źródła danych	17
2.2. I etap przeglądu systematycznego.....	18
2.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań	18
2.2.2. Strategia wyszukiwania	20
2.2.3. Odnalezione badania	21
2.3. II etap przeglądu systematycznego.....	24
2.3.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań	24
2.3.2. Strategia wyszukiwania	26
2.3.3. Odnalezione badania	26
2.4. III etap przeglądu systematycznego.....	28
2.4.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań	29
2.4.2. Strategia wyszukiwania	30
2.4.3. Odnalezione badania	31
2.5. Bazy dodatkowe.....	32
2.5.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań	33
2.5.2. Strategia wyszukiwania	34
2.5.3. Odnalezione doniesienia	35



2.6. Selekcja odnalezionych badań.....	38
2.7. Ocena jakości badań.....	38
2.8. Analiza statystyczna.....	38
3. Badania włączone na podstawie przeglądu systematycznego	41
3.1. Metodyka włączonych badań	42
3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia chorych.....	51
3.3. Charakterystyka chorych włączonych do badań	53
3.4. Stosowane interwencje	59
3.5. Punkty końcowe	61
3.6. Ocena homogeniczności	68
3.6.1. Badania <i>Brodie 2007</i> i <i>KOMET 2008</i>	68
3.6.2. Badania <i>Brodie 2007</i> i <i>Czapiński 1996</i>	74
4. Ocena skuteczności lewetyracetamu względem karbamazepiny o przedłużonym uwalnianiu	78
4.1. Brak napadów padaczkowych.....	79
4.2. Czas do pierwszego napadu padaczkowego	82
4.3. Nasilenie napadów padaczkowych.....	83
4.4. Parametry snu i stanów emocjonalnych	83
5. Ocena skuteczności lewetyracetamu względem karbamazepiny	90
5.1. Brak napadów padaczkowych.....	91



5.2. Jakość życia (Wskaźnik Dobrego Samopoczucia)	91
5.3. Ogólna ocena zdrowia.....	92
5.4. Zdolności poznawcze	92
6. Ocena skuteczności lewetyracetamu względem walproinianu sodu o przedłużonym uwalnianiu	96
6.1. Czas do pierwszego napadu padaczkowego	97
7. Ocena skuteczności lewetyracetamu względem preparatu o przedłużonym uwalnianiu zawierającego walproinian sodu i kwas walproinowy	97
7.1. Brak napadów padaczkowych.....	98
8. Podsumowanie oceny skuteczności	99
9. Ocena bezpieczeństwa lewetyracetamu względem karbamazepiny o przedłużonym uwalnianiu	124
9.1. Działania niepożądane ogółem	125
9.2. Zdarzenia niepożądane.....	126
9.2.1. Zdarzenia niepożądane ogółem	126
9.2.2. Zakażenie i zarażenia pasożytnicze.....	126
9.2.3. Zaburzenia metabolizmu i odżywiania.....	127
9.2.4. Zaburzenia psychiczne.....	128
9.2.5. Zaburzenia układu nerwowego.....	129
9.2.6. Zaburzenia ucha i błędnika.....	131
9.2.7. Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia.....	132



9.2.8.	Zaburzenia żołądka i jelit.....	133
9.2.9.	Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	135
9.2.10.	Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	137
9.2.11.	Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania.....	138
9.3.	Zakończenie udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych	139
9.4.	Zgony	142
10.	Ocena bezpieczeństwa lewetyracetamu względem walproinianu sodu o przedłużonym uwalnianiu	143
10.1.	Działania niepożądane ogółem	144
10.2.	Zdarzenia niepożądane.....	144
10.2.1.	Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	144
10.2.2.	Zaburzenia psychiczne	145
10.2.3.	Zaburzenia układu nerwowego	145
10.2.4.	Zaburzenia ucha i błędnika	146
10.2.5.	Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia.....	147
10.2.6.	Zaburzenia żołądka i jelit.....	147
10.2.7.	Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej.....	148
10.2.8.	Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania.....	149
10.3.	Zakończenie udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych	149
10.4.	Zgony	150



11. Podsumowanie oceny bezpieczeństwa.....	151
12. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie doniesień urzędów zajmujących się monitorowaniem bezpieczeństwa.....	169
13. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa lewetyracetamu na podstawie dokumentu PSUR	171
14. Ograniczenia	211
15. Podsumowanie i wnioski końcowe.....	212
16. Dyskusja.....	217
17. Załączniki	221
17.1. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne	221
17.2. Strategia wyszukiwania w bazach głównych	223
17.2.1. I etap przeglądu systematycznego.....	223
17.2.2. II etap przeglądu systematycznego.....	224
17.2.3. III etap przeglądu systematycznego.....	226
17.3. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych	231
17.4. Charakterystyka badań włączonych do analizy	233
17.5. Skale oceny jakości badań.....	245
17.6. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów	250
17.6.1. I etap przeglądu systematycznego.....	250
17.6.2. II etap przeglądu systematycznego.....	254
18. Spis tabel	257



Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką – analiza kliniczna

19. Spis rysunków	266
20. Bibliografia.....	268



Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką – analiza kliniczna

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych w Polsce
BDI-2	ang. <i>Beck's depression inventory-2</i> – skala depresji Becka
BMI	ang. <i>body mass index</i> – wskaźnik masy ciała
CBZ	ang. <i>carbamazepine</i> – karbamazepina
CBZ-CR	ang. <i>carbamazepine-controlled-release</i> – karbamazepina o przedłużonym uwalnianiu
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> – baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach Cochrane Library
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
CRD	ang. <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> – Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia
EEG	elektroencefalografia
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
GCP	ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna
GRADE	ang. <i>The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> – system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń
HAS	ang. <i>Hospital Anxiety Scale</i> – Szpitalna Skala Lęku
HR	ang. <i>hazard ratio</i> – hazard względny
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
ITT	ang. <i>intention-to-treat</i> – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
KESS	ang. <i>Korean version of the Epworth Sleepiness Scale</i> – Skala Senności Epworth – wersja koreańska
LEV	ang. <i>levetiracetam</i> – lewetyracetam
MD	ang. <i>mean difference</i> – różnica średnich
MedDRA	ang. <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> – słownik ujednoczonej terminologii medycznej
MeSH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> – system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce
mg	miligramy
µmol	mikromol
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
N1	faza snu N1 (faza snu płytkiego)



Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką – analiza kliniczna

Skrót	Rozwinięcie
N2	faza snu N2 (faza snu przejściowego)
N3	faza snu N1 (faza snu głębokiego)
NHS3	ang. <i>National Hospital Seizure Severity Scale</i> – Narodowa Szpitalna Skala Nasilenia Napadów Padaczkowych
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> – Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej zajmujący się oceną technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NNH	ang. <i>number needed-to-harm</i> – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
NNT	ang. <i>number needed-to-treat</i> – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NOS	ang. <i>The Newcastle-Ottawa Scale</i> – skala do oceny badań kohortowych i kliniczno-kontrolnych
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
Peto OR	ang. <i>Peto odds ratio</i> - iloraz szans obliczony metodą Peto
p.o.	łac. <i>per os</i> – doustnie
PP	ang. <i>per protocol</i> – populacja zgodna z protokołem badania
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
PSQI	ang. <i>Pittsburgh Sleep Quality Index</i> – Kwestionariusz Jakości Snu Pittsburgh
PSUR	ang. <i>Periodic Safety Update Report</i> – okresowy raport o bezpieczeństwie
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka
REM	ang. <i>rapid eye movement</i> – określenie fazy snu, w której występują szybkie ruchy gałek ocznych
RR	ang. <i>relative risk</i> – ryzyko względne
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VLMT	ang. <i>Verbal Learning Memory Test</i> – test zapamiętywania ze słuchu
VP	ang. <i>valproate sodium</i> – walproinian sodu
(VP+VPA)-ER	ang. (<i>valproate sodium + valproic acid</i>) – <i>extended release</i> – preparat o przedłużonym uwalnianiu zawierający walproinian sodu i kwas walproinowy
VP-ER	ang. <i>valproate sodium</i> – <i>extended release</i> – walproinian sodu o przedłużonym uwalnianiu



Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką – analiza kliniczna

Skrót	Rozwinięcie
WASO	ang. <i>Wake time After Sleep Onset</i> – czas czuwania wtraconego
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia



Streszczenie

CEL

Celem raportu jest porównawcza analiza skuteczności i bezpieczeństwa lewetyracetamu [REDACTED], stosowanych jako monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką.

METODYKA

Przegląd systematyczny został wykonany zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem 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* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0. Przeprowadzono wyszukiwanie badań pierwotnych i wtórnych w trzech głównych bazach medycznych: Medline, Embase oraz Cochrane Library, a także dodatkowych bazach, zalecanych przez AOTM. Selekcję badań przeprowadzono na podstawie zdefiniowanych kryteriów. Do analizy klinicznej zostały włączane badania spełniające kryteria włączenia zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study design* – populacja, interwencja, komparatory, punkty końcowe, metodyka).



WYNIKI

Do analizy klinicznej włączono:

- badania randomizowane, porównujące lewetyracetam (LEV) z karbamazepiną o przedłużonym uwalnianiu (CBZ-CR):
 - badanie *Brodie 2007* – oceniające wpływ leczenia na częstość napadów padaczkowych oraz bezpieczeństwo stosowania leków;
 - badanie *Cho 2011* – oceniające wpływ leczenia na parametry snu;
- badanie nierandomizowane, porównujące lewetyracetam (LEV) z karbamazepiną (CBZ):
 - badanie *Helmstaedter 2010* – oceniające wpływ leczenia na zdolności poznawcze.

W celu wykonania porównania pośredniego (z badaniem *Brodie 2007*) poprzez wspólną referencję, jaką jest CBZ-CR, włączono także badanie *Czapiński 1996*, oceniającego jej skuteczność (wpływ leczenia na częstość występowania napadów padaczkowych) i bezpieczeństwo w porównaniu do preparatu o przedłużonym uwalnianiu zawierającego walproinian sodu i kwas walproinowy ((VP+VPA)-ER).

Ponadto włączono abstrakt badania eksperymentalnego, randomizowanego *KOMET 2008* (brak publikacji pełnotekstowej), oceniającego skuteczność (wpływ leczenia na czas do przerwania udziału w badaniu i do wystąpienia napadu padaczkowego) i bezpieczeństwo lewetyracetamu w porównaniu z karbamazepiną o przedłużonym uwalnianiu (CBZ-CR) oraz z walproinianem sodu o przedłużonym uwalnianiu (VP-ER).

Dodatkowo uwzględniono 19 doniesień urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych: EMA (ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Medyczna), FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków), WHO (ang. *World Health Organization* – Światowa Organizacja Zdrowia) w tym *The Uppsala Monitoring Centre* oraz Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL).



Korzystny i niezmienny w ciągu ostatnich kilku lat profil bezpieczeństwa potwierdza także okresowy raport o bezpieczeństwie (PSUR, ang. *Periodic Safety Update Report*), podsumowujący działania niepożądane, które odnotowano u chorych po dopuszczeniu leku do obrotu.

Skuteczność kliniczna

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Bezpieczeństwo



[REDACTED]

WNIOSKI

Na podstawie wyników badań włączonych do analizy stwierdzono, że lewetyracetam jest lekiem co najmniej tak skutecznym i bezpiecznym jak karbamazepina o standardowym uwalnianiu, karbamazepina o przedłużonym uwalnianiu, walproinian sodu o przedłużonym uwalnianiu oraz preparat o przedłużonym uwalnianiu zawierający walproinian sodu i kwas walproinowy, a nawet wykazującym przewagę nad tymi lekami, zwłaszcza w aspekcie funkcji poznawczych chorego oraz profilu bezpieczeństwa. Na uwagę zasługuje także fakt, że dla karbamazepiny i walproinianu sodu oraz kwasu walproinowego istnieją ostrzeżenia dotyczące działania teratogennego czy też wpływu na późniejszy rozwój dziecka a także powodowania ciężkich działań niepożądanych w wybranych grupach chorych, podczas gdy lewetyracetam nie ma takich ograniczeń związanych z bezpieczeństwem stosowania. Lewetyracetam ma także przewagę ze względu na brak interakcji z innymi lekami, co może mieć duże znaczenie w terapii osób starszych, które w większości są leczone także z powodu innych chorób. Biorąc pod uwagę, że leczenie napadów padaczkowych ma charakter zindywidualizowany (lekarz dobierając terapię dla każdego chorego bierze pod uwagę szereg czynników,



Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką – analiza kliniczna

takich jak wiek, płeć, inne schorzenia) lewetyracetam może stanowić kolejną opcję terapeutyczną do wyboru, która będzie najbardziej właściwa dla chorych niemogących przyjmować karbamazepiny bądź kwasu walproinowego lub walproinianu sodu.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest rozszerzenie wskazania do finansowania ze środków publicznych (w ramach *Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych*) lewetyracetamu u nowozdiagnozowanych chorych z napadami padaczkowymi częściowymi lub wtórnie uogólnionymi.



1. Cel analizy

Celem raportu jest porównawcza analiza skuteczności i bezpieczeństwa lewetyracetamu [redacted] [redacted] stosowanych jako monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką.

2. Metodyka

Podstawą przeprowadzenia analizy klinicznej jest przegląd systematyczny. Przegląd został wykonany zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej [1], *Rozporządzeniem 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* [18] oraz zasadami przedstawionymi w „Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions”, wersja 5.1.0. [12]. Problem zdrowotny został opisany w oddzielnym dokumencie stanowiącym *Analizę problemu decyzyjnego* [9], w którym określono aktualną praktykę kliniczną leczenia napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych, wybrano potencjalne komparatory oraz scharakteryzowano populację docelową.

2.1. Źródła danych

Zgodnie z Wytycznymi AOTM w celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych, przeszukiwano następujące bazy informacji medycznej:

- Medline (z wykorzystaniem wyszukiwarki Ovid),
- Embase (z wykorzystaniem wyszukiwarki Ovid),



- Cochrane Library (w tym The Cochrane Central Register of Controlled Trials – CENTRAL).

Dodatkowo przeszukano bazę *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) oraz rejestry badań klinicznych: *National Institutes of Health* i *Current Controlled Trials Register*.

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa porównywanych technologii medycznych przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych: EMA (ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Medyczna), FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków), WHO (ang. *World Health Organization* – Światowa Organizacja Zdrowia) w tym *The Uppsala Monitoring Centre* oraz Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL).

Ponadto przeszukano odniesienia bibliograficzne, zawarte w publikacjach włączonych po selekcji abstraktów.

2.2. I etap przeglądu systematycznego

W I etapie przeglądu zmierzano do odszukania wszystkich badań porównujących bezpośrednio lewetyracetam z karbamazepiną, kwasem walproinowym, walproinianem sodu lub preparatem zawierającym walproinian sodu i kwas walproinowy oraz, w przypadku ich braku dla któregośkolwiek komparatora, badań mogących posłużyć do porównań pośrednich poprzez jakąkolwiek wspólną referencję.

2.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej zostały włączane badania spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study design* – populacja, interwencja, komparatory, punkty końcowe, metodyka), które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.



Kryteria włączenia badań:

- **populacja:** chorzy w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką z napadami częściowymi lub częściowymi wtórnie uogólnionymi;
- **interwencja:** lewetyracetam, p.o. (łac. *per os* – doustnie), w monoterapii, dawka dowolna (zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego [6] dawka ustalana jest indywidualnie);
- **komparatory:** karbamazepina, p.o. (o standardowym bądź przedłużonym uwalnianiu), kwas walproinowy, p.o. (o standardowym uwalnianiu), walproinian sodu, p.o. (o standardowym bądź przedłużonym uwalnianiu) oraz preparat zawierający walproinian sodu i kwas walproinowy p.o. (o przedłużonym uwalnianiu) (wszystkie leki stosowane w monoterapii, dawka dowolna – zgodnie z Charakterystykami Produktów Leczniczych [2, 3, 4, 5, 7, 8] dawka ustalana jest indywidualnie) bądź, w przypadku konieczności wykonania porównań pośrednich, jakakolwiek interwencja;
- **punkty końcowe:** wszystkie istotne klinicznie punkty końcowe, m.in. jakość życia, odsetek chorych bez napadów padaczkowych, oraz profil bezpieczeństwa;
- **metodyka:** badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa), badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności rzeczywistej i ocena bezpieczeństwa), badania wtórne takie jak: przeglądy systematyczne i metaanalizy; w przypadku braku badań „head-to-head” włączane będą badania umożliwiające wykonanie porównań pośrednich (badania randomizowane, zgodnie z wytycznymi AOTM), publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim.

Kryteria wykluczenia badań:

- **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. chorzy w wieku poniżej 16 lat, chorzy z napadami pierwotnie uogólnionymi, chorzy wcześniej leczeni z powodu padaczki;



- **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;
- **komparatory:** niezgodne z założonymi w *Analizie problemu decyzyjnego* [9], w przypadku konieczności wykonania porównań pośrednich – brak kryterium wykluczenia dotyczącego komparatora;
- **punkty końcowe:** nieistotne w analizie, np. farmakokinetyka, farmakodynamika itp.;
- **metodyka:** przeglądy niesystematyczne, badania jednoramienne, opisy przypadków tzw. *case-series*, opracowania poglądowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski.

2.2.2. Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania, zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (zastosowano jedynie słowa dotyczące padaczki, bez precyzowania rodzaju napadów, w celu zachowania wysokiej czułości) oraz interwencji badanej (lewetyracetam). W bazach Medline i Embase wykorzystano również zapytania odnoszące się do metodyki badań. W bazie Cochrane Library nie wprowadzono takiego ograniczenia, gdyż baza ta zawiera publikacje już ograniczone pod względem metodyki. Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do komparatorów, gdyż celem było odnalezienie także badań do potencjalnych porównań pośrednich. Ponadto, w strategii nie uwzględniono zapytań związanych z punktami końcowymi, co umożliwiło wysoką czułość wyszukiwania, a tym samym obejmowało wszystkie punkty końcowe, dotyczące oceny zarówno skuteczności, jak i bezpieczeństwa terapii. W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings* (MeSH) i *EmTree – Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

Strategia wyszukiwania została utworzona w taki sposób, aby odnaleźć oprócz badań eksperymentalnych badania obserwacyjne na podstawie, których zostanie



oceniona skuteczność praktyczna i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 17.2.1.

2.2.3. Odnalezione badania

W wyniku I etapu przeglądu systematycznego głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, Cochrane Library) odnaleziono 1931 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 7 publikacji.

Włączono następujące badania eksperymentalne:

- badania randomizowane, porównujące lewetyracetam (LEV, ang. *levetiracetam*) z karbamazepiną o przedłużonym uwalnianiu (CBZ-CR, ang. *carbamazepine – controlled-release*):
 - badanie *Brodie 2007* [21] – oceniające wpływ leczenia na częstość napadów padaczkowych oraz bezpieczeństwo stosowania leków;
 - badanie *Cho 2011* [22] – oceniające wpływ leczenia na parametry snu i stanów emocjonalnych;
- badanie nierandomizowane, porównujące lewetyracetam (LEV) z karbamazepiną (CBZ, ang. *carbamazepine*):
 - badanie *Helmstaedter 2010* [25] – oceniające wpływ leczenia na jakość życia, ogólną ocenę zdrowia i zdolności poznawcze;
- badanie randomizowane, porównujące lewetyracetam (LEV) z fenobarbitem i lamotryginą u osób z chorobą Alzheimera i napadami padaczkowymi:



- o badanie *Cumbo 2010* [65] – oceniające wpływ leczenia na częstość napadów padaczkowych oraz parametry neuropsychologiczne.

Ponadto dodatkowo włączono abstrakt badania eksperymentalnego, randomizowanego *KOMET 2008* [26, 27] (brak publikacji pełnotekstowej), oceniającego skuteczność (wpływ leczenia na czas do przerwania udziału w badaniu i do wystąpienia napadu padaczkowego) i bezpieczeństwo lewetyracetamu w porównaniu z karbamazepiną o przedłużonym uwalnianiu (CBZ-CR) oraz z walproinianem sodu o przedłużonym uwalnianiu (VP-ER). Na stronie firmy UCB, sponsora tego badania, odnaleziono także dokument, w którym przedstawiono dodatkowe w stosunku do abstraktów dane, dlatego wykorzystano ten dokument w niniejszej analizie [23].

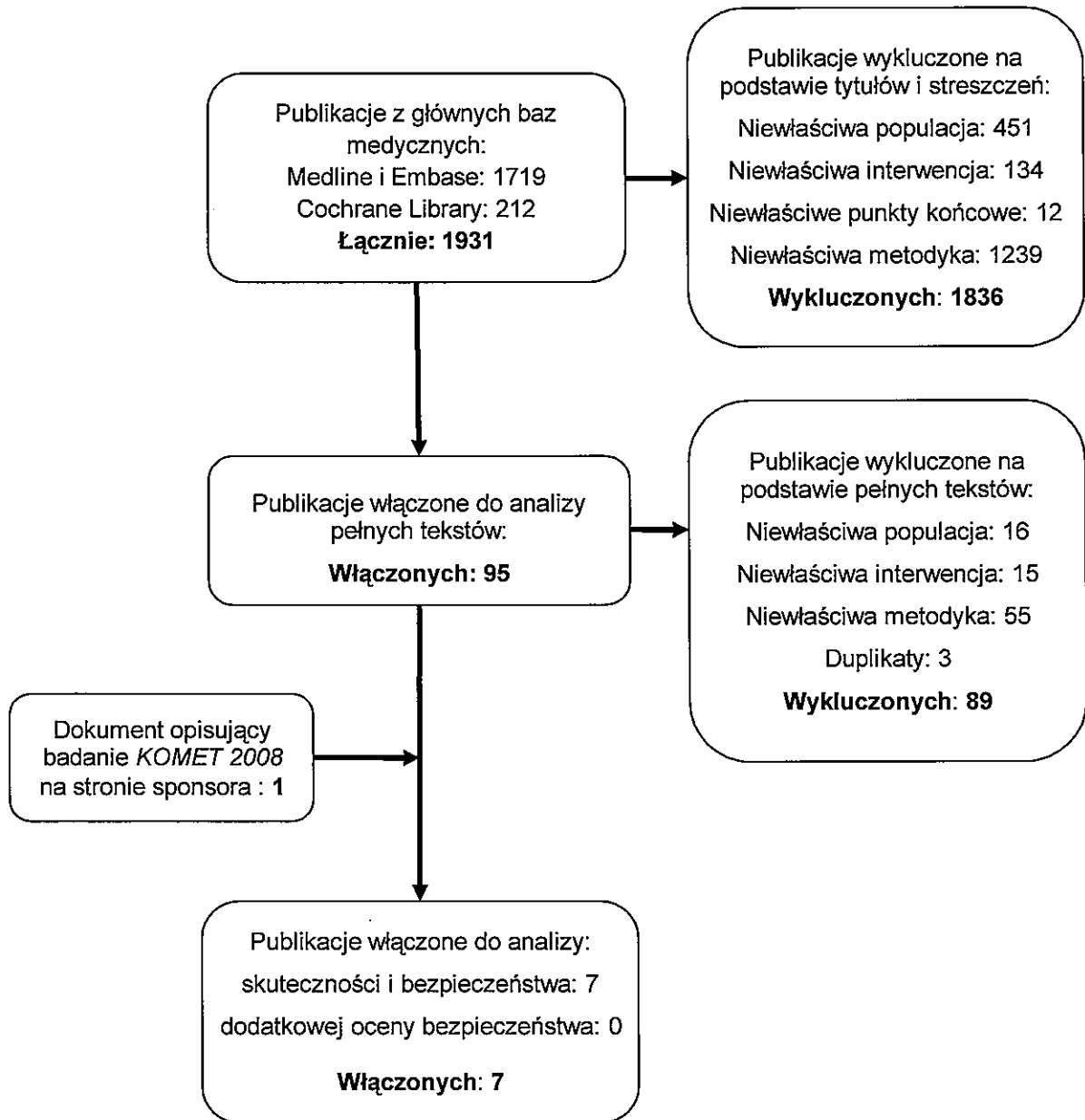
Nie odnaleziono dodatkowych danych dotyczących efektywności praktycznej analizowanej interwencji.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (Rysunek 1). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 17.6.1.



Rysunek 1.

Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego



Źródło: opracowanie własne na podstawie wzoru diagramu PRISMA [16]



2.3. II etap przeglądu systematycznego

W I etapie przeglądu systematycznego odnaleziono badanie randomizowane, porównujące bezpośrednio lewetyracetam z karbamazepiną o przedłużonym uwalnianiu (badanie *Brodie 2007*) oraz abstrakt badania randomizowanego, porównującego bezpośrednio lewetyracetam z karbamazepiną o przedłużonym uwalnianiu i walproinianem sodu o przedłużonym uwalnianiu (badanie *KOMET 2008*). Celem II etapu przeglądu systematycznego było zatem odnalezienie badań randomizowanych, umożliwiających przeprowadzenie porównań pośrednich analizowanej technologii z karbamazepiną w postaci tabletek o standardowym uwalnianiu, z kwasem walproinowym i walproinianem sodu w postaci tabletek o standardowym uwalnianiu oraz preparatem o przedłużonym uwalnianiu zawierającym walproinian sodu i kwas walproinowy, w populacji chorych na noworozpoznaną padaczkę z napadami częściowymi lub częściowymi wtórnie uogólnionymi. Zgodnie z wytycznymi AOTM, do wykonania porównań pośrednich rozpatrywano jedynie badania randomizowane.

2.3.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej zostały włączane badania spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparatory, punkty końcowe, metodyka), które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia badań:

- **populacja:** chorzy w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką z napadami częściowymi lub częściowymi wtórnie uogólnionymi;
- **interwencje:** karbamazepina, p.o. (o przedłużonym uwalnianiu), walproinian sodu, p.o. (o przedłużonym uwalnianiu), (oba leki w monoterapii, dawka dowolna – zgodnie z Charakterystykami Produktów Leczniczych [2, 7] dawka ustalana jest indywidualnie);



- **komparatory:** karbamazepina, p.o. (o standardowym uwalnianiu), kwas walproinowy (o standardowym uwalnianiu), walproinian sodu, p.o. (o standardowym uwalnianiu); preparat zawierający walproinian sodu i kwas walproinowy, p.o. (o przedłużonym uwalnianiu) (wszystkie leki stosowane w monoterapii, dawka dowolna – zgodnie z Charakterystykami Produktów Leczniczych [3, 4, 5, 8] dawka ustalana jest indywidualnie);
- **punkty końcowe:** wszystkie istotne klinicznie punkty końcowe, m.in. jakość życia, odsetek chorych bez napadów padaczkowych, oraz profil bezpieczeństwa – zbieżne z punktami końcowymi badań *Brodie 2007* i *KOMET 2008*;
- **metodyka:** badania eksperymentalne randomizowane (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa), badania wtórne takie jak: przeglądy systematyczne i metaanalizy; publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim.

Kryteria wykluczenia badań:

- **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. chorzy w wieku poniżej 16 lat, chorzy z napadami pierwotnie uogólnionymi, chorzy wcześniej leczeni z powodu padaczki;
- **interwencje:** inne niż wyżej wymieniona;
- **komparatory:** inne niż wyżej wymienione;
- **punkty końcowe:** nieistotne w analizie, np. farmakokinetyka, farmakodynamika itp.;
- **metodyka:** badania obserwacyjne, przeglądy niesystematyczne, badania jednoramienne, opisy przypadków tzw. *case-series*, opracowania pogładowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski.



2.3.2. Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania, zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (zastosowano jedynie słowa dotyczące padaczki, bez precyzowania rodzaju napadów, w celu zachowania wysokiej czułości) oraz interwencji stanowiących wspólną referencję (karbamazepina o przedłużonym uwalnianiu oraz walproinian sodu o przedłużonym uwalnianiu). Wykorzystano również zapytania odnoszące się do metodyki badań (badania randomizowane). Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do komparatorów, gdyż celem było odnalezienie także badań porównujących dwie postacie karbamazepiny bądź walproinian sodu (tabletki o przedłużonym i standardowym uwalnianiu). Ponadto, w strategii nie uwzględniono zapytań związanych z punktami końcowymi, co umożliwiło wysoką czułość wyszukiwania, a tym samym obejmowało wszystkie punkty końcowe, dotyczące oceny zarówno skuteczności, jak i bezpieczeństwa terapii. W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings* (MeSH) i *EmTree – Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 17.2.2

2.3.3. Odnalezione badania

W wyniku II etapu przeglądu systematycznego głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, Cochrane Library) odnaleziono 679 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

W celu wykonania porównania pośredniego (z badaniem *Brodie 2007*) poprzez wspólną referencję, jaką jest CBZ-CR, włączono badanie *Czapiński 1996*, oceniające skuteczność (wpływ leczenia na częstość występowania napadów padaczkowych) i bezpieczeństwo lewetyracetamu w porównaniu do preparatu o przedłużonym uwalnianiu zawierającego walproinianu sodu i kwas walproinowy ((VP+VPA)-ER).



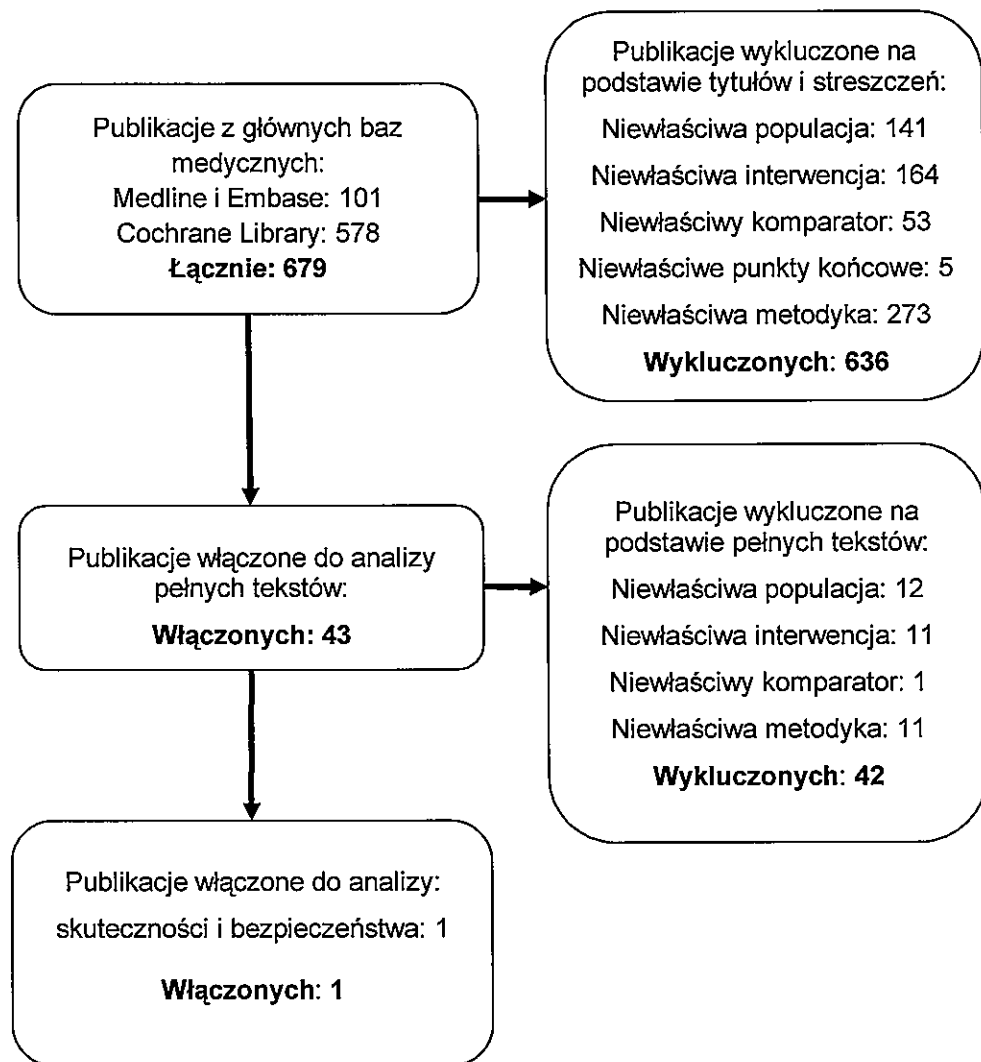
Nie odnaleziono żadnego badania spełniającego kryteria włączenia do porównania pośredniego z badaniem *KOMET 2008*. Niemożliwe było wykorzystanie w tym celu badania *Czapiński 1996* ze względu na brak zbieżnych punktów końcowych.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (Rysunek 2). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 17.6.2.



Rysunek 2.

Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego



Źródło: opracowanie własne na podstawie wzoru diagramu PRISMA [16]

2.4. III etap przeglądu systematycznego

W III etapie przeglądu systematycznego także zmierzano do odnalezienia badań randomizowanych, które z kolei mogłyby posłużyć do wykonania porównań pośrednich z badaniem *Cumbo 2010*. W tym przypadku konieczne było zawężenie wyszukiwania zgodnie z tym badaniem, tj. do populacji osób z chorobą Alzheimera z



napadami padaczkowymi. Zgodnie z wytycznymi AOTM, do wykonania porównań pośrednich rozpatrywano jedynie badania randomizowane.

2.4.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej zostały włączane badania spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparatory, punkty końcowe, metodyka), które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia badań:

- **populacja:** osoby z chorobą Alzheimera z napadami padaczkowymi częściowymi;
- **interwencje:** fenobarbital, p.o. lub lamotrygina p.o. (oba leki w monoterapii, dawka zgodna z badaniem *Cumho 2010*, czyli dostosowywana indywidualnie);
- **komparatory:** karbamazepina, p.o. (o standardowym bądź przedłużonym uwalnianiu), kwas walproinowy (o standardowym uwalnianiu), walproinian sodu, p.o. (o standardowym bądź przedłużonym uwalnianiu), preparat zawierający walproinianu sodu i kwas walproinowy, p.o. (o przedłużonym uwalnianiu) (wszystkie leki stosowane w monoterapii, dawka dowolna – zgodnie z Charakterystykami Produktów Leczniczych [2, 3, 4, 5, 7, 8] dawka ustalana jest indywidualnie);
- **punkty końcowe:** wszystkie istotne klinicznie punkty końcowe, m.in. jakość życia, odsetek chorych bez napadów padaczkowych, oraz profil bezpieczeństwa; – zbieżne z punktami końcowymi badania *Cumho 2010*;
- **metodyka:** badania eksperymentalne randomizowane (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa), badania wtórne takie jak: przeglądy systematyczne i metaanalizy; publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim.



Kryteria wykluczenia badań:

- **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. osoby bez choroby Alzheimera;
- **interwencje:** inna niż wyżej wymieniona;
- **komparatory:** inne niż wyżej wymienione;
- **punkty końcowe:** nieistotne w analizie, np. farmakokinetyka, farmakodynamika itp.;
- **metodyka:** badania obserwacyjne, przeglądy niesystematyczne, badania jednoramienne, opisy przypadków tzw. *case-series*, opracowania poglądowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski.

2.4.2. Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania, zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (zastosowano słowa dotyczące choroby Alzheimera, bez precyzowania rodzaju napadów, w celu zachowania wysokiej czułości), interwencji stanowiących wspólne referencje (fenobarbital i lamotrygina) oraz komparatorów (karbamazepina, kwas walproinowy i walproinian sodu). Wykorzystano również zapytania odnoszące się do metodyki badań (badania randomizowane). Ponadto, w strategii nie uwzględniono zapytań związanych z punktami końcowymi, co umożliwiało wysoką czułość wyszukiwania, a tym samym obejmowało wszystkie punkty końcowe, dotyczące oceny zarówno skuteczności, jak i bezpieczeństwa terapii. W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings* (MeSH) i *EmTree – Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 17.2.3



2.4.3. Odnalezione badania

W wyniku III etapu przeglądu systematycznego głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, Cochrane Library) odnaleziono 138 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

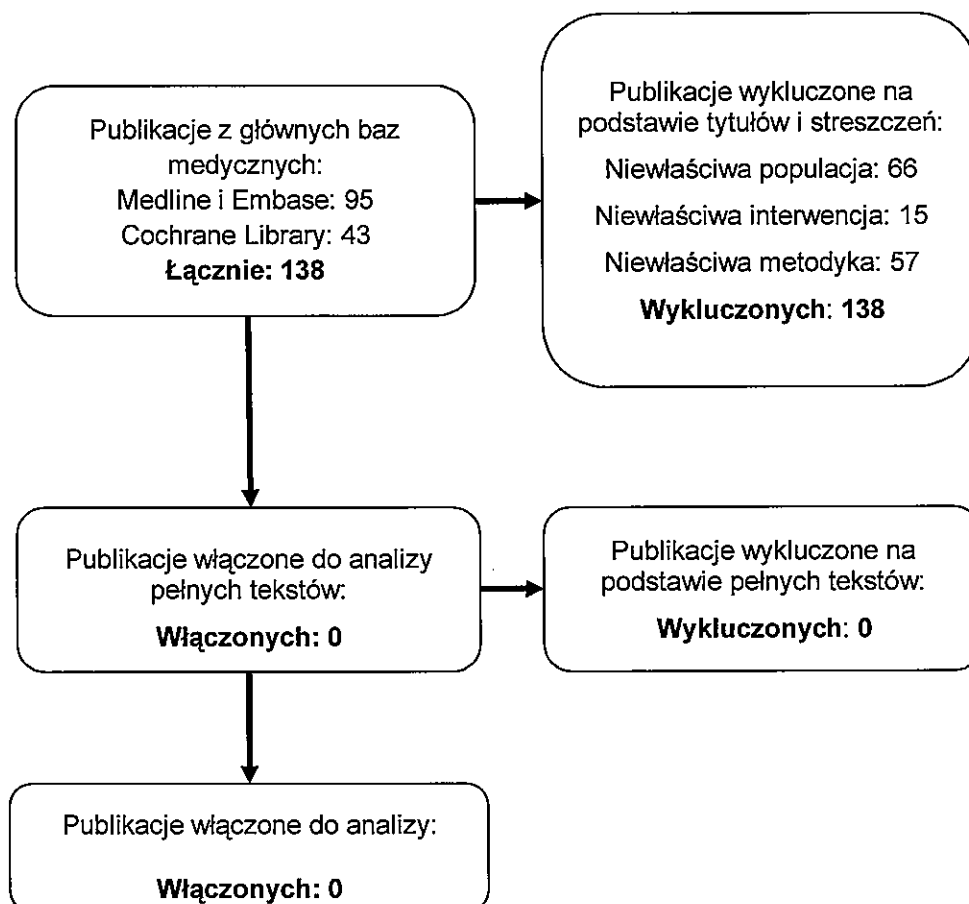
Ostatecznie nie odnaleziono żadnego badania spełniającego kryteria włączenia. W związku z tym z analizy ostatecznie wykluczono także badanie *Cumbo 2010*, ponieważ nie dotyczy porównania lewetyracetamu z przyjętymi komparatorami.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (Rysunek 3). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1.



Rysunek 3.

Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego



Źródło: opracowanie własne na podstawie wzoru diagramu PRISMA [16]

2.5. Bazy dodatkowe

Na stronach urzędów zajmujących się monitorowaniem bezpieczeństwa (EMA, FDA, WHO w tym Uppsala Monitoring Centre oraz URPL) zmiernano do odszukania wszystkich doniesień dotyczących bezpieczeństwa stosowania interwencji badanej i komparatorów.

W bazie *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) szukano opracowań wtórnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo lewetyracetamu oraz komparatorów.



Natomiast w rejestrach badań klinicznych (*National Institutes of Health* i *Current Controlled Trials Register*) poszukiwano natomiast zakończonych i nieopublikowanych, trwających lub planowanych badań, które odpowiadają zdefiniowanej w niniejszej analizie populacji i oceniając skuteczność i bezpieczeństwo lewetyracetamu.

2.5.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej zostały włączane doniesienia spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study design* – populacja, interwencja, komparatory, punkty końcowe, metodyka), które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia badań:

- **populacja:** chorzy w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką z napadami częściowymi lub częściowymi wtórnie uogólnionymi; w przypadku doniesień dotyczących bezpieczeństwa włączano także komunikaty ogólne, w których nie określono populacji;
- **interwencja:** lewetyracetam, p.o. (łac. *per os* – doustnie), w monoterapii, dawka dowolna (zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego [6] dawka ustalana jest indywidualnie);
- **komparatory:** karbamazepina, p.o. (o standardowym bądź przedłużonym uwalnianiu), kwas walproinowy, p.o. (o standardowym uwalnianiu) lub walproinian sodu, p.o. (o standardowym bądź przedłużonym uwalnianiu), preparat zawierający walproinianu sodu i kwas walproinowy, p.o. (o przedłużonym uwalnianiu) (wszystkie leki stosowane w monoterapii, dawka dowolna – zgodnie z Charakterystykami Produktów Lecznicznych [2, 3, 4, 5, 7, 8] dawka ustalana jest indywidualnie);
- **punkty końcowe:** wszystkie istotne klinicznie punkty końcowe, m.in. jakość życia, odsetek chorych bez napadów padaczkowych, oraz profil bezpieczeństwa;



- **metodyka:** baza CRD: opracowania wtórne (przeglądy systematyczne i raporty HTA); rejestry badań klinicznych: badania eksperymentalne i obserwacyjne; strony urzędów monitorujących bezpieczeństwo: doniesienia dotyczące bezpieczeństwa stosowania leku.

Kryteria wykluczenia badań:

- **populacja:** choroby inne niż padaczka;
- **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;
- **komparatory:** niezgodne z założonymi w *Analizie problemu decyzyjnego* [9], w przypadku konieczności wykonania porównań pośrednich – brak kryterium wykluczenia dotyczącego komparatora;
- **punkty końcowe:** inne niż wyżej wymienione;
- **metodyka:** doniesienia niezawierające żadnych znaczących danych.

2.5.2. Strategia wyszukiwania

W bazie CRD wyszukiwanie prowadzono z użyciem nazw substancji czynnej interwencji badanej i komparatorów, w celu zapewnienia jego czułości.

Na stronach EMA, FDA, WHO w tym Uppsala Monitoring Centre oraz URPL zastosowano także czułą strategię, wykorzystując nazwy substancji czynnej interwencji badanej i komparatorów.

W rejestrach badań klinicznych szukano badań zakończonych i nieopublikowanych, niezakończonych oraz planowanych dla lewetyracetamu w populacji docelowej, dlatego zastosowano zapytanie odnoszące się tylko do tego leku.

Strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania baz dodatkowych przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 17.3.



2.5.3. Odnalezione doniesienia

Jak opisano powyżej, przeszukano:

- bazę *Centre for Reviews and Dissemination*, w której odnaleziono w sumie 338 publikacji;
- stronę internetową FDA wraz z uwzględnieniem ostrzeżeń dotyczących bezpieczeństwa stosowania danych leków, odnaleziono łącznie 499 dokumentów lub informacji na temat ocenianej interwencji lub komparatorów;
- stronę internetową EMA, w której odnaleziono 4 094 publikacje;
- stronę internetową WHO, w której odnaleziono 479 publikacji;
- stronę internetową URPL, w której odnaleziono 240 publikacji.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 19 doniesień dotyczących bezpieczeństwa stosowania interwencji badanej i/lub komparatorów:

- dwa dokumenty [43, 44] na stronie URPL;
- czternaście dokumentów [30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38 (dwa odrębne doniesienia), 39, 40, 41, 42] na stronie FDA;
- dwa ostrzeżenia [28, 29] dotyczące bezpieczeństwa na stronie blackboxrx.com;
- jedno doniesienie [45] na stronie WHO.

Ponadto odnaleziono 169 badań odpowiadających zapytaniu “levetiracetam” w bazach *National Institutes of Health* oraz *Current Controlled Trials Register*, 112 z nich zostało zakończonych, 24 są w trakcie rekrutacji chorych, 1 zostało przerwane, 5 nie rekrutuje już chorych, 1 jeszcze nie rekrutuje, a do 1 włączani są chorych poprzez zaproszenie. Spośród wszystkich odnalezionych badań 6 zostało przerwanych przed uzyskaniem wyników, w przypadku 3 badań odstąpiono od



kontynuacji przed włączeniem chorych, a 1 zostało zawieszono. Z kolei 15 badań ma nieznaną status.

Większość badań nie spełniała kryteriów włączenia do analizy. Publikacje dotyczyły głównie badań jednoramiennych lub interwencją kontrolną dla lewetyracetamu nie był wybrany w *Analizie Problemu Decyzyjnego* komparator. Duża część publikacji nie dotyczyła leczenia chorych ze zdiagnozowaną padaczką częściową lub wtórnie uogólnioną. Ponadto lewetyracetam w wielu badaniach stosowany był dożylnie, jako terapia wspomagająca, dodana lub w II linii leczenia. Kilka odnalezionych badań dotyczyło biorównoważności, biodostępności, a także badania dawki.

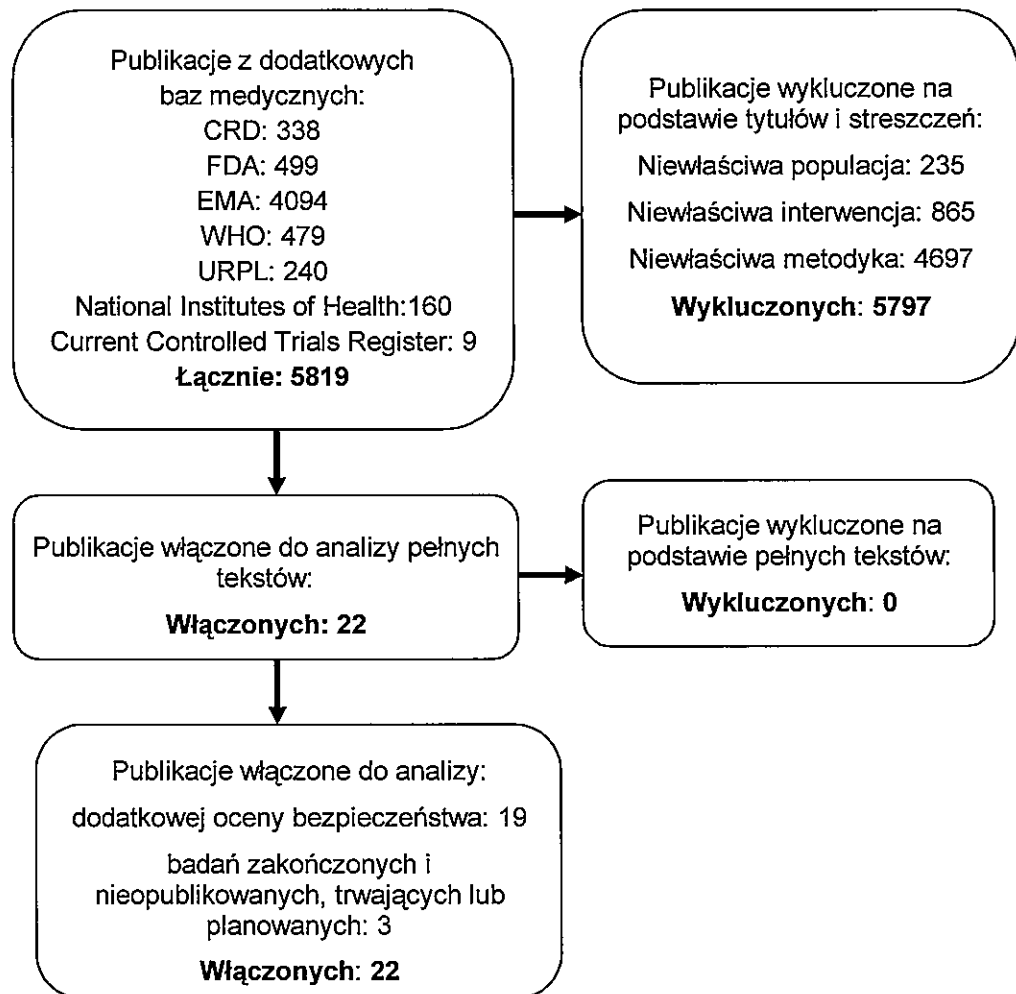
Ostatecznie odnaleziono 3 badania eksperymentalne, które spełniają kryteria włączenia do analizy i które mogą mieć wpływ na wyniki i wnioski z niniejszej analizy. Przedstawiono je w załączniku 17.1.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (Rysunek 4). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1.



Rysunek 4.

Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego



Źródło: opracowanie własne na podstawie wzoru diagramu PRISMA [16]



2.6. Selekcja odnalezionych badań

Odnalezione publikacje w głównych bazach medycznych Medline, Embase i Cochrane Library oraz bazach dodatkowych w wszystkich etapach przeglądu systematycznego zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków (EK, AW). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka (MK) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziałach 2.2.1, 2.3.1, 2.4.1 i 2.5.1.

2.7. Ocena jakości badań

Badania eksperymentalne z grupą kontrolną oceniono w skali Jadad [13]. Badania obserwacyjne z grupą kontrolną oceniono w skali NOS (ang. *The Newcastle-Ottawa*) [19], a badania jednoramienne zarówno w skali NOS jak i NICE (ang. *The National Institute for Health and Clinical Excellence*) [17]. W załączniku 17.5 przedstawiono wzory skali (Tabela 90, Tabela 91, Tabela 92).

Badania eksperymentalne z grupą kontrolną zostaną również ocenione według szczegółowej skali stworzonej przez analityków wykonujących raport. Wzór skali został przedstawiony w załączniku 17.5 (Tabela 95).

Dodatkowo, wpływ jakości badań na wyniki poszczególnych punktów końcowych oceniono w skali GRADE [10] (Tabela 93 w załączniku 17.5).

2.8. Analiza statystyczna

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania analizowanej interwencji oraz wybranych komparatorów porównano wykorzystując programy RevMan 5.1 oraz Microsoft Excel 2007. Dla wyników o charakterze dychotomicznym (np. wystąpienie bądź brak napadu padaczkowego) obliczano iloraz szans (**OR**, ang. *odds ratio*) oraz 95% przedział ufności. W przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej



obliczano iloraz szans metodą *Peto* (*Peto* OR, ang. *Peto odds ratio*). Do porównań parametrów ciągłych (np. czas do wystąpienia napadu padaczkowego) wykorzystywano wskaźnik różnicy średnich (**MD**, ang. *mean difference*) oraz 95% przedział ufności. W analizie przedstawiono również wyniki dla hazardu względnego (HR, ang. *hazard ratio*)¹ w przypadku, gdy zostały one podane w badaniach.

W publikacjach dotyczących badań klinicznych często przedstawiane są jedynie wartości median, brakuje natomiast wartości średnich. W takich sytuacjach, aby wyliczyć wartości średnie niezbędne są szczegółowe dane dotyczące poszczególnych wyników dla każdego badanego chorego z osobna. Jednak takie dane są zwykle niedostępne. W związku z tym, w takich sytuacjach, jako najlepszy estymator średniej w analizie przyjęto wartość mediany i obliczano MD jako różnice median.

Parametr bezwzględny **RD** (ang. *risk difference* – różnica ryzyka) i parametr **NNT** (ang. *number needed-to-treat* – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego) obliczano, gdy parametr względny OR był istotny statystycznie. Ponadto parametr RD obliczano, gdy nie było możliwe obliczenie parametru OR ze względu na brak zdarzeń/efektów zdrowotnych w grupie badanej i kontrolnej. W przypadku wyników niekorzystnych dla ocenianej interwencji zamiast NNT interpretowano wyniki z wykorzystaniem parametru **NNH** (ang. *number needed-to-harm* – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego). Zgodnie z konserwatywnym podejściem do analizy wartości NNT wraz z przedziałami ufności zostały zaokrąglone w górę, do całkowitej liczby chorych, natomiast wartości NNH w dół.

¹ Interpretacyjnie parametr HR jest zbliżony do parametru ryzyka względnego. Hazard względny stosuje się przede wszystkim do danych uciętych, tj. takich, dla których nie posiada się wszystkich obserwacji (np. wyznaczenie szansy wystąpienia progresji choroby podczas, gdy w momencie zakończenia badania progresja choroby nie wystąpiła u wszystkich pacjentów).



Do oceny różnic częstości występowania zdarzeń wykorzystano wskaźnik OR. Brak statystycznie istotnych różnic stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla wskaźnika OR zawierał wartość 1. W przypadku, kiedy wartość parametru OR była istotna statystycznie a jednocześnie wykazano brak różnic pomiędzy grupami dla parametru RD, wynik traktowano jako nieistotny statystycznie.

Błąd standardowy różnicy średnich obliczano jako pierwiastek z sumy kwadratów błędów standardowych poszczególnych średnich. Brak istotności statystycznej różnicy średnich stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla różnicy średnich zawierał wartość 0.

Wartości odchyłeń standardowych (SD, ang. *standard deviation*) wpisywanych do programu RevMan 5.1 odczytywano bezpośrednio z badań. W przypadku, gdy autorzy zamiast odchylenia standardowego podawali błąd standardowy, zakres bądź przedział ufności 95%, odchylenie standardowe obliczano na podstawie powyższych danych zakładając, że zmienna losowa ma rozkład normalny. Błędy standardowe mnożono przez pierwiastek z liczby chorych, natomiast zakresy dzielono przez 4, a przedziały ufności 95% dzielono przez 3,92 i mnożono przez pierwiastek z liczby chorych.

W przypadku, gdy stwierdzono istotne różnice w wynikach, które nie były związane z heterogenicznością badań, metaanalizę przeprowadzano metodą efektów losowych. Natomiast w przypadku, gdy heterogeniczność wyników związana była z brakiem homogeniczności badań, wykonano analizę wrażliwości. Istotne różnice w wynikach badań identyfikowano na podstawie wartości statystyki I^2 w programie RevMan 5.1. Istotną heterogeniczność wyników stwierdzano, gdy wartość I^2 przekraczała 50%. W przeciwnym wypadku metaanalizę przeprowadzano metodą efektów stałych.

Poniżej przedstawiono podsumowanie opisanych wskaźników i ich interpretację.



Tabela 1.
Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje

Parametr	Kiedy liczony	Interpretacja
OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Szansa wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent szansy w grupie kontrolnej
RR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Prawdopodobieństwo wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent prawdopodobieństwa w grupie kontrolnej
HR	Nie jest obliczany, podany w badaniu	Interpretacja zbliżona do RR
<i>Peto</i> OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym, w przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej	Interpretuje się jako liczbę chorych w grupie badanej, u których wystąpił efekt, przypadających na jednego chorego z grupy kontrolnej, u którego wystąpił efekt
RD	Gdy parametr względny OR był istotny statystycznie	Informuje o różnicy prawdopodobieństw wystąpienia zdarzenia w grupach badanej i kontrolnej
NNT	Gdy parametr względny OR i parametr bezwzględny RD były istotne statystycznie	Liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NNH	Gdy parametr względny OR i parametr bezwzględny RD były istotne statystycznie	Liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego

Źródło: opracowanie własne

3. Badania włączone na podstawie przeglądu systematycznego

W wyniku przeglądu systematycznego włączono następujące badania eksperymentalne:

- badania randomizowane, porównujące lewetyracetam (LEV) z karbamazepiną o przedłużonym uwalnianiu (CBZ-CR):
 - badanie *Brodie 2007* – oceniające wpływ leczenia na częstość napadów padaczkowych oraz bezpieczeństwo stosowania leków;



- badanie *Cho 2011* – oceniające wpływ leczenia na parametry snu i stanów emocjonalnych;
- badanie nierandomizowane, porównujące lewetyracetam (LEV) z karbamazepiną (CBZ):
 - badanie *Helmstaedter 2010* – oceniające wpływ leczenia na jakość życia, ogólną ocenę zdrowia i zdolności poznawcze.

W celu wykonania porównania pośredniego (z badaniem *Brodie 2007*) poprzez wspólną referencję, jaką jest CBZ-CR, włączono także badanie *Czapiński 1996*, oceniające skuteczność (wpływ leczenia na częstość występowania napadów padaczkowych) i bezpieczeństwo lewetyracetamu w porównaniu do preparatu o przedłużonym uwalnianiu zawierającego walproinianu sodu i kwas walproinowy: (VP+VPA)-ER.

Ponadto włączono abstrakt badania eksperymentalnego, randomizowanego *KOMET 2008* (brak publikacji pełnotekstowej), oceniającego skuteczność (wpływ leczenia na czas do przerwania udziału w badaniu i do wystąpienia napadu padaczkowego) i bezpieczeństwo lewetyracetamu w porównaniu z karbamazepiną o przedłużonym uwalnianiu (CBZ-CR) oraz z walproinianem sodu o przedłużonym uwalnianiu (VP-ER).

Nie odnaleziono dodatkowych danych dotyczących efektywności praktycznej analizowanej interwencji.

3.1. Metodyka włączonych badań

W skali Jadad najwyższą ocenę otrzymało badanie *Brodie 2007* (5/5), badania *Cho 2011*, *KOMET 2008* oraz *Czapiński 1996* oceniono na 2/5 punktów, a badanie *Helmstaedter 2010* nie otrzymało żadnego punktu (0/5).

Jedynie badanie *Helmstaedter 2010* nie jest randomizowane i w klasyfikacji doniesień naukowych zostało przyporządkowane do grupy IIC, natomiast w przypadku pozostałych badań przydział do grup podlegał randomizacji i zostały one zakwalifikowane do grupy IIA. Zaślepienie zastosowano w badaniach *Cho 2011* oraz



Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką – analiza kliniczna

Brodie 2007. W pierwszym z nich zaślepiony był jedynie lekarz odczytujący wyniki, w drugim zaś zaślepienie było podwójne.

Okres obserwacji był najkrótszy w badaniu *Cho 2011* i wynosił 1-1,5 miesiąca, z kolei najdłużej trwało badanie *Czapiński 1996* (36 miesięcy).

Najmniej liczna grupa chorych była analizowana w badaniu *Cho 2011* (16 chorych w grupie LEV), natomiast w badaniu *KOMET 2008* do grupy otrzymującej LEV włączono 841 chorych.

Wszystkie badania były sponsorowane przez firmę UCB, a badanie *Cho 2011* dodatkowo także przez Grant z Keimyung University Dongsan Medical Center.

Plan badań *Helmstaedter 2010* oraz *Brodie 2007* charakteryzowało podejście do testowanej hipotezy *non-inferiority*, natomiast w przypadku pozostałych badań podejście do testowanej hipotezy miało charakter *superiority*.

Metodyka włączonych badań została szczegółowo przedstawiona w poniższej tabeli (Tabela 2).

Wszystkie badania zostały poddane szczegółowej ocenie jakości na podstawie kwestionariusza stworzonego przez firmę MAHTA. Najwyższą punktację (14 punktów) otrzymało badanie *Brodie 2007*, natomiast najniższą (8 punktów) badania *Helmstaedter 2010* oraz *Czapiński 1996*. Szczegółowa ocena została przedstawiona w poniższej tabeli (Tabela 3).



Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką – analiza kliniczna

Tabela 2.
Metodyka badań włączonych do analizy

Parametr	Badanie Cho 2011	Badanie Helmstaedter 2010	Badanie KOMET 2008	Badanie Brodie 2007	Badanie Czapiński 1996
Randomizacja	Tak	Nie	Tak	Tak	Tak
Zaslepienie	Tak, ale zaslepiony był jedynie lekarz odczytujący wyniki	Nie	Nie	Tak, podwójne	Nie
Okres obserwacji	1-1,5 miesiąca	6-12 miesięcy	12 miesięcy	12 miesięcy	36 miesięcy
Liczba chorych	LEV: 16 CBZ-CR: 15	LEV: 138 CBZ: 84	LEV: 841 CBZ-CR: 500 VP-ER: 347	LEV: 285 CBZ-CR: 291	(VP+VPA)-ER: 30 CBZ-CR: 30
Interwencja badana	LEV	LEV	LEV	LEV	VP-ER
Interwencja kontrolna	CBZ-CR	CBZ	CBZ-CR, VP-ER	CBZ-CR	CBZ-CR
Punktacja Jadad	2/5	0/5	2/5	5/5	2/5
Klasyfikacja AOTM	IIA	IIC	IIA	IIA	IIA
Sponsor	Grant Keimyung University Dongsan Medical Center, firma UCB Korea;	UCB	UCB	UCB	b/d
Podjęcie do testowanej hipotezy	Superiority	Non-inferiority	Superiority	Non-inferiority	Superiority

Zródło: opracowanie własne na podstawie badań Cho 2011, Helmstaedter 2010, KOMET 2008, Brodie 2007, Czapiński 1996



Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką – analiza kliniczna

Tabela 3.
Szczegółowa ocena jakości badań eksperymentalnych włączonych do analizy

Lp.	Pytanie	Badanie Cho 2011		Badanie Helmslaedter 2010		Badanie KOMET 2008		Badanie Brodie 2007		Badanie Czapiński 1996	
		Ocena 0, 0,5 lub 1 pkt.*	Komentarz	Ocena 0, 0,5 lub 1 pkt.*	Komentarz	Ocena 0, 0,5 lub 1 pkt.*	Komentarz	Ocena 0, 0,5 lub 1 pkt.*	Komentarz	Ocena 0, 0,5 lub 1 pkt.*	Komentarz
1.	Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?	1	Tak, 2 ośrodki w Korei i USA	0,5	Badanie wieloośrodkowe, brak jednak danych odnośnie dokładnej liczby ośrodków	1	Tak, 269 ośrodków w 24 krajach	1	Tak, 85 ośrodków w 12 krajach	0	Nie, badanie przeprowadzone w 1 ośrodku
2.	Czy hipoteza badawcza/cele badania były jasno opisane?	1	Tak, wpływ LEV na parametry snu w porównaniu z CBZ-CR	1	Tak, porównanie skuteczności LEV i CBZ	1	Tak, porównanie skuteczności LEV i starszych leków przeciwpadaczkowych	1	Tak, wykazanie, iż monoterapia LEV nie jest gorsza od CBZ-CR	1	Tak, porównanie długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa (VP+VPA)-ER
3.	Czy jasno zdefiniowano okres obserwacji w badaniu?	0,5	Nie, przedział od 1 do 1,5 miesiąca	1	Tak, chorzy byli obserwowani przez 6 i 12 miesięcy	0,5	Tak, chorzy byli obserwowani przez 12 miesięcy	1	Tak, 12 miesięcy	1	Tak, 36 miesięcy
4.	Czy podano informacje o utracie chorych z badania?	1	Tak	0,5	Tak, jednak nie podano przyczyny	1	Tak	1	Tak	1	Tak



Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką – analiza kliniczna

Lp.	Pytanie	Badanie Cho 2011		Badanie Helmstaedter 2010		Badanie KOMET 2008		Badanie Brodie 2007		Badanie Czapiński 1996	
		Ocena 0, 0,5 lub 1 pkt.*	Komentarz	Ocena 0, 0,5 lub 1 pkt.*	Komentarz	Ocena 0, 0,5 lub 1 pkt.*	Komentarz	Ocena 0, 0,5 lub 1 pkt.*	Komentarz	Ocena 0, 0,5 lub 1 pkt.*	Komentarz
5.	Czy utrata chorych z badania nie była znacząca (poniżej 20% chorych)?	1	Utrata chorych nie była znacząca (13,9%)	1	Utrata chorych nie była znacząca (15,0%)	0	Utrata chorych (24,0% w grupie LEV i 26,0% w grupie starszych leków przeciwpadaczkowych)	0	Utrata chorych była znacząca (33,3% w każdej z grup)	0	Utrata chorych była znacząca (26,6% w grupie (VPA+VP)-ER i 33,3% w grupie CBZ-CR)
6.	Czy wyniki przedstawiono dla populacji ITT?	0	Nie, brak charakterystyki wykluczonych chorych	0	Nie	1	Tak	1	Tak	0	b/d
7.	Czy zastosowano właściwą metodę randomizacji, która zapewniła ukrycie kodu randomizacji?	0	Brak opisu metody randomizacji	0	Badanie nierandomizowane	0	Brak opisu metody randomizacji	1	Tak, alokacja z zastosowaniem automatycznego systemu informacji głosowej – schemat centralny randomizacji w stosunku 1:1 z zastosowaniem bloków statystycznych po dwóch pacjentów	0	Brak opisu metody randomizacji



Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką – analiza kliniczna

Lp.	Pytanie	Badanie Cho 2011		Badanie Helmstaedter 2010		Badanie KOMET 2008		Badanie Brodie 2007		Badanie Czapiński 1996	
		Ocena 0, 0,5 lub 1 pkt.*	Komentarz	Ocena 0, 0,5 lub 1 pkt.*	Komentarz	Ocena 0, 0,5 lub 1 pkt.*	Komentarz	Ocena 0, 0,5 lub 1 pkt.*	Komentarz	Ocena 0, 0,5 lub 1 pkt.*	Komentarz
8.	Czy chorzy i badacze byli zaślepieni?	0	Brak zaślepienia	0	Brak zaślepienia	0	Brak zaślepienia	1	Tak	0	Brak zaślepienia
9.	Czy podano informacje o zaślepieniu osobom oceniającej wyniki?	1	Tak, zaślepieni byli lekarz odczytujący wyniki	0	Nie	0	Nie	0	Nie	0	Nie
10.	Czy przedstawiono kalkulację wielkości próby?	0	Nie	0	Nie	0	Nie	1	Tak, wymaganą liczebność badanej grupy obliczono oceniając spodziewany efekt za pomocą wartości odsetkowych, czy jedna populacja nie ustępuje drugiej	0	Nie
11.	Czy sprecyzowano kryteria włączenia i wykluczenia chorych?	1	Tak	0,5	Brak wyszczególnionych kryteriów wykluczenia	1	Tak	1	Tak	1	Tak



Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką – analiza kliniczna

Lp.	Pytanie	Badanie Cho 2011		Badanie Helmslaedter 2010		Badanie KOMET 2008		Badanie Brodie 2007		Badanie Czapiński 1996	
		Ocena 0, 0,5 lub 1 pkt.*	Komentarz	Ocena 0, 0,5 lub 1 pkt.*	Komentarz	Ocena 0, 0,5 lub 1 pkt.*	Komentarz	Ocena 0, 0,5 lub 1 pkt.*	Komentarz	Ocena 0, 0,5 lub 1 pkt.*	Komentarz
12.	Czy grupy badana i kontrolna były porównywalne pod względem cech demograficznych?	1	Tak, nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic między grupami	0,5	Dla części parametrów stwierdzono statystycznie istotną różnicę między grupami	0,5	Tak, jednak porównanie przedstawiono dla grup LEV i starszych leków przeciwpadaczkowych, nie wyszczególniono danych demograficznych oddzielnie dla grup CBZ-CR i VP-ER	1	Tak, nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic między grupami	0	Dane demograficzne przedstawione łącznie, brak możliwości oceny różnic między grupami
13.	Czy podano dokładny opis stosowanych interwencji (tzn. postać, dawka, częstość i droga podania, nazwa preparatu lub dla zabiegów sposób jego wykonania)?	1	Tak	1	Tak	1	Tak	1	Tak	1	Tak



Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką – analiza kliniczna

Lp.	Pytanie	Badanie Cho 2011		Badanie Helmstaedter 2010		Badanie KOMET 2008		Badanie Brodie 2007		Badanie Czapiński 1996	
		Ocena 0, 0,5 lub 1 pkt.*	Komentarz	Ocena 0, 0,5 lub 1 pkt.*	Komentarz	Ocena 0, 0,5 lub 1 pkt.*	Komentarz	Ocena 0, 0,5 lub 1 pkt.*	Komentarz	Ocena 0, 0,5 lub 1 pkt.*	Komentarz
14.	Czy podano miary zmienności dla wyników tj. np. CI, SD, SE, zakres?	0,5	Podano miary zmienności, jednak bez sprecyzowania, czy jest to SD czy SE (przyjęto że jest to SD)	0	Nie podano informacji o liczbie chorych w grupach dla których przedstawiono wyniki (otrzymano je od autora badania w drodze korespondencji)	1	Tak	1	Tak	1	Tak
15.	Czy przedstawiono wyniki dla wszystkich punktów końcowych, które były oceniane w badaniu?	1	Tak	1	Tak	1	Tak	1	Tak	1	Tak
16.	Czy wyniki przedstawione w badaniu były ostateczne (tzn. czy nie były wynikami wstępnymi, które podano przed zakończeniem badania)?	1	Tak, podane wyniki są ostateczne	1	Tak, podane wyniki są ostateczne	0,5	Dane pochodzą z badania zakończonego ale nie opublikowanego	1	Tak, podane wyniki są ostateczne	1	Tak, podane wyniki są ostateczne



Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką – analiza kliniczna

Lp.	Pytanie	Badanie Cho 2011		Badanie Helmstaedter 2010		Badanie KOMET 2008		Badanie Brodie 2007		Badanie Czapiński 1996	
		Ocena 0, 0,5 lub 1 pkt.*	Komentarz	Ocena 0, 0,5 lub 1 pkt.*	Komentarz	Ocena 0, 0,5 lub 1 pkt.*	Komentarz	Ocena 0, 0,5 lub 1 pkt.*	Komentarz	Ocena 0, 0,5 lub 1 pkt.*	Komentarz
17.	Suma punktów	11,0		8,0		9,5		14		8,0	

*1 pkt. – tak, 0,5 pkt. – nie można jednoznacznie stwierdzić, gdyż np. opis jest niepełny, 0 pkt. – nie

Źródło: opracowanie własne na podstawie badań Cho 2011, Helmstaedter 2010, KOMET 2008, Brodie 2007, Czapiński 1996



3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia chorych

We wszystkich badaniach włączonych do analizy kryteria włączenia przedstawiają się podobnie. Podstawowym kryterium było występowanie napadów padaczkowych częściowych, jednak w badaniach *Helmstaedter 2010* i *KOMET 2008* rodzaj napadów nie był sprecyzowany lub kryteria obejmowały wszystkie rodzaje napadów. W większości badań (z wyjątkiem badania *Helmstaedter 2010*) sprecyzowano liczbę napadów występującą przed rozpoczęciem leczenia w określonym w każdym badaniu czasie.

We wszystkich badaniach z wyjątkiem *Cho 2011* chorych włączanych do badania ograniczano wiekiem (z danych demograficznych w badaniu *Cho 2011* wynika jednak, że wszyscy chodzący byli powyżej 15 roku życia). Do badań mogli przystąpić chorzy powyżej 16 roku życia (w badaniu *Czapiński 1996* powyżej 18 roku życia).

W badaniach sprecyzowano także szereg kryteriów wykluczających z badania, zostały one przedstawione poniżej w tabeli.

Zestawienie wszystkich kryteriów włączenia i wykluczenia w poszczególnych badaniach przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 4.
Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniach włączonych do analizy

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<i>Cho 2011</i>	<ul style="list-style-type: none">chorzy ze świeżo rozpoznaną padaczką przebiegającą z napadami częściowymi;pierwszy napad padaczkowy pomiędzy 6. i 1. miesiącem przed włączeniem do badania.	<ul style="list-style-type: none">rozpoznanie padaczki pierwotnie uogólnionej, potwierdzone badaniem EEG;chorzy z zaburzeniami snu, nocną polisomnografią;napad w dzień przed lub w trakcie nocnej polisomnografii, nadmierne spożycie kofeiny, uzależnienie od alkoholu, przyjmowanie nielegalnych substancji lub środków psychoaktywnych.
<i>Helmstaedter 2010</i>	<ul style="list-style-type: none">zdiagnozowana padaczka;wiek powyżej 16 lat;ocena zdolności poznawczych na początku badania i po 6 miesiącach trwania terapii.	<ul style="list-style-type: none">brak wyszczególnionych kryteriów wykluczenia.



Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką – analiza kliniczna

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
KOMET 2008	<ul style="list-style-type: none">wiek powyżej 16 lat (jeżeli prawo na to zezwalało, w przeciwnym wypadku – powyżej 18 lat);zdiagnozowana padaczka (wszystkie rodzaje napadów) w ciągu ostatniego roku;przynajmniej 2 nieprovokowane napady padaczkowe w ciągu ostatnich 2 lat, w tym przynajmniej 1 w ciągu ostatnich 6 miesięcy;kobiety niebędące w wieku rozrodczym, lub stosujące akceptowalną metodę antykoncepcji;dozwolone było stosowanie wcześniej leków ratujących (np. lorazepam, diazepam), a także stosowanie innych leków przeciwpadaczkowych (z wyjątkiem LEV, CBZ lub VP) przez okres nie dłuższy niż 2 tygodnie.	<ul style="list-style-type: none">chorzy wcześniej zrekrutowani do grup LEV, CBZ, VP w tym badaniu;udział w innym badaniu klinicznym, w którym stosowane były analizowane w niniejszym badaniu leki lub wyroby medyczne w ciągu 12 tygodni od wizyty przydzielającej do grup lub w trakcie trwania badania;ciąża lub laktacja;napady rzekomopadaczkowe w ciągu ostatniego roku;gromadne napady padaczkowe lub drgawkowe stany padaczkowe w historii choroby;zaburzenia lub stany mogące mieć wpływ na wchłanianie, dystrybucję, metabolizm lub wydalanie badanych leków;próby samobójcze w przeszłości, myśli samobójcze, inne poważne zaburzenia psychiczne wymagające hospitalizacji lub leków w ciągu ostatnich 5 lat;obecność postępującej choroby mózgu, postępującej zwyrodnieniowej choroby neurologicznej lub guzów mózgu;obecność śmiertelnej choroby lub jakiegokolwiek stanu, który może mieć wpływ na udział chorego w badaniu.
Brodie 2007	<ul style="list-style-type: none">wiek powyżej 16 lat;nowo rozpoznana padaczka przebiegająca z napadami częściowymi lub uogólnionymi o jednoznacznym początku ogniskowym albo uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi bez wyraźnego początku ogniskowego;w ciągu 1 roku przed rozpoczęciem udziału w badaniu w odstępie nie krótszym niż 48 godzin co najmniej 2 nieprovokowane napady padaczkowe, przy czym co najmniej jeden napad w ciągu poprzedzających 3 miesięcy.	<ul style="list-style-type: none">napady rzekomopadaczkowe, napady występujące wyłącznie jako gromadne oraz kliniczne lub elektrofizjologiczne przesłanki przemawiające za rozpoznaniem idiopatycznej padaczki uogólnionej.
Czapiński 1996	<ul style="list-style-type: none">wiek powyżej 18 lat;nowozdiagnozowana padaczka z napadami częściowymi złożonymi, z lub bez wtórnego uogólnienia się napadów;wystąpienie co najmniej 2 napadów częściowych złożonych w ciągu ostatnich 6 miesięcy.	<ul style="list-style-type: none">schorzenia nerek, wątroby i ośrodkowego układu nerwowego;odbiegające znacząco od normy parametry biochemiczne i hematologiczne;nadużywanie alkoholu lub leków.

Źródło: opracowanie własne na podstawie badań Cho 2011, Helmstaedter 2010, KOMET 2008, Brodie 2007, Czapiński 1996



3.3. Charakterystyka chorych włączonych do badań

We wszystkich badaniach analizowanych w niniejszym opracowaniu przeważali mężczyźni. Największy odsetek mężczyzn występował w badaniu *Cho 2011* (68,8% w grupie LEV i 73,3% w grupie CBZ-CR).

Nie zaobserwowano znacznej różnicy między badaniami w średniej wieku włączanych chorych, chociaż najwyższy średni wiek (badanie *Helmstaedter 2010*) wyniósł 48,8 lat, a najniższy (badanie *Czapiński 1996*) 24 lata.

Informacje o rasie chorych włączonych do badania podano jedynie w badaniach *KOMET 2008* i *Brodie 2007*. W obydwu badaniach ponad 90% stanowiły osoby rasy białej, osoby rasy czarnej od 0,6% do 3,4% chorych, Azjaci od 0,4% do 1,4%, natomiast pozostali od 0,8% do 6,0%.

Szczegółowe informacje dotyczące chorych uczestniczących w badaniach włączonych do analizy zamieszczono w poniższej tabeli.



Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką – analiza kliniczna

Tabela 5
Charakterystyka chorych w badaniach włączonych do analizy

Parametr	Badanie Cho 2011		Badanie Helmstaedter 2010		Badanie KOMET 2008		Badanie Brodie 2007*		Badanie Czapiński 1996	
	LEV	CBZ-CR	LEV	CBZ	LEV	CBZ-CR lub VP-ER	LEV	CBZ-CR	(VP+VPA)-ER	CBZ-CR
Grupa chorych										
Liczba chorych	16	15	138	84	841	847	285	291	30	30
Liczba mężczyzn (%)	11 (68,8)	11 (73,3)	71 (51,4)	50 (59,5)	466 (55,4)	476 (56,2)	146 (51,2)	171 (58,8)	32 (53,3)	
Wiek, średnia (SD; zakres) [lata]	31,44 (15-66)	29,80 (15-49)	47,3 (20,3)	48,8 (18,3)	40,61 (17,76)	40,84 (17,80)	39,8 (16,6)	39,0 (15,8)	24 (5,0; 18-50)	
Wiek w momencie rozpoznania choroby, średnia (SD)/ mediana (Q1-Q3) [lata]	b/d	b/d	46,1 (20,4)	45,8 (19,2)	b/d	b/d	34,7 (21,5-49,5)	31,9 (20,7-47,4)	b/d	b/d
Wzrost, średnia (SD) [cm]	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	170,0 (9,7)	171,1 (9,7)	b/d	b/d
Masa ciała, średnia (SD) [kg]	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	73,7 (16,8)	73,6 (15,2)	b/d	b/d
BMI, średnia (SD; zakres) [kg/m ²]	22,82 (17,8-26,6)	22,25 (17,7-27,6)	b/d	b/d	b/d	b/d	25,5 (5,2)	25,1 (4,6)	b/d	b/d
Rasa, n (%)	Biała	b/d	b/d	b/d	818 (97,3)	826 (97,5)	262 (91,9)	268 (92,1)	b/d	b/d
	Czarna	b/d	b/d	b/d	8 (1,0)	5 (0,6)	5 (1,8)	10 (3,4)	b/d	b/d
	Azjaci	b/d	b/d	b/d	8 (1,0)**	6 (0,7)**	1 (0,4)	4 (1,4)	b/d	b/d
	Hiszpanie	b/d	b/d	b/d	b/d	5 (0,6)	17 (6,0)	9 (3,1)	b/d	b/d
	Hindusi, Pakistańscy	b/d	b/d	b/d	b/d	3 (0,4)	2 (0,2)		b/d	b/d



Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką – analiza kliniczna

Parametr	Badanie Cho 2011		Badanie Helmstaedter 2010		Badanie KOMET 2008		Badanie Brodie 2007*		Badanie Czapiński 1996	
	LEV	CBZ-CR	LEV	CBZ	LEV	CBZ-CR lub VP-ER	LEV	CBZ-CR	(VP+VPA)-ER	CBZ-CR
Grupa chorych										
Inni, rasa mieszana	b/d	b/d	b/d	b/d	2 (0,2)	3 (0,4)			b/d	b/d
Spożywanie kofeiny	13 (81,3)	12 (80,0)	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d
Spożywanie alkoholu	3 (18,8)	7 (46,7)	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d
Palenie tytoniu	5 (31,3)	5 (33,3)	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d
Aktywność fizyczna	4 (25,0)	3 (20,0)	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d
Edukacja trwająca ponad 10 lat, n (%)	b/d	b/d	43 (31,2)	14 (16,7)	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d
Czas trwania choroby, średnia (SD) [lata]	b/d	b/d	1,1 (3,6)	2,6 (7,4)	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d
Idiopatyczna	b/d	b/d	40 (28,9)	21 (25,0)	b/d	b/d	b/d	b/d	28 (46,7)	
Kryptogeniczna	b/d	b/d	34 (24,6)	22 (26,2)	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d
Objawowa	b/d	b/d	64 (46,4)	41 (48,8)	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d
Etiologia padaczki, n (%)	b/d	b/d	35 (54,7) N=64	17 (42,5) N=40	b/d	b/d	b/d	b/d	10 (16,7)	



Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką – analiza kliniczna

Parametr	Badanie Cho 2011		Badanie Helmstaedter 2010		Badanie KOMET 2008		Badanie Brodie 2007*		Badanie Czapiński 1996	
	LEV	CBZ-CR	LEV	CBZ	LEV	CBZ-CR lub VP-ER	LEV	CBZ-CR	(VP+VPA)-ER	CBZ-CR
Grupa chorych	Pourazowa (w tym urazy głowy)	b/d	13 (20,0) N=65	11 (26,8) N=41	b/d	b/d	b/d	b/d	10 (16,7)	
	W chorobach nowotworowych	b/d	7 (11,1) N=63	5 (12,2) N=41	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d
	Poinfekcyjna	b/d	1 (1,0) N=10	0 (0,0) N=106	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d
	Po urazach okołoporodowych	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	7 (11,6)	
	Rozwojowa	b/d	2 (3,0) N=66	3 (7,1) N=42	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d
W wyniku zapalenia opon i/lub mózgu	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	5 (8,3)	
	Inne	b/d	6 (9,1) N=66	5 (12,2) N=41	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d
Patologiczny zapis badania EEG (elektroencefalografii), n (%)	b/d	b/d	80 (60,1) N=133	44 (52,4)	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d
Dni z napadami w ciągu ostatnich 6 miesięcy, średnia (SD)	b/d	b/d	6,2 (17,5)	4,6 (11,4)	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d
Obniżona ocena	b/d	b/d	31 (25,2) N=123	22 (29,3) N=75	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d
	Stanu zdrowia	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d



Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką – analiza kliniczna

Parametr	Badanie Cho 2011		Badanie Helmstaedter 2010		Badanie KOMET 2008		Badanie Brodke 2007*		Badanie Czapiński 1996	
	LEV	CBZ-CR	LEV	CBZ	LEV	CBZ-CR lub VP-ER	LEV	CBZ-CR	(VP+VPA)-ER	CBZ-CR
Grupa chorych (subiektywna), n (%)	Jakości życia	b/d	b/d	44 (55,0) N=80	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d
	Zdolności poznawczych	b/d	b/d	33 (45,8) N=72	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d
	Zdolności ruchowych	b/d	b/d	53 (70,7) N=75	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d
	Zdolności poznawczych	b/d	b/d	51 (60,7)	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d
Brak osłabienia w ocenie lekarza, n (%)	Wyniku testu EpiTrack	b/d	b/d	40 (47,6)	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d
	„Nauki ze słuchu”	b/d	b/d	30 (35,7)	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d
	„Zapamiętywania ze słuchu”	b/d	b/d	53 (67,9) N=78	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d
	Zdolności poznawczych	b/d	b/d	22 (26,2)	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d
Średnie osłabienie w ocenie lekarza, n (%)	Wyniku testu EpiTrack	b/d	b/d	17 (20,2)	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d
	„Nauki ze słuchu”	b/d	b/d	47 (56,6) N=83	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d
	„Zapamiętywania ze słuchu”	b/d	b/d	11 (9,0) N=122	2 (2,4)	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d
	Zdolności poznawczych	b/d	b/d	29 (21,0)	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d



Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką – analiza kliniczna

Parametr	Badanie Cho 2011		Badanie Helmstaedter 2010		Badanie KOMET 2008		Badanie Brodie 2007*		Badanie Czapiński 1996	
	LEV	CBZ-CR	LEV	CBZ	LEV	CBZ-CR lub VP-ER	LEV	CBZ-CR	(VP+VPA)-ER	CBZ-CR
Grupa chorych	b/d	b/d	13 (9,4)	11 (13,1)	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d
Zdolności poznawczych	b/d	b/d	46 (33,3)	27 (32,1)	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d
Wyniku testu EpiTrack	b/d	b/d	22 (15,9)	6 (7,1)	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d
Oslabienie w ocenie lekarza, n (%)	b/d	b/d	29 (22,0) N=132	23 (29,9) N=77	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d
„Nauki ze sluchu”	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d
„Zapamiętywanie ze sluchu”	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d
Napady w ostatnich 12 miesiacach, mediana (Q1-Q3)	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	4,0 (2,0–10,0)	3,0 (2,0–10,5)	b/d	b/d
Napady w ostatnich 3 miesiacach, mediana (Q1-Q3)	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	2,0 (1,0–4,5)	2,0 (1,0–5,0)	b/d	b/d
Czas trwania padaczki, mediana (Q1-Q3) [lata]	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	0,8 (0,3–2,4)	0,8 (0,3–2,7)	b/d	b/d
Czas od ostatniego napadu, mediana (Q1-Q3) [dni]	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	9,0 (3,0–23,0)	11,0 (4,0–28,0)	b/d	b/d

*dane przedstawiono jedynie dla populacji ITT

**również ludność wysp pacyficznych

Źródło: opracowanie własne na podstawie badań Cho 2011, Helmstaedter 2010, KOMET 2008, Brodie 2007, Czapiński 1996



3.4. Stosowane interwencje

Zalecana dawka wstępna lewetyracetamu wynosi 250 mg dwa razy na dobę i po dwóch tygodniach stosowania powinna być zwiększona do dawki 500 mg dwa razy na dobę. W zależności od odpowiedzi klinicznej, dawkę dobową można dalej zwiększać co dwa tygodnie o 250 mg dwa razy na dobę. Maksymalna dawka wynosi 1500 mg dwa razy na dobę [6]. W praktyce dawkowanie ustalane jest indywidualnie. W żadnym z włączonych do analizy badań dawka nie odbiegała od dawkowania zalecanego przez producenta.

Karbamazepina powinna być stosowana początkowo w dawce 100-200 mg raz lub 2 razy na dobę, następnie dawkę zwiększa się o 200 mg na dobę, do dawki 800-1200 mg na dobę, aż do uzyskania optymalnej reakcji na leczenie [3]. Dawkowanie przedstawione w badaniu *Helmstaedter 2010* nie odbiega od zalecanego przez producenta.

Terapię karbamazepiną o przedłużonym uwalnianiu zazwyczaj rozpoczyna się od dwóch tabletek 150 mg na dobę, następnie dawkę powoli zwiększa się do osiągnięcia indywidualnej dawki optymalnej [7]. W żadnym z włączonych do analizy badań dawkowanie CBZ-CR nie odbiega od dawkowania zalecanego przez producenta.

Dawka walproinianu sodu o przedłużonym uwalnianiu także dostosowywana jest indywidualnie. Zaleca się stosowanie średniej dawki dobowej 1200-2100 mg/dobę [2]. W badaniu *KOMET 2008* stosowano dawkę 1000-2000 mg na dobę. Natomiast w badaniu *Czapiński 1996* maksymalna dawka preparatu zawierającego kwas walproinowy i walproinian sodu wyniosła 3000 mg na dobę, (przy czym preparat zawiera 200 mg walproinianu sodu i 87 mg kwasu walproinowego, co odpowiada łącznie 300 mg walproinianu sodu), a zalecana dawka dla takiego preparatu to 20 do 30 mg/kg masy ciała na dobę, choć w razie konieczności dawka dobową może być nawet większa niż 50 mg/kg masy ciała [5].

Szczegółowe informacje dotyczące interwencji stosowanych w badaniach włączonych do analizy przedstawiono w poniższej tabeli.



Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką – analiza kliniczna

Tabela 6.
Opis interwencji w badaniach włączonych do analizy

Parametr	Badanie Cho 2011		Badanie Helmstaedter 2010		Badanie KOMET 2008		Badanie Brodie 2007		Badanie Czapiński 1996	
	badana	kontrolna	badana	kontrolna	badana	kontrolna	badana	kontrolna	badana	kontrolna
Substancja czynna	LEV	CBZ-CR	LEV	CBZ	LEV	CBZ-CR	LEV	CBZ-CR	(VP+VPA)-ER	CBZ-CR
Dawkowanie	1 000 mg/dobę	400 mg/dobę	średnia dawka LEV na wizycie kontrolnej wyniosła 1261±460 mg/dobę, a po 6 miesiącach 1311±500 mg/dobę	średnia dawka CBZ na wizycie kontrolnej wyniosła 717±300 mg/dobę, a po 6 miesiącach 789±357 mg/dobę	1 000-3 000 mg/dobę	600-1 600 mg/dobę	1 000-2 000 mg/dobę	200 mg na dobę, następnie zwiększono dawkę leku w zależności od występowania napadów. 1. poziom dawkowania: 400 mg/dobę; 2. poziom dawkowania: 800 mg/dobę; 3. poziom dawkowania: 1 200 mg/dobę	dawka początkowa 300 mg 2 razy na dobę; dawka maksymalna 3 000 mg na dobę; średnia dawka po 160 tygodniach wyniosła 1266,6 mg	dawka początkowa 200 mg 2 razy na dobę; dawka maksymalna 2 000 mg na dobę; średnia dawka po 160 tygodniach wyniosła 693,3 mg
Droga podania	p.o.	p.o.	p.o.	p.o.	p.o.	p.o.	p.o.	p.o.	p.o.	p.o.
Premedykacja i leczenie wspomagające	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak	brak

Źródło: opracowanie własne na podstawie badań Cho 2011, Helmstaedter 2010, KOMET 2008, Brodie 2007, Czapiński 1996



3.5. Punkty końcowe

W analizie oceniano wszystkie punkty końcowe z włączonych badań, z wyjątkiem badania *Czapiński 1996*, w przypadku którego wykorzystano jedynie punkt końcowy zbieżny z badaniem *Brodie 2007* (w celu wykonania porównania pośredniego).

Wszystkie punkty końcowe analizowane w niniejszym opracowaniu uznano za istotne klinicznie, zgodnie z definicją podaną przez AOTM: „Istotny klinicznie punkt końcowy mający znaczenie dla pacjenta – parametr/wynik, którego zmiana pod wpływem leczenia sprawiłaby, że to leczenie będzie pożądanym przez chorych. Odzwierciedlają wpływ leczenia: przedłużający życie, poprawiający samopoczucie chorego bądź pozwalający żyć bez powikłań choroby lub jej leczenia” [1]. Analizowano następujące punkty końcowe:

- brak napadów padaczkowych, oceniany w badaniach *Helmstaedter 2010* (porównanie LEV vs CBZ), *Brodie 2007* (porównanie LEV vs CBZ-CR) oraz *Czapiński 1996* (porównanie (VP+VPA)-ER vs CBZ-CR);
- czas do pierwszego napadu padaczkowego, oceniany w badaniu *KOMET 2008* (porównanie LEV vs CBZ-CR vs VP-ER);
- jakość życia, oceniana w badaniu *Helmstaedter 2010*;
- ocena zdolności poznawczych, rozpatrywana w badaniu *Helmstaedter 2010*;
- ogólna ocena zdrowia przez chorego, analizowana w badaniu *Helmstaedter 2010*;
- ocena zdolności ruchowych przez chorego, analizowana w badaniu *Helmstaedter 2010*;
- parametry snu i stanów emocjonalnych, oceniane w badaniu *Cho 2011*;
- zmiana wyniku w Narodowej Szpitalnej Skali Nasilenia Napadów Padaczkowych (NHS3, ang. *National Hospital Seizure Severity Scale*), analizowana w badaniu *Cho 2011*.
- profil bezpieczeństwa, oceniany w badaniach *KOMET 2008* oraz *Brodie 2007*.



Według Cochrane Handbook [12] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na podstawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (ang. *good clinical practice* – dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane. Ponieważ w analizowanych badaniach autorzy nie podali informacji, że zdarzenia niepożądane były związane ze stosowaną interwencją, w niniejszym raporcie przyjęto nazwę „zdarzenie niepożądane”. Jedynie w badaniu *KOMET 2008* podano odsetek chorych, u których wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane związane z leczeniem, więc w tym przypadku zastosowano nazwę „działanie niepożądane”.

W poniższych tabelach przedstawiono zestawienie analizowanych punktów końcowych w poszczególnych badaniach (Tabela 7) oraz ich definicji (Tabela 8).



Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką – analiza kliniczna

Tabela 7.
Charakterystyka punktów końcowych ocenianych w badaniach włączonych do analizy

Punkt końcowy	Badanie Cho, 2011		Badanie Helmsfaedter 2010		Badanie KOMET 2008		Badanie Brodie 2007		Badanie Czapiński 1996	
	LEV	CBZ-CR	LEV	CBZ	LEV	CBZ-CR lub VP-ER	LEV	CBZ-CR	(VP+VPA)-ER	CBZ-CR
Brak napadów padaczkowych	Nie oceniano	Nie oceniano	Oceniano w czasie 6 miesięcy	Oceniano w czasie 6 miesięcy	Nie oceniano	Nie oceniano	Oceniano w czasie 6 i 12 miesięcy	Oceniano w czasie 12 miesięcy (oraz w czasie 24 miesięcy, jednak danych tych nie wykorzystano w analizie) z całego okresu obserwacji równego 36 miesięcy	Nie oceniano	Nie oceniano
Czas do pierwszego napadu padaczkowego	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Oceniano w czasie 12 miesięcy	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano
Ocena jakości życia (Wskaźnik Dobrego Samopoczucia na podstawie kwestionariusza WHO-5)	Nie oceniano	Nie oceniano	Oceniano w czasie 6 miesięcy	Oceniano w czasie 6 miesięcy	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano
Ocena zdolności poznawczych przez chorego	Nie oceniano	Nie oceniano	Oceniano w czasie 6 miesięcy	Oceniano w czasie 6 miesięcy	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano
Ocena zdolności poznawczych przez lekarza	Nie oceniano	Nie oceniano	Oceniano w czasie 6 miesięcy	Oceniano w czasie 6 miesięcy	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano
Wynik testu EpiTrack	Nie oceniano	Nie oceniano	Oceniano w czasie 6 miesięcy	Oceniano w czasie 6 miesięcy	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano
Ocena zdolności uczenia się	Nie oceniano	Nie oceniano	Oceniano w czasie 6 miesięcy	Oceniano w czasie 6 miesięcy	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano
Ocena zdolności zapamiętywania	Nie oceniano	Nie oceniano	Oceniano w czasie 6 miesięcy	Oceniano w czasie 6 miesięcy	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano
Ogólna ocena zdrowia przez chorego	Nie oceniano	Nie oceniano	Oceniano w czasie 6 miesięcy	Oceniano w czasie 6 miesięcy	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano



Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką – analiza kliniczna

Punkt końcowy	Badanie Cho 2011		Badanie Helmslaedter 2010		Badanie KOMET-2008		Badanie Brodie 2007		Badanie Czapiński 1996	
	LEV	CBZ-CR	LEV	CBZ	LEV	CBZ-CR lub VP-ER	LEV	CBZ-CR	(VP+VPA)-ER	CBZ-CR
Ocena zdolności ruchowych przez chorego	Nie oceniano		Oceniano w czasie 6 miesięcy		Nie oceniano		Nie oceniano			Nie oceniano
Zmiana wyniku w skali depresji Becka (BDI-2, ang. <i>Beck's depression inventory-2</i>)	Oceniano w czasie 1-1,5 miesiąca		Nie oceniano		Nie oceniano		Nie oceniano			Nie oceniano
Zmiana wyniku w Szpitalnej Skali Lęku (HAS, ang. <i>Hospital Anxiety Scale</i>)	Oceniano w czasie 1-1,5 miesiąca		Nie oceniano		Nie oceniano		Nie oceniano			Nie oceniano
Zmiana wyniku w Kwestionariuszu Jakości Snu Pittsburgh (PSQI, ang. <i>Pittsburgh Sleep Quality Index</i>)	Oceniano w czasie 1-1,5 miesiąca		Nie oceniano		Nie oceniano		Nie oceniano			Nie oceniano
Zmiana wyniku w Skali Senności Epworth – wersja koreańska (KESS, ang. <i>Korean version of the Epworth Sleepiness Scale</i>)	Oceniano w czasie 1-1,5 miesiąca		Nie oceniano		Nie oceniano		Nie oceniano			Nie oceniano
Zmiana wyniku w Skali Latencji Snu	Oceniano w czasie 1-1,5 miesiąca		Nie oceniano		Nie oceniano		Nie oceniano			Nie oceniano
Zmiana wyniku w Skali Latencji Snu REM (ang. <i>rapid eye movement</i> – określenie fazy snu, w której występują szybkie ruchy gałek ocznych)	Oceniano w czasie 1-1,5 miesiąca		Nie oceniano		Nie oceniano		Nie oceniano			Nie oceniano
Zmiana całkowitego czasu snu	Oceniano w czasie 1-1,5 miesiąca		Nie oceniano		Nie oceniano		Nie oceniano			Nie oceniano
Zmiana efektywności snu	Oceniano w czasie 1-1,5 miesiąca		Nie oceniano		Nie oceniano		Nie oceniano			Nie oceniano
Zmiana procentowego udziału fazy snu N1	Oceniano w czasie 1-1,5 miesiąca		Nie oceniano		Nie oceniano		Nie oceniano			Nie oceniano

Parametry snu i stanów emocjonalnych



Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką – analiza kliniczna

Punkt końcowy	Badanie Cho 2011		Badanie Helmsstaedter 2010		Badanie KOMET 2008		Badanie Brodie 2007		Badanie Czapiński 1996	
	LEV	CBZ-CR	LEV	CBZ	LEV	CBZ-CR lub VP-ER	LEV	CBZ-CR	(VP+VPA)-ER	CBZ-CR
Zmiana procentowego udziału fazy snu N2	Oceniano w czasie 1-1,5 miesiąca		Nie oceniano		Nie oceniano		Nie oceniano		Nie oceniano	
Zmiana procentowego udziału fazy snu N3	Oceniano w czasie 1-1,5 miesiąca		Nie oceniano		Nie oceniano		Nie oceniano		Nie oceniano	
Zmiana procentowego udziału fazy snu REM	Oceniano w czasie 1-1,5 miesiąca		Nie oceniano		Nie oceniano		Nie oceniano		Nie oceniano	
Zmiana wyniku dla wskaźnika pobudzenia	Oceniano w czasie 1-1,5 miesiąca		Nie oceniano		Nie oceniano		Nie oceniano		Nie oceniano	
Zmiana czasu czuwania wtrąconego (WASO, ang. <i>Wake time After Sleep Onset</i>)	Oceniano w czasie 1-1,5 miesiąca		Nie oceniano		Nie oceniano		Nie oceniano		Nie oceniano	
Zmiana wyniku w Narodowej Szpitalnej Skali Nasilenia Napadów Padaczkowych (NHS3, ang. <i>National Hospital Seizure Severity Scale</i>)	Oceniano w czasie 1-1,5 miesiąca		Nie oceniano		Nie oceniano		Nie oceniano		Nie oceniano	
Profil bezpieczeństwa	Nie oceniano		Nie oceniano		Oceniano w czasie 12 miesięcy		Oceniano w czasie 12 miesięcy		Oceniano w czasie 36 miesięcy; jednak danych tych nie wykorzystano w analizie	

Źródło: opracowanie własne na podstawie badań Cho 2011, Helmsstaedter 2010, KOMET 2008, Brodie 2007, Czapiński 1996



Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką – analiza kliniczna

Tabela 8.
Definicje punktów końcowych ocenianych w badaniach włączonych do analizy efektywności klinicznej LEV względem CBZ, CBZ-CR, VP-ER i (VP+VPA)-ER

Badanie	Definicja
Brak napadów padaczkowych	
<i>Helmstaedter 2010</i>	Całkowity brak napadów padaczkowych.
<i>Brodie 2007</i>	Całkowity brak napadów padaczkowych; chorzy dysponowali odpowiednimi dzienniczkami, w których odnotowywali rodzaj i liczbę napadów padaczkowych.
<i>Czapiński 1996</i>	Całkowity brak napadów padaczkowych; chorzy dysponowali odpowiednimi dzienniczkami, w których odnotowywali rodzaj i liczbę napadów padaczkowych.
Czas do pierwszego napadu padaczkowego	
<i>KOMET 2008</i>	Czas do wystąpienia pierwszego napadu padaczkowego.
Ocena jakości życia (Wskaźnik Dobrego Samopoczucia na podstawie kwestionariusza WHO-5)	
<i>Helmstaedter 2010</i>	<p>Kwestionariusz oceny jakości życia składający się z 5 pytań, każde oceniane w 5-stopniowej skali:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Czułam się wesoła/Czułem się wesoły i w dobrym nastroju;2. Czułam się spokojna i odprężona/Czułem się spokojny i odprężony3. Czułam się aktywna i energiczna/Czułem się aktywny i energiczny4. Budziłam się z uczuciem świeżości i wypoczęta/Budziłem się z uczuciem świeżości i wypoczęty5. Moje życie codzienne było wypełnione interesującymi mnie sprawami <p>Maksymalna liczba punktów do uzyskania to 25 i oznacza najlepszą jakość życia.</p>
Ocena zdolności poznawczych	
<i>Helmstaedter 2010</i>	<p>Samodzielna ocena zdolności poznawczych składała się z 3 pytań, wynik powyżej 2 wskazywał na zaburzenia.</p> <p>Ocena zdolności poznawczych przez lekarza przed przystąpieniem do badania przebiegała według następującej skali: 1 – normalne, 2 – lekko zaburzone, 3 – umiarkowanie zaburzone, 4 – silnie zaburzone. Po 6 miesiącach lekarz oceniał stopień zmian w zdolnościach poznawczych według następującej punktacji: 0 – brak zmian, 1 – średnia poprawa, 2 – duża poprawa, -1 – średnie pogorszenie, -2 – duże pogorszenie.</p> <p>Test EpiTrack jest narzędziem przesiewowym służącym do oceny niekorzystnych skutków stosowania leków przeciwpadaczkowych, składa się z 6 kategorii oceniających uwagę i zdolności poznawcze. Maksymalny wynik to 45 punktów. Wynik do 25 punktów włącznie oznacza występowanie znacznych zaburzeń, wynik między 26 a 28 punktów oznacza łagodne zaburzenia.</p> <p>Do oceny zdolności uczenia się i zapamiętywania wykorzystano skróconą wersję Niemieckiej Metody Nauki Werbalnej oraz test pamięci VLMT (ang. <i>Verbal Learning Memory Test</i> – test zapamiętywania ze słuchu). Wynik ≥ 5 interpretowano jako normalny, między 3 a 4 jako łagodne zaburzenia, a wynik między 1 a 2 jako znaczące zaburzenia.</p>
Ogólna ocena zdrowia przez chorego	
<i>Helmstaedter 2010</i>	Ogólną ocenę zdrowia określano na podstawie skali od 0 do 100 punktów; wynik poniżej 50 punktów interpretowano jako odzwierciedlenie słabszego zdrowia.
Ocena zdolności ruchowych przez chorego	
<i>Helmstaedter 2010</i>	Ocena zdolności ruchowych składała się z 2 pytań, wynik poniżej 5 wskazywał na zaburzenia.



Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką – analiza kliniczna

Badanie	Definicja
Parametry snu i stanów emocjonalnych	
Cho 2011	<p>Parametry snu oceniano za pomocą skal i kwestionariuszy.</p> <p>Skala depresji Becka (BDI-2, ang. <i>Beck's depression inventory-2</i>) składa się z 21 pytań, na które chory samodzielnie udziela odpowiedzi, większa intensywność objawów odpowiada większej liczbie punktów. Wynik od 0 do 13 punktów oznacza minimalną depresję, 14-19 punktów oznacza łagodną depresję, 20-28 punktów oznacza umiarkowaną depresję, 29-63 punktów oznacza ciężką depresję.</p> <p>Szpitalna Skala Lęku (HAS, ang. <i>Hospital Anxiety Scale</i>) jest częścią Szpitalnej Skali Depresji i Lęku (HADS, ang. <i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i>). HAS składa się z 7 pytań dotyczących lęku (kolejne 7 pytań dotyczy depresji). Za każde z pytań maksymalna liczba punktów wynosi 3, co oznacza że w skali HAS chory może uzyskać do 21 punktów. Interpretacja punktacji przedstawia się następująco: 0-7 punktów – brak lęków, 8-10 punktów – występowanie łagodnych lęków, 11-15 punktów – występowanie umiarkowanych lęków, 16-21 punktów – występowanie poważnych lęków.</p> <p>Kwestionariusz Jakości Snu Pittsburgh (PSQI, ang. <i>Pittsburgh Sleep Quality Index</i>) składa się z 19 pytań zgrupowanych w 7 kategoriach i służy ocenie jakości snu. Maksymalna liczba punktów jaką może uzyskać chory to 21. Wyższy wynik oznacza gorszą jakość snu.</p> <p>Skala Senności Epworth – wersja koreańska (KESS, ang. <i>Korean version of the Epworth Sleepiness Scale</i>) oceniająca prawdopodobieństwo zaśnięcia podczas codziennych czynności. Wyszczególnionych jest 8 czynności, w każdej z nich chory za pomocą punktacji od 0 do 3 określa prawdopodobieństwo zaśnięcia. 0 oznacza brak szans na zaśnięcie, 3 – duże szanse zaśnięcia. Wynik od 0 do 7 punktów oznacza brak problemów z sennością, 8-9 punktów – średni poziom senności, 10-15 punktów – nadmierna senność, w zależności od sytuacji, 16-24 – nadmierna senność wymagająca konsultacji z lekarzem.</p> <p>Skala Latencji Snu – bazuje na jednym z podstawowych parametrów opisu snu, wyznaczany na podstawie badania polisomnograficznego. Latencja snu oznacza czas od położenia się do łóżka i zgaszenia światła do pierwszego wystąpienia stadium 2. snu, lub każdego innego stadium snu poza stadium 1.</p> <p>Skala Latencji Snu REM (ang. <i>rapid eye movement</i> – określenie fazy snu, w której występują szybkie ruchy gałek ocznych) – oznacza czas od położenia się do łóżka i zgaszenia światła do pierwszego wystąpienia stadium snu REM.</p> <p>Całkowity czas snu w badaniu nie jest sprecyzowany, jednak najprawdopodobniej jest to liczba godzin przespanych w czasie 1-1,5 miesiąca.</p> <p>Zmiana efektywności snu – efektywność snu obliczana jest w procentach, całkowity czas snu podzielony jest przez czas spędzony w łóżku, a następnie pomnożony przez 100%.</p> <p>Zmiana procentowego udziału fazy snu N1 (N2, N3, REM) – parametr, za pomocą którego oceniano procentowy udział fazy 1. snu (lub odpowiednio 2., 3. i REM) w całkowitym czasie snu w nocy.</p> <p>Zmiana wyniku dla wskaźnika przebudzeń – liczba spontanicznych przebudzeń (nie związanych z problemami ze strony dróg oddechowych, ruchami kończyn czy chrapaniem) pomnożona przez całkowitą liczbę przespanych godzin; przebudzenie definiowane jest jako obudzenie na 3-15 sekund lub występowanie fal alfa. Zazwyczaj osoba nie jest świadoma przebudzenia.</p> <p>Zmiana czasu czuwania wtrąconego (WASO) definiowanego jako całkowity czas czuwania z wykluczeniem latencji snu.</p>
Narodowa Szpitalna Skala Nasilenia Napadów Padaczkowych (NHS3, ang. <i>National Hospital Seizure Severity Scale</i>)	
Cho 2011	Skala na podstawie, której oceniane jest nasilenie napadów padaczkowych, ocena dokonywana jest przez wywiad z chorym i świadkiem napadów. Maksymalna liczba punktów jaką może uzyskać chory to 27. Wyższy wynik oznacza zwiększone nasilenie napadów.

Źródło: opracowanie własne na podstawie badań Cho 2011, Helmstaedter 2010, KOMET 2008, Brodie 2007, Czapiński 1996



3.6. Ocena homogeniczności

3.6.1. Badania *Brodie 2007* i *KOMET 2008*

Kwalifikacji badań do metaanaliz dokonano w wyniku oceny długości okresów obserwacji oraz wspólnych punktów końcowych.

Szczegółowa ocena homogeniczności została zatem przeprowadzona dla badań *Brodie 2007* i *KOMET 2008*, ponieważ część punktów końcowych z obu badań uznano za tożsame i wyniki te potencjalnie mogą zostać poddane metaanalizie.

W przypadku danych demograficznych, jeżeli nie istniały istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami, homogeniczność uznawano za wysoką. Tak oceniono zatem homogeniczność grup badanych pod względem odsetka mężczyzn, wieku, odsetka osób rasy czarnej i Azjatów. Jedynie w przypadku odsetka osób rasy białej zaobserwowano istotne różnice, zatem homogeniczność oceniono jako niską. Niemożliwe było ocenienie różnic pomiędzy grupami kontrolnymi, z powodu braku danych na temat grupy CBZ-CR w badaniu *KOMET 2008*.

W obu badaniach włączano chorych w wieku powyżej 16 lat, ze zdiagnozowaną padaczką, z napadami częściowymi lub uogólnionymi o jednoznacznym początku ogniskowym albo uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi bez wyraźnego początku ogniskowego (w badaniu *Brodie 2007*) lub z napadami wszystkich rodzajów (w badaniu *KOMET 2008*). Ponadto chorzy musieli mieć co najmniej 2 nieprovokowane napady padaczkowe w ciągu roku (w badaniu *Brodie 2007*) lub 2 lat (w badaniu *KOMET 2008*), przy czym co najmniej jeden napad w ciągu poprzedzających 3 miesięcy (w badaniu *Brodie 2007*) lub 6 miesięcy (w badaniu *KOMET 2008*).

W badaniu *KOMET 2008* dozwolone było stosowanie wcześniej leków ratujących (np. lorazepam, diazepam), a także stosowanie innych leków przeciwpadaczkowych (z wyjątkiem LEV, CBZ lub VP) przez okres nie dłuższy niż 2 tygodnie.



Na podstawie danych demograficznych oraz porównania kryteriów włączenia chorych do badań uznano, że homogeniczność badań *Brodie 2007* i *KOMET 2008* pod względem populacji jest średnia.

W obu grupach badanych dawki LEV wahały się od 1000 mg do 3000 mg na dobę. Homogeniczność grup uznano za wysoką. W przypadku grup kontrolnych w badaniu *Brodie 2007* zakres podawanych dawek wynosił 400-1600 mg na dobę, a w badaniu *KOMET 2008* 600-1600 mg na dobę, wobec czego homogeniczność grup oceniono na średnią.

Homogeniczność badań pod względem punktów końcowych określono jako średnią, ponieważ nie jest jasne, czy w obu badaniach jednakowo definiowane były odnotowywane zdarzenia niepożądane. W badaniu *KOMET 2008* podano, że były to zdarzenia niepożądane, które wystąpiły w czasie leczenia (nie występowały przed rozpoczęciem leczenia) lub występowały przed rozpoczęciem leczenia, ale ich nasilenie zwiększyło się w czasie leczenia. Natomiast w badaniu *Brodie 2007* nie określono w dokładny sposób jakie zdarzenia notowano, wydaje się jednak że także były to zdarzenia, które wystąpiły w czasie leczenia.

Oba badania są randomizowane, lecz w badaniu *KOMET 2008* (dostępnym jedynie jako abstrakt) nie ma opisu metody randomizacji. Ponadto badanie to jest niezaślepienie, w przeciwieństwie do badania *Brodie 2007*. Oba badania są wieloośrodkowe.

Należy podkreślić, że przydział chorych do badania *KOMET 2008* odbywał się w taki sposób, iż najpierw przydzielano ich do grupy CBZ-CR lub VP-ER, według opinii lekarzy. Następnie wewnątrz tych grup chorych randomizowane do pozostania przy tej terapii bądź do grupy LEV. Z tego powodu istnieje ryzyko, że pomiędzy grupami LEV (która składała się z dwóch podgrup, wyróżnionych w każdym z ramion CBZ-CR lub VP-ER) oraz grupami CBZ-CR i VP-ER istnieją różnice. Uznano jednak, że ponieważ autorzy badania dokonywali porównań pomiędzy tymi grupami, obliczając parametry statystyczne, grupy te prawdopodobnie są zrównoważone.



Z wyżej opisanych powodów oceniono homogeniczność badań pod względem metodyki na średnią.

Ostatecznie homogeniczność badań *Brodie 2007* i *KOMET 2008* oceniono ostatecznie jako średnią. Istniejące rozbieżności wydają się nie wpływać znacząco na potencjalne wyniki metaanaliz, dlatego też zdecydowano o ich przeprowadzeniu.

Szczegółowe dane dotyczące homogeniczności omawianych badań zestawiono w poniższej tabeli.



Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką – analiza kliniczna

-Tabela 9.
Podsumowanie oceny homogeniczności badań Brodie 2007 i KOMET 2008

Cecha	Porównywane badania						
	Brodie 2007			KOMET 2008			
	Grupa badana (LEV)	Grupa kontrolna (CBZ-CR)	Grupa badana (LEV)	Grupa kontrolna (CBZ-CR)	OR/MD (95% CI) Grupy badane	OR/MD (95% CI) Grupy kontrolne	
Liczba chorych	285	291	841	b/d	n/d	n/d	
Liczba mężczyzn (%)	146 (51,2)	171 (58,8)	466 (55,4)	b/d	0,85 (0,65; 1,11)	wysoka	
Wiek, średnia (SD) [lata]	39,8 (16,6)	39,0 (15,8)	40,61 (17,76)	b/d	-0,81 (-3,08; 1,46)	wysoka	
Rasa, n (%)	Biała	262 (91,9)	268 (92,1)	818 (97,3)	b/d	0,32 (0,18; 0,58)	niska
	Czarna	5 (1,8)	10 (3,4)	8 (1,0)	b/d	1,86 (0,60; 5,73)	wysoka
	Azjaci	1 (0,4)	4 (1,4)	8 (1,0)	b/d	0,37 (0,05; 2,94)	wysoka



Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką – analiza kliniczna

Cecha	Porównywane badania				OR/MD (95% CI) Grupy kontrolne	OR/MD (95% CI) Grupy badane	Homogeniczność Grupy badane	Homogeniczność Grupy kontrolne
	Brodie 2007		KOMET 2008					
	Grupa badana (LEV)	Grupa kontrolna (CBZ-CR)	Grupa badana (LEV)	Grupa kontrolna (CBZ-CR)				
Interwencja	<p>lewetyracetam p.o., w ciągu pierwszych dwóch tygodni w dawce 500 mg na dobę; następnie, w zależności od występowania napadów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1. poziom dawkowania: 1000 mg/dobę; • 2. poziom dawkowania: 2000 mg/dobę; • 3. poziom dawkowania: 3 000 mg/dobę 	<p>karbamazepina w postaci preparatu o przedłużonym uwalnianiu p.o., w ciągu pierwszych dwóch tygodni w dawce 200 mg na dobę; następnie, w zależności od występowania napadów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1. poziom dawkowania: 400 mg/dobę; • 2. poziom dawkowania: 800 mg/dobę; • 3. poziom dawkowania: 1600 mg/dobę 	<p>lewetyracetam p.o. 1000-3000 mg/dobę</p>	<p>karbamazepina p.o. w postaci preparatu o przedłużonym uwalnianiu 600-1600 mg/dobę</p>	n/d	n/d	wysoka	średnia



Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką – analiza kliniczna

Cecha	Porównywane badania				OR/MD (95% CI) Grupy badane	OR/MD (95% CI) Grupy kontrolne	Homogeniczność Grupy badane	Homogeniczność Grupy kontrolne
	Brodie 2007		KOMET 2008					
	Grupa badana (LEV)	Grupa kontrolna (CBZ-CR)	Grupa badana (LEV)	Grupa kontrolna (CBZ-CR)				
<p>Wspólne punkty końcowe, definicja</p> <p>Częstość występowania następujących zdarzeń niepożądanych (w czasie 12 miesięcy):</p> <ul style="list-style-type: none"> • zdarzeń niepożądanych ogółem; • zwiększenie masy ciała; • depresja; • ból głowy; • zapalenie nosogardzieli; • biegunka; • nudności; • wysypka; • zmęczenie; • zakończenie udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych 					n/d	n/d	średnia	średnia
	nie podano dokładnej definicji, określono jedynie, że zdarzenia niepożądane odnotowano w trakcie leczenia	określono jako zdarzenia niepożądane, które wystąpiły w czasie leczenia (nie występowały przed rozpoczęciem leczenia) lub występowały przed rozpoczęciem leczenia ale ich nasilenie zwiększyło się w czasie leczenia; podano jedynie zdarzenia, które wystąpiły u co najmniej 5% chorych w którejkolwiek z grup						
Metodyka Badania	Randomizacja	tak, opisana prawidłowo przeprowadzona metoda randomizacji	tak, nie opisano metody randomizacji		n/d	n/d	średnia	średnia
	Zaślepienie	tak, podwójne	nie		n/d	n/d	niska	niska
	Liczba ośrodków	85	269		n/d	n/d	wysoka	wysoka
	Ocena w skali Jadad	5/5	2/5		n/d	n/d	niska	niska

Źródło: opracowanie własne na podstawie badań Brodie 2007 i KOMET 2008



3.6.2. Badania *Brodie 2007* i *Czapiński 1996*

Badanie *Czapiński 1996* zostało włączone w celu wykonania porównania pośredniego lewetyracetamu z preparatem o przedłużonym uwalnianiu zawierającym kwas walproinowy i walproinian sodu, poprzez wspólną referencję, którą jest karbamazepina o przedłużonym uwalnianiu, z wykorzystaniem tego badania oraz badania *Brodie 2007*.

Z powodu danych demograficznych podanych dla obu grup łącznie w badaniu *Czapiński 1996* niemożliwe było obliczenie różnic pomiędzy grupami badanymi i kontrolnymi obu badań. Oszacowano jednak, że grupy są wysoce homogeniczne pod względem odsetka mężczyzn i średnio homogeniczne pod względem wieku.

W badaniu *Brodie 2007* włączano chorych w wieku powyżej 16 lat, a w badaniu *Czapiński 1996* powyżej 18 lat. W obu badaniach kryterium włączenia była nowozdiagnozowana padaczka z napadami częściowymi złożonymi, z lub bez wtórn timerie uogólnienia się napadów (w badaniu *Brodie 2007* dodatkowo chorzy mogli mieć napady toniczno-kloniczne bez wyraźnego początku ogniskowego). Dodatkowo chorzy musieli doświadczyć co najmniej 2 nieprovokowanych napadów padaczkowych (w odstępie co najmniej 48 godzin) w ciągu ostatniego roku, przy czym co najmniej jeden napad w ciągu poprzedzających 3 miesięcy (badanie *Brodie 2007*) lub co najmniej 2 napadów częściowych złożonych w ciągu ostatnich 6 miesięcy (badanie *Czapiński 1996*). Homogeniczność badań pod względem populacji oceniono zatem na średnią.

Średnia homogeniczność cechowała także grupy kontrolne obu badań pod względem interwencji – dawki w badaniu *Brodie 2007* wynosiły 400-1600 mg na dobę, a w badaniu *Czapiński 1996* 400-2000 mg/dobę.

Zasadniczą różnicą pomiędzy badaniami był jednak okres obserwacji – w badaniu *Brodie 2007* 12 miesięcy, a w badaniu *Czapiński 1996* 36 miesięcy. Z tego powodu, pomimo, że w obu badaniach oceniano odsetek chorych, u których nie wystąpił



napad padaczkowy przez 12 miesięcy, uznano, że wyniki tego punktu końcowego nie są analogiczne. W badaniu *Czapiński 1996* bowiem 12-miesięczny okres bez napadów mógł rozpocząć się u indywidualnych chorych w różnych momentach trwania badania, natomiast w badaniu *Czapiński* musiał on obejmować dokładnie czas od rozpoczęcia do zakończenia udziału w badaniu. Homogeniczność badań pod względem punktów końcowych jest zatem niska.

Oba badania są randomizowane, lecz w badaniu *Czapiński 1996* nie ma opisu metody randomizacji. Ponadto badanie to jest niezaślepienie, w przeciwieństwie do badania *Brodie 2007*. Badanie *Brodie 2007* jest wieloośrodkowe, natomiast badanie *Czapiński 1996* było przeprowadzone tylko w jednym ośrodku.

Z wyżej opisanych powodów oceniono homogeniczność badań pod względem metodyki na niską.

Ostatecznie homogeniczność badań *Brodie 2007* i *Czapiński 1996* oceniono ostatecznie jako niską. Istniejące rozbieżności, głównie w okresie obserwacji mogą wpływać znacząco na potencjalne wyniki porównania pośredniego, dlatego też postanowiono o niewykonywaniu go metodą Buchera, czyli nieobliczaniu ilorazu szans dla porównania LEV i (VP+VPA)-ER, a jedynie zestawieniu wyników z obu badań, w celu przybliżonego szacowania wyniku takiego porównania.

Szczegółowe dane dotyczące homogeniczności omawianych badań zestawiono w poniższej tabeli.



Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką – analiza kliniczna

Tabela 10.
Podsumowanie oceny homogeniczności badań Brodie 2007 i Czapiński 1996

Cecha	Porównywane badania				Homogeniczność Grupy kontrolne
	Brodie 2007		Czapiński 1996		
	Grupa badana (LEV)	Grupa kontrolna (CBZ-CR)	Grupa badana ((VP+VPA)-ER)	Grupa kontrolna (CBZ-CR)	
Populacja - dane demograficzne					
Liczba chorych	285	291	30	30	n/d
Liczba mężczyzn (%)	146 (51,2)	171 (58,8)		32 (53,3)	wysoka
Wiek, średnia (SD) [lata]	39,8 (16,6)	39,0 (15,8)		24 (5)	średnia
Interwencja	<p>lewetyracetam p.o., w ciągu pierwszych dwóch tygodni w dawce 500 mg na dobę;</p> <p>następnie, w zależności od występowania napadów:</p> <ul style="list-style-type: none"> 1. poziom dawkowania: 1000 mg/dobę; 2. poziom dawkowania: 2000 mg/dobę; 3. poziom dawkowania: 3 000 mg/dobę 	<p>karbamazepina w postaci preparatu o przedłużonym uwalnianiu p.o., w ciągu pierwszych dwóch tygodni w dawce 200 mg na dobę;</p> <p>następnie, w zależności od występowania napadów:</p> <ul style="list-style-type: none"> 1. poziom dawkowania: 400 mg/dobę; 2. poziom dawkowania: 800 mg/dobę; 3. poziom dawkowania: 1600 mg/dobę 	<p>preparat o przedłużonym uwalnianiu zawierający walproinian sodu i kwas walproinowy p.o. w dawce początkowej 600 mg/dobę; dawka maksymalna 3000 mg/dobę</p>	<p>karbamazepina o przedłużonym uwalnianiu p.o. w dawce początkowej 400 mg/dobę ; dawka maksymalna 2000 mg/dobę</p>	n/d
					średnia



Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką – analiza kliniczna

Cecha	Porównywane badania				Homogeniczność Grupy badane	Homogeniczność Grupy kontrolne	
	Brodie 2007		Czapiński 1996				
Metodyka badania	Grupa badana (LEV)	Grupa kontrolna (CBZ-CR)	Grupa badana ((VP+VPA)-ER)	Grupa kontrolna (CBZ-CR)			
	Wspólne punkty końcowe, definicja	brak napadów padaczkowych w czasie 12 miesięcy				niska	niska
	Randomizacja	okres obserwacji: 12 miesięcy		okres obserwacji: 36 miesięcy			
	Zaslepienie	tak, opisano prawidłowo przeprowadzona metoda randomizacji		tak, nie opisano metody randomizacji		średnia	średnia
	Liczba ośrodków	tak, podwójne		nie		niska	niska
Ocena w skali Jadad	85		1		niska	niska	
	5/5		2/5		niska	niska	

Źródło: opracowanie własne na podstawie badań Brodie 2007 i Czapiński 1996



Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtómie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z noworozpoznana padaczką – analiza kliniczna

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką – analiza kliniczna

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]



Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką – analiza kliniczna

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką – analiza kliniczna

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]



Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką – analiza kliniczna

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]



Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką – analiza kliniczna

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką – analiza kliniczna

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]



Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką – analiza kliniczna

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

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



Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką – analiza kliniczna

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką – analiza kliniczna

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]



Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką – analiza kliniczna

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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



Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką – analiza kliniczna

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką – analiza kliniczna

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]



Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką – analiza kliniczna

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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



Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką – analiza kliniczna

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtómie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką – analiza kliniczna

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]



Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtómie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką – analiza kliniczna

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką – analiza kliniczna

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtómie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką – analiza kliniczna

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką – analiza kliniczna

[Redacted text block]

[Redacted text block]



Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką – analiza kliniczna

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]



Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką – analiza kliniczna

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtómie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką – analiza kliniczna

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtómie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką – analiza kliniczna



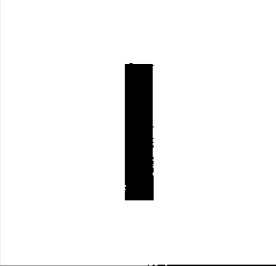
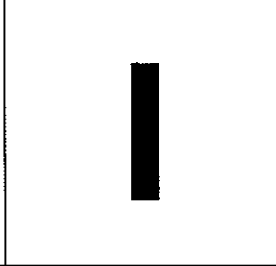
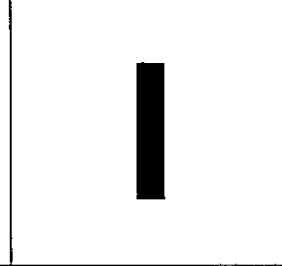






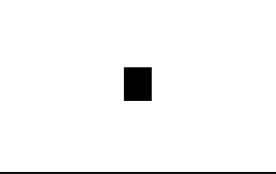
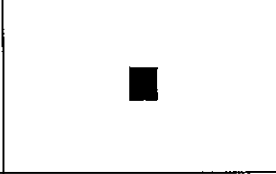
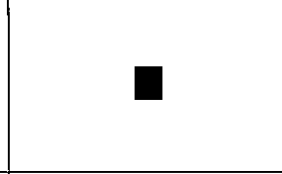
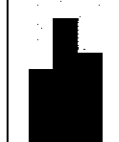
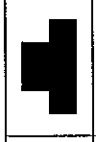
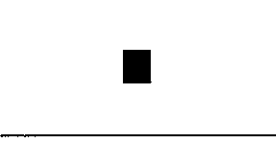
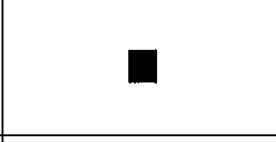



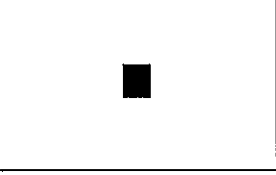
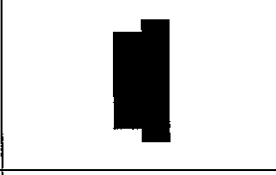
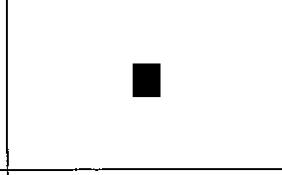

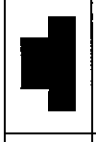
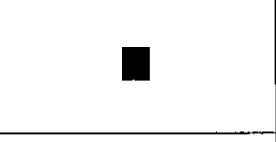

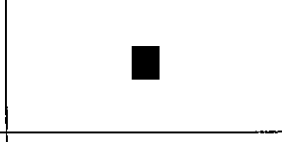

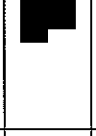
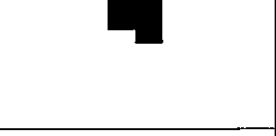

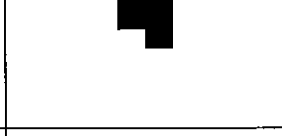
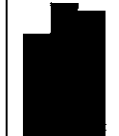




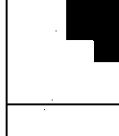


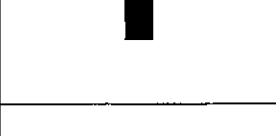

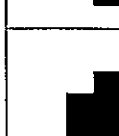
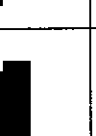

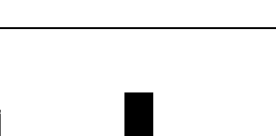
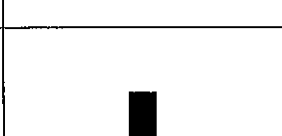

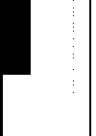
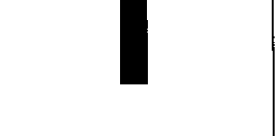







[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]



Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtómie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką – analiza kliniczna

[Redacted text block]

Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką – analiza kliniczna



Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych
wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z noworozpoznana padaczką – analiza kliniczna

[redacted]		[redacted]		[redacted]		[redacted]		[redacted]		[redacted]		[redacted]		[redacted]		[redacted]		[redacted]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]																				
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]																				
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych
wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką – analiza kliniczna



Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką – analiza kliniczna

Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką – analiza kliniczna



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

Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką – analiza kliniczna



Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką – analiza kliniczna





Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych
właśnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką – analiza kliniczna



Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką – analiza kliniczna





Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką – analiza kliniczna

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



Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką – analiza kliniczna

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



Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką – analiza kliniczna

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką – analiza kliniczna

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]



Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką – analiza kliniczna

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]



Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtómie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką – analiza kliniczna

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką – analiza kliniczna

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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



Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką – analiza kliniczna

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką – analiza kliniczna

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką – analiza kliniczna

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]



Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtómie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką – analiza kliniczna

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]



Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtómie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką – analiza kliniczna

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]



Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką – analiza kliniczna

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]



Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką – analiza kliniczna

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



Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtómie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką – analiza kliniczna

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]



Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtómie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką – analiza kliniczna

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]



Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką – analiza kliniczna

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]



Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką – analiza kliniczna

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką – analiza kliniczna

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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



Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką – analiza kliniczna

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtómie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką – analiza kliniczna

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]



Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką – analiza kliniczna

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]



Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtómie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką – analiza kliniczna

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtómie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką – analiza kliniczna

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtómie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką – analiza kliniczna

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]



Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką – analiza kliniczna

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]



Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką – analiza kliniczna

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]



Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką – analiza kliniczna

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]



Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką – analiza kliniczna

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką – analiza kliniczna

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]



Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtómie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką – analiza kliniczna

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

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



Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką – analiza kliniczna

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]







Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtómie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z noworozpoznana padaczką – analiza kliniczna

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

Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką – analiza kliniczna

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

Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką – analiza kliniczna



Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką – analiza kliniczna

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką – analiza kliniczna

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

Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką – analiza kliniczna



<hr/>																	
<hr/>																	
<hr/>																	



Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką – analiza kliniczna

Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką – analiza kliniczna



Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką – analiza kliniczna



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

Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych włośnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką – analiza kliniczna

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

Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką – analiza kliniczna

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

Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką – analiza kliniczna

[redacted]		[redacted]		[redacted]		[redacted]		[redacted]		[redacted]		[redacted]	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]



Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych włącznie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką – analiza kliniczna

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]																						
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]																						
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]																						
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]																						
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]																						



Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką – analiza kliniczna

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką – analiza kliniczna

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

13. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa lewetyracetamu na podstawie dokumentu PSUR

W poniższym rozdziale zaprezentowano dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa lewetyracetamu, uzyskane z okresowego raportu o bezpieczeństwie (PSUR, ang. *Periodic Safety Update Report*) [Redacted text]

[Redacted text block]



Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką – analiza kliniczna

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką – analiza kliniczna

[REDACTED]

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

Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką – analiza kliniczna

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

Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką – analiza kliniczna

Lp.	Imię i nazwisko chorego	Wiek		Sex		Wzrost		Ciężar ciała		Ciepłota ciała		Ciężar serca		Ciężar płuc		Ciężar wątroby		Ciężar nerek		Ciężar mózgu		
		rok	tydzień	rodzaj	rodzaj	cm	kg	°C	g	g	g	g	g	g	g	g	g	g	g	g	g	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką – analiza kliniczna

[Redacted]

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



Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką – analiza kliniczna

Lp	Wiek		Płeć		Czas trwania choroby		Czas trwania leczenia		Czas trwania obserwacji		Wynik
	min	max	m	k	min	max	min	max	min	max	
1	16	16	m	m	1	1	1	1	1	1	1
2	16	16	m	m	1	1	1	1	1	1	1
3	16	16	m	m	1	1	1	1	1	1	1
4	16	16	m	m	1	1	1	1	1	1	1
5	16	16	m	m	1	1	1	1	1	1	1
6	16	16	m	m	1	1	1	1	1	1	1
7	16	16	m	m	1	1	1	1	1	1	1
8	16	16	m	m	1	1	1	1	1	1	1
9	16	16	m	m	1	1	1	1	1	1	1
10	16	16	m	m	1	1	1	1	1	1	1
11	16	16	m	m	1	1	1	1	1	1	1
12	16	16	m	m	1	1	1	1	1	1	1
13	16	16	m	m	1	1	1	1	1	1	1
14	16	16	m	m	1	1	1	1	1	1	1
15	16	16	m	m	1	1	1	1	1	1	1
16	16	16	m	m	1	1	1	1	1	1	1
17	16	16	m	m	1	1	1	1	1	1	1
18	16	16	m	m	1	1	1	1	1	1	1
19	16	16	m	m	1	1	1	1	1	1	1
20	16	16	m	m	1	1	1	1	1	1	1
21	16	16	m	m	1	1	1	1	1	1	1
22	16	16	m	m	1	1	1	1	1	1	1
23	16	16	m	m	1	1	1	1	1	1	1
24	16	16	m	m	1	1	1	1	1	1	1
25	16	16	m	m	1	1	1	1	1	1	1
26	16	16	m	m	1	1	1	1	1	1	1
27	16	16	m	m	1	1	1	1	1	1	1
28	16	16	m	m	1	1	1	1	1	1	1
29	16	16	m	m	1	1	1	1	1	1	1
30	16	16	m	m	1	1	1	1	1	1	1
31	16	16	m	m	1	1	1	1	1	1	1
32	16	16	m	m	1	1	1	1	1	1	1
33	16	16	m	m	1	1	1	1	1	1	1
34	16	16	m	m	1	1	1	1	1	1	1
35	16	16	m	m	1	1	1	1	1	1	1
36	16	16	m	m	1	1	1	1	1	1	1
37	16	16	m	m	1	1	1	1	1	1	1
38	16	16	m	m	1	1	1	1	1	1	1
39	16	16	m	m	1	1	1	1	1	1	1
40	16	16	m	m	1	1	1	1	1	1	1
41	16	16	m	m	1	1	1	1	1	1	1
42	16	16	m	m	1	1	1	1	1	1	1
43	16	16	m	m	1	1	1	1	1	1	1
44	16	16	m	m	1	1	1	1	1	1	1
45	16	16	m	m	1	1	1	1	1	1	1
46	16	16	m	m	1	1	1	1	1	1	1
47	16	16	m	m	1	1	1	1	1	1	1
48	16	16	m	m	1	1	1	1	1	1	1
49	16	16	m	m	1	1	1	1	1	1	1
50	16	16	m	m	1	1	1	1	1	1	1
51	16	16	m	m	1	1	1	1	1	1	1
52	16	16	m	m	1	1	1	1	1	1	1
53	16	16	m	m	1	1	1	1	1	1	1
54	16	16	m	m	1	1	1	1	1	1	1
55	16	16	m	m	1	1	1	1	1	1	1
56	16	16	m	m	1	1	1	1	1	1	1
57	16	16	m	m	1	1	1	1	1	1	1
58	16	16	m	m	1	1	1	1	1	1	1
59	16	16	m	m	1	1	1	1	1	1	1
60	16	16	m	m	1	1	1	1	1	1	1
61	16	16	m	m	1	1	1	1	1	1	1
62	16	16	m	m	1	1	1	1	1	1	1
63	16	16	m	m	1	1	1	1	1	1	1
64	16	16	m	m	1	1	1	1	1	1	1
65	16	16	m	m	1	1	1	1	1	1	1
66	16	16	m	m	1	1	1	1	1	1	1
67	16	16	m	m	1	1	1	1	1	1	1
68	16	16	m	m	1	1	1	1	1	1	1
69	16	16	m	m	1	1	1	1	1	1	1
70	16	16	m	m	1	1	1	1	1	1	1
71	16	16	m	m	1	1	1	1	1	1	1
72	16	16	m	m	1	1	1	1	1	1	1
73	16	16	m	m	1	1	1	1	1	1	1
74	16	16	m	m	1	1	1	1	1	1	1
75	16	16	m	m	1	1	1	1	1	1	1
76	16	16	m	m	1	1	1	1	1	1	1
77	16	16	m	m	1	1	1	1	1	1	1
78	16	16	m	m	1	1	1	1	1	1	1
79	16	16	m	m	1	1	1	1	1	1	1
80	16	16	m	m	1	1	1	1	1	1	1
81	16	16	m	m	1	1	1	1	1	1	1
82	16	16	m	m	1	1	1	1	1	1	1
83	16	16	m	m	1	1	1	1	1	1	1
84	16	16	m	m	1	1	1	1	1	1	1
85	16	16	m	m	1	1	1	1	1	1	1
86	16	16	m	m	1	1	1	1	1	1	1
87	16	16	m	m	1	1	1	1	1	1	1
88	16	16	m	m	1	1	1	1	1	1	1
89	16	16	m	m	1	1	1	1	1	1	1
90	16	16	m	m	1	1	1	1	1	1	1
91	16	16	m	m	1	1	1	1	1	1	1
92	16	16	m	m	1	1	1	1	1	1	1
93	16	16	m	m	1	1	1	1	1	1	1
94	16	16	m	m	1	1	1	1	1	1	1
95	16	16	m	m	1	1	1	1	1	1	1
96	16	16	m	m	1	1	1	1	1	1	1
97	16	16	m	m	1	1	1	1	1	1	1
98	16	16	m	m	1	1	1	1	1	1	1
99	16	16	m	m	1	1	1	1	1	1	1
100	16	16	m	m	1	1	1	1	1	1	1



Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką – analiza kliniczna

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



14. Ograniczenia

Zidentyfikowano następujące ograniczenia analizy:

- do badania *Brodie 2007*, poza chorymi z napadami częściowymi lub wtórnie uogólnionymi, włączani byli także chorzy z uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi bez wyraźnego początku ogniskowego;
- badanie *KOMET 2008* dostępne jest jedynie w postaci abstraktu (nie opublikowano go dotychczas w postaci pełnotekstowej);
- do badania *KOMET 2008* włączano chorych ze wszystkimi rodzajami napadów padaczkowych;
- w badaniu *Helmstaedter 2010* brali udział chorzy z napadami częściowymi i uogólnionymi (nie podano czy było to pierwotne czy wtórne uogólnienie);
- do badania *Cho 2011* prawdopodobnie włączono chorych z Korei (nie została sprecyzowana rasa osób biorących udział w badaniu, podano jednak że stosowano koreańską wersję Skali Senności Epworth);
- w badaniu *Cho 2011* udział brali chorzy w wieku od 15 lat, czyli młodsi niż zdefiniowana populacja docelowa;
- przydział chorych do badania *KOMET 2008* odbywał się w taki sposób, iż najpierw przydzielano ich do grupy CBZ-CR lub VP-ER, według opinii lekarzy, następnie wewnątrz tych grup chorych randomizowane do pozostania przy tej terapii bądź do grupy LEV. Z tego powodu istnieje ryzyko, że pomiędzy grupami LEV (która składała się z dwóch podgrup, wyróżnionych w każdym z ramion CBZ-CR lub VP-ER) oraz grupami CBZ-CR i VP-ER istnieją różnice;
- w badaniu *KOMET 2008* dozwolone było stosowanie wcześniej leków ratujących (np. lorazepam, diazepam), a także stosowanie innych leków



przeciwpadaczkowych (z wyjątkiem LEV, CBZ lub VPA) przez okres nie dłuższy niż 2 tygodnie;

- z powodu różnych okresów obserwacji w badaniach *Brodie 2007* i *Czapiński 1996* niemożliwe było wykonanie porównania pośredniego metodą Buchera;
- ze względu na brak odpowiednich badań, niemożliwe było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa lewetyracetamu i kwasu walproinowego oraz walproinianu sodu o standardowym uwalnianiu;
- nie zidentyfikowano żadnych badań obserwacyjnych porównujących interwencję badaną z komparatorami w populacji docelowej.

15. Podsumowanie i wnioski końcowe

W ramach analizy klinicznej oceniono skuteczność i bezpieczeństwo leczenia nowozdiagnozowanych chorych z napadami padaczkowymi częściowymi lub wtórnie uogólnionymi z zastosowaniem lewetyracetamu w monoterapii.

Skuteczność LEV porównano względem CBZ, CBZ-CR, VP-ER i (VP+VPA)-ER. Odnaleziono 4 badania (*Cho 2011*, *Helmstaedter 2010*, *KOMET 2008* i *Brodie 2007*) porównujące lewetyracetam bezpośrednio z wybranymi komparatorami. Odnaleziono także jedno badanie, w którym przedstawione jest porównanie (VP+VPA)-ER z CBZ-CR (*Czapiński 1996*), i którego wyniki zestawiono z wynikami badania *Brodie 2007*.

Bezpieczeństwo LEV porównano względem CBZ-CR i VP-ER. Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie 2 badań (*KOMET 2008* i *Brodie 2007*), w których przedstawione jest porównanie lewetyracetamu bezpośrednio z CBZ-CR i VP-ER.

Analizie poddano następujące punkty końcowe:

- **dla porównania LEV vs CBZ-CR:**
 - brak napadów padaczkowych (badanie *Brodie 2007*);



Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką – analiza kliniczna

- czas do pierwszego napadu padaczkowego (badanie *KOMET 2008*);
- nasilenie napadów padaczkowych (badanie *Cho 2011*);
- profil bezpieczeństwa:
 - zdarzenia niepożądane ogółem (badanie *Brodie 2007*);
 - działania niepożądane ogółem (badanie *KOMET 2008*);
 - zakażenia i zarażenia pasożytnicze (badanie *Brodie 2007*);
 - zaburzenia metabolizmu i odżywiania (badania *KOMET 2008* i *Brodie 2007*);
 - zaburzenia psychiczne (badania *KOMET 2008* i *Brodie 2007*);
 - zaburzenia układu nerwowego (badania *KOMET 2008* i *Brodie 2007*);
 - zaburzenia ucha i błędnika (badania *KOMET 2008* i *Brodie 2007*);
 - zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia (badania *KOMET 2008* i *Brodie 2007*);
 - zaburzenia żołądka i jelit (badania *KOMET 2008* i *Brodie 2007*);
 - zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (badania *KOMET 2008* i *Brodie 2007*);
 - zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej (badanie *Brodie 2007*);
 - zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (badania *KOMET 2008* i *Brodie 2007*);
 - zakończenie udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych (badania *KOMET 2008* i *Brodie 2007*);
 - zgony (badanie *KOMET 2008*)..

Porównanie LEV z CBZ-CR wykazało, iż leki te mają porównywalną skuteczność. Jedynie w przypadku braku napadów padaczkowych, u chorych przyjmujących leczenie na 2. poziomie dawkowania w czasie 12 miesięcy (populacja PP) stwierdzono przewagę karbamazepiny o przedłużonym uwalnianiu nad lewetyracetamem.



Wykazano, iż LEV i CBZ-CR mają podobny profil bezpieczeństwa. Jednak w przypadku częstości występowania działań niepożądanych ogółem, nudności, wysypki oraz bólu pleców udowodniono przewagę LEV nad CBZ-CR w czasie 12 miesięcy. Z kolei przewagę CBZ-CR nad LEV stwierdzono w odniesieniu do częstości występowania depresji i bezsenności w czasie 12 miesięcy.

- **dla porównania LEV vs CBZ:**

- brak napadów padaczkowych (badanie *Helmstaedter 2010*);
- jakość życia – Wskaźnik Dobrego Samopoczucia (badanie *Helmstaedter 2010*);
- ogólna ocena zdrowia (badanie *Helmstaedter 2010*);
- zdolności poznawcze (badanie *Helmstaedter 2010*).

Na podstawie badania *Helmstaedter 2010* stwierdzono, iż LEV i CBZ działają podobnie. Wykazano jednak przewagę lewetyracetamu nad karbamazepiną w przypadku oceny zdolności poznawczych po 6 miesiącach leczenia (wynik testu EpiTrack – pogorszenie wyniku (istotnie statystycznie rzadziej w grupie LEV), ocena zdolności poznawczych przez lekarza – polepszenie (istotnie statystycznie częściej w grupie LEV) i pogorszenie wyniku (istotnie statystycznie rzadziej w grupie LEV), ocena zdolności poznawczych przez chorego – polepszenie wyniku (istotnie statystycznie częściej w grupie LEV). W przypadku pozostałych punktów końcowych nie wykazano różnicy między badanymi lekami.

- **dla porównania LEV vs VP-ER:**

- czas do pierwszego napadu padaczkowego (badanie *KOMET 2008*);
- profil bezpieczeństwa:
 - działania niepożądane ogółem (badanie *KOMET 2008*);
 - zaburzenia metabolizmu i odżywiania (badanie *KOMET 2008*);
 - zaburzenia psychiczne (badanie *KOMET 2008*);
 - zaburzenia układu nerwowego (badanie *KOMET 2008*);
 - zaburzenia ucha i błędnika (badanie *KOMET 2008*);



Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką – analiza kliniczna

- zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia (badanie *KOMET 2008*);
- zaburzenia żołądka i jelit (badanie *KOMET 2008*);
- zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (badanie *KOMET 2008*);
- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (badanie *KOMET 2008*);
- zakończenie udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych (badanie *KOMET 2008*);
- zgony (badanie *KOMET 2008*).

Lewetyracetam ma skuteczność porównywalną do walproinianu sodu, co wykazano na podstawie danych z badania *KOMET 2008*.

Porównanie LEV z VP-ER wykazało, iż leki te mają podobny profil bezpieczeństwa. Jednak dla częstości występowania zwiększenia masy ciała, drżenia, a także łysienia bezpieczeństwo stosowania LEV przeważa nad VP-ER w czasie 12 miesięcy. Z kolei takie zdarzenia niepożądane jak depresja, senność, zakończenie udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych znacznie częściej występowały w grupie otrzymującej lewetyracetam.

- **dla porównania LEV vs (VP+VPA)-ER:**

- brak napadów padaczkowych (badanie *Brodie 2007, Czapiński 1996*).

Lewetyracetam prawdopodobnie nie różni się od preparatu o przedłużonym uwalnianiu zawierającego walproinian sodu i kwas walproinowy pod względem skuteczności, co wykazano na podstawie danych z badań *Brodie 2007* oraz *Czapiński 1996*.

Na podstawie wyników badań włączonych do analizy stwierdzono, że lewetyracetam jest lekiem co najmniej tak skutecznym i bezpiecznym jak karbamazepina (o standardowym i przedłużonym uwalnianiu), walproinian sodu (o przedłużonym uwalnianiu) i preparat zawierający walproinian sodu i kwas walproinowy (o



przedłużonym uwalnianiu), a nawet wykazującym przewagę nad tymi lekami, zwłaszcza w aspekcie funkcji poznawczych chorego oraz profilu bezpieczeństwa. Na uwagę zasługuje także fakt, że dla karbamazepiny i walproinianu sodu oraz kwasu walproinowego istnieją ostrzeżenia dotyczące działania teratogennego [31, 37, 42] czy też wpływu na późniejszy rozwój dziecka [34, 35, 39, 41] a także powodowania ciężkich działań niepożądanych w wybranych grupach chorych [30, 32, 38], podczas gdy lewetyracetam nie ma takich ograniczeń związanych z bezpieczeństwem stosowania. Dane pochodzące z rejestrów *North American AED Pregnancy Register* [11] oraz z *UK Epilepsy and Pregnancy Register* [15], które zbierają dane na temat wpływu stosowania leków przeciwpadaczkowych u kobiet w ciąży na rozwój płodu, dowodzą, że ryzyko powstania wad rozwojowych jest dużo wyższe w przypadku stosowania walproinian niż leków nowej generacji, w tym lewetyracetamu.

Lewetyracetam ma także przewagę ze względu na brak interakcji z innymi lekami [72, 90], co może mieć duże znaczenie w terapii osób starszych, które w większości są leczone także z powodu innych chorób, zwłaszcza, że obecnie odnotowuje się wzrost rozpowszechnienia padaczki wśród osób w wieku 60-70 lat. Biorąc pod uwagę, że leczenie napadów padaczkowych ma charakter zindywidualizowany (lekarz dobierając terapię dla każdego chorego bierze pod uwagę szereg czynników, takich jak wiek, płeć, inne schorzenia) lewetyracetam może stanowić kolejną opcję terapeutyczną do wyboru, która będzie najbardziej właściwa dla chorych niemogących przyjmować karbamazepiny bądź kwasu walproinowego i jego pochodnych.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest rozszerzenie wskazania do finansowania ze środków publicznych (w ramach *Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych*) lewetyracetamu u nowozdiagnozowanych chorych z napadami padaczkowymi częściowymi lub wtórnie uogólnionymi.



16. Dyskusja

Wyniki porównań przeprowadzonych w ramach niniejszej analizy wskazują nie tylko na nie gorszą od karbamazepiny i walproinianu sodu oraz kwasu walproinowego skuteczność lewetyracetamu, lecz także jego przewagę pod względem oceny zdolności poznawczych względem karbamazepiny. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu analizowanych interwencji pozwala ponadto wnioskować, iż bezpieczeństwo lewetyracetamu jest porównywalne z bezpieczeństwem innych interwencji stosowanych w tym wskazaniu. Jednakże należy mieć na uwadze, że ze stosowaniem karbamazepiny oraz kwasu walproinowego i jego pochodnych w niektórych grupach chorych wiąże się z ryzykiem wystąpienia ciężkich działań niepożądanych (szczegółowy opis w rozdziale powyżej). Dla lewetyracetamu nie istnieją tego rodzaju ograniczenia, dlatego należy uznać, że jego profil bezpieczeństwa jest wyjątkowo korzystny.

Na podstawie oceny jakości danych według zaleceń GRADE stwierdzono, iż wszystkie punkty końcowe są istotne klinicznie, więc mają one wagę krytyczną.

Badanie *Cho 2011* było randomizowane, jednak zaślepiiony był jedynie lekarz odczytujący wyniki, przeprowadzono je na małej grupie chorych oraz zastosowano krótki okres obserwacji przez co wyniki mogą być obarczone błędem. Jakość danych z tego badania oceniono więc na bardzo niską. Podobnie jakość danych z badania *Helmstaedter 2010* została oceniona jako niska, gdyż podczas przydziału chorych do grup nie zastosowano randomizacji ani zaślepienia. Jakość danych z badania *KOMET 2008* także została oceniona jako niska. Przydział do grup w tym badaniu podlegał randomizacji, jednak nie zastosowano zaślepienia, a utrata chorych była znaczna. Badanie *Brodie 2007* opisano jako randomizowane i podwójnie zaślepienie, jednak z powodu znacznej utraty chorych z badania jakość danych oceniono na średnią. Natomiast jakość danych z badania *Czapiński 1996* określono jako bardzo niską. W badaniu tym przeprowadzono randomizację, jednak włączono do analizy niewielką grupę chorych, z której znaczną część utracono, ponadto nie zastosowano zaślepienia.



Wiarygodność wewnętrzna analizy oceniona była na podstawie jakości badań. Jej wyniki oparte zostały na badaniach randomizowanych w większości liczną i zróżnicowaną grupą chorych. Stwierdzono tym samym, że wiarygodność wewnętrzna analizy jest wysoka.

Wiarygodność zewnętrzna analizy oceniona została jako średnia, ponieważ w raporcie uwzględniono jedynie badania eksperymentalne. Nie można zatem stwierdzić, czy dane uzyskane w badaniach klinicznych pokrywają się z wynikami uzyskiwanymi w warunkach rzeczywistych. Wydaje się jednak, że badana w analizie populacja obejmuje szeroki zakres możliwych sytuacji klinicznych, może zatem zostać uznana za reprezentatywną, a wyniki końcowe mogą mieć odniesienie w polskiej praktyce klinicznej.

Z powodu braku adekwatnych danych nie oceniono skuteczności praktycznej.

Podczas systematycznego przeglądu literatury odnaleziono kilka opracowań wtórnych dla lewetyracetamu, które jednak nie zostały uwzględnione w niniejszej analizie z następujących powodów:

- *French 2001* [71] - podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa lewetyracetamu w leczeniu padaczki, zaburzeń lękowych i poznawczych, zebrane z badań klinicznych porównujących ten lek z placebo; nie uwzględniono w nim żadnego badania odpowiadającego populacji docelowej analizy. Niemniej wnioskiem z tego opracowania jest stwierdzenie, że lewetyracetam jest ogółem dobrze tolerowany i powoduje nieznacznie więcej zdarzeń niepożądanych niż placebo. Podkreślono jednak, że w celu pełnej oceny bezpieczeństwa, zwłaszcza rzadkich zdarzeń niepożądanych, konieczne jest przeprowadzenie badań o długim okresie obserwacji i z liczną grupą chorych;
- *French 2007* [72] - celem przeglądu była ocena skuteczności siedmiu leków przeciwpadaczkowych, tj. lewetyracetamu, gabapentyny, lamotryginy, topiramatu, tiagabiny, okskarbazepiny i zonisamidu w leczeniu napadów



częściowych i wtórnie uogólnionych u nowozdiagnozowanych chorych. Stwierdzono w nim jednak, że nie było wystarczających danych do oceny skuteczności lewetyracetamu;

- *LaRoche 2007* [90] i *LaRoche 2004* [91] – dwa przeglądy systematyczne, które oceniają skuteczność dziewięciu leków przeciwpadaczkowych, tj lewetyracetamu, felbamatu, gabapentyny, lamotryginy, topiramatu, tiagabiny, okskarbazepiny, zonisamidu i pregabaliny. Opierając się na badaniach dotyczących lekoopornej padaczki oceniono, że leki te mają porównywalną skuteczność. Wnioskiem na temat lewetyracetamu jest stwierdzenie, że jest to lek powodujący łagodne działania niepożądane oraz dla którego nie stwierdzono interakcji z innymi lekami;
- *Maguire 2008* [93] – przegląd systematyczny, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa lewetyracetamu, topiramatu i gabapentyny jako terapii adjuwantowych w leczeniu lekoopornej padaczki, tak więc opracowanie to nie odpowiada populacji docelowej niniejszej analizy. W populacji chorych z lekooporną padaczką wykazano skuteczność lewetyracetamu oraz korzystny profil bezpieczeństwa;
- *Tremont-Lukats 2008* [122] – przegląd systematyczny, który miał na celu ocenę skuteczności leków przeciwpadaczkowych w profilaktyce pierwszego napadu padaczkowego u chorych z guzem mózgu. Nie odnaleziono w nim żadnego badania dla lewetyracetamu, które spełniałoby kryteria włączenia;
- *Wilby 2005* [130] – przegląd systematyczny oceniający skuteczność i bezpieczeństwo następujących leków: lewetyracetam, gabapentyna, lamotrygina, okskarbazepina, tiagabina, topiramatu i wigabatryna. Dla lewetyracetamu odnaleziono jedynie badania, w których był on podawany jako terapia adjuwantowa i porównany z placebo. Badania te wykazały jego skuteczność i dobry profil bezpieczeństwa.



W drugim etapie przeglądu systematycznego odnaleziono także opracowanie wtórne *Powell 2011* [160], które miało na celu porównanie postaci karbamazepiny o przedłużonym i standardowym uwalnianiu. Stwierdzono w nim ostatecznie, że obecnie dowody naukowe nie potwierdzają ani nie zaprzeczają istnieniu przewagi postaci o przedłużonym uwalnianiu w skuteczności czy też profilu bezpieczeństwa. Z tego powodu także wnioskowanie na temat porównania lewetyracetamu z poszczególnymi postaciami karbamazepiny jest utrudnione, tym bardziej, że w niniejszej analizie porównania te są oparte na innych punktach końcowych i nie jest możliwe odniesienie tych wyników do siebie.

Istnieją dodatkowo trzy badania kliniczne, które spełniają kryteria włączenia do niniejszej analizy i których wyniki nie zostały opublikowane – jedno porównujące LEV z CBZ-CR u osób starszych (zakończone), jedno porównujące LEV z CBZ u chorych z padaczką wywołaną światłem (zakończone) oraz jedno badanie porównujące LEV z VP pod kątem wpływu na parametry krwi i naczyń (rekrutujące chorych). Wyniki tych badań prawdopodobnie mogą wpłynąć na wyniki i wnioski raportu.



17. Załączniki

17.1. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne

Odnaleziono 169 badań odpowiadających zapytaniu “levetiracetam” w bazach *National Institutes of Health* oraz *Current Controlled Trials Register*, 112 z nich zostało zakończonych, 24 są w trakcie rekrutacji chorych, 1 zostało przerwane, 5 nie rekrutuje już chorych, 1 jeszcze nie rekrutuje, a do 1 włączani są chorych poprzez zaproszenie. Spośród wszystkich odnalezionych badań 6 zostało przerwanych przed uzyskaniem wyników, w przypadku 3 badań odstąpiono od kontynuacji przed włączeniem chorych, a 1 zostało zawieszono. Z kolei 15 badań ma nieznaną status.

Większość badań nie spełniała kryteriów włączenia do analizy. Publikacje dotyczyły głównie badań jednoramiennych lub interwencją kontrolną dla lewetyracetamu nie był wybrany w *Analizie Problemu Decyzyjnego* komparator. Duża część publikacji nie dotyczyła leczenia chorych ze zdiagnozowaną padaczką częściową lub wtórnie uogólnioną. Ponadto lewetyracetam w wielu badaniach stosowany był dożylnie, jako terapia wspomagająca, dodana lub w II linii leczenia. Kilka odnalezionych badań dotyczyło biorównoważności, biodostępności, a także badania dawki.

W poniższej tabeli przedstawiono badania eksperymentalne, które spełniają kryteria włączenia do analizy. Po opublikowaniu wyników prawdopodobnie mogą mieć one wpływ na wyniki i wnioski z niniejszej analizy.



Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnice uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką – analiza kliniczna

Tabela 82

Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla lewetyracetamu w padacze częściowej lub wtórnice uogólnionej

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
Study on the Treatment of Elderly Patients With Older and Newer Antiepileptic Drugs	NCT00438451	Zakończone	Johannes Gutenberg University Mainz	RCT, podwójnie zaslepione	Analiza skuteczności i bezpieczeństwa stosowania LEV w porównaniu z CBZ-CR i lamotryginą u osób starszych.	21 lutego 2007	b/d
Photosensitivity Proof of Concept Trial.	NCT00894010	Zakończone	The Epilepsy Study Consortium	RCT, podwójnie zaslepione, cross-over	Analiza skuteczności stosowania LEV w porównaniu z CBZ jako leczenia napadów padaczkowych wywołanych światłem.	5 maja 2009	b/d
Antiepileptic Drugs and Vascular Risk Markers	NCT00774306	Rekrutujące chorych	Thomas Jefferson University	RCT, otwarte	Analiza skuteczności stosowania LEV w porównaniu z VP i fenytoiną.	16 października 2008	b/d

Źródło: opracowanie własne

Data ostatniego wyszukiwania: 27.06.2012r



Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką – analiza kliniczna

17.2. Strategia wyszukiwania w bazach głównych

17.2.1. I etap przeglądu systematycznego

Tabela 83.

Strategia wyszukiwania w bazie Embase i Medline wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań (I etap przeglądu systematycznego)

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Embase i Medline
#1	(Epilepsy OR "Comitial Disease" OR Epilepsia OR Epileptic OR Epilep* OR "Falling sickness" OR Epilepsies OR Seizure OR Convulsion).af	388891
#2	(Levetiracetam OR Levitiracetam OR "ucb L059" OR "ucb-L059" OR ucbL059 OR "ucb L060" OR "ucb-L060" OR ucbL060 OR "UCB 6474" OR "UCB-6474" OR UCB6474 OR Etiracetam OR Kopodex OR Matever OR Kepra OR Trund).af	4634
#3	(random* or randomised or randomized or controlled or control or prospectiv* or comparativ* or cohort* or retrospectiv* or observational or "cross-sectional" or "cross sectional" or "follow-up" or metaanalysis or "meta-analysis" or "meta analysis" OR "systematic review" OR "clinical trial" OR blind* OR mask* OR "systematic overview").af	13533251
#4	#1 AND #2 AND #3	2452
	usunięcie duplikatów	1719

Zródło: opracowanie własne

Data ostatniego wyszukiwania: 13.06.2012 r.

Tabela 84.

Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań (I etap przeglądu systematycznego)

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Cochrane Library
#1	(Epilepsy OR "Comitial Disease" OR Epilepsia OR Epileptic OR Epilep* OR "Falling sickness" OR Epilepsies OR Seizure OR Convulsion) [All text]	6149
#2	(Levetiracetam OR Levitiracetam OR "ucb L059" OR "ucb-L059" OR ucbL059 OR "ucb L060" OR "ucb-L060" OR ucbL060 OR "UCB 6474"	276



Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką – analiza kliniczna

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Cochrane Library
	OR "UCB-6474" OR UCB6474 OR Etiracetam OR Kopodex OR Matever OR Keppra OR Trund) [All text]	
#4	#1 AND #2	212

Zródło: opracowanie własne

Data ostatniego wyszukiwania: 13.06.2012 r.

17.2.2. II etap przeglądu systematycznego

Tabela 85.

Strategia wyszukiwania w bazie Embase i Medline wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań (II etap przeglądu systematycznego)

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Embase i Medline
#1	(Epilepsy OR "Comitial Disease" OR Epilepsia OR Epileptic OR Epilep* OR "Falling sickness" OR Epilepsies OR Seizure OR Convulsion).af	388950
#2	(Carbamazepine OR Carbamazepin OR CBZ OR Amizepin OR Amizepine OR Apo-carbamazepine OR Atretol OR Biston OR Calepsin OR Camapine OR Carbadac OR Carbategral OR Carbatol OR Carbazene OR Carbazep OR Carbazepin OR Carbazina OR Carmaz OR Carpaz OR Carzepin OR Carzepine OR Clostedal OR Convuline OR Carbatrol OR Epileptol OR Epimax OR Epitol OR Eposal OR Espa-lepsin OR Equetro OR Finlepsin OR Foxalepsin OR "g 32883" OR g32883 OR "g-32883" OR Hermolepsin OR Karbamazepin OR Kodapan OR Lexin OR Mazepine OR Mazetol OR Neugeron OR Nordotol OR Neurotop OR Neurotol OR Panitol OR Servimazepin OR Sirtal OR "Spd 417" OR Spd417 OR "Spd-417" OR Tardotol OR Taver OR Tegol OR Tegral OR Tegretal OR Tegretol OR Tegral OR Telesmin OR Temporal OR Teril OR Timonil).af	65408
#3	(Valproic OR Propylisopropylacetic OR Propylpentanoic OR Propylpentanoate OR Propylvalerate OR Propylvaleric OR Propylacetate OR Propylacetic OR Dipropylacetate OR Dipropylacetatic OR Dipropylacetic OR Apilepsin OR Atemperator OR Convulex OR Convulsofin OR Depacon OR Depakene OR Depakin OR Depakine OR Depalept OR Deprakine OR Depakene OR Depakote OR Dipropyl OR Divalproex OR Diprosin OR Epilam OR Epilex OR Ergenyl OR Epilim OR Everiden OR Goilim OR "Kw 6066 N" OR Labazene OR Leptilan OR Leptilanil OR Mylproin OR Myproic OR Orfil OR Orfiril OR Orlept OR Petilin OR Propymal OR Stavzor OR Valproate OR Vupral OR Valprolek OR Valcote OR Valeptol OR Valerin).af	64174



Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką – analiza kliniczna

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Embase i Medline
#4	("Controlled-release" OR "Modified-release" OR "Extended-release" OR "Prolonged-release" OR "Sustained-release" OR "Controlled-released" OR "Modified-released" OR "Extended-released" OR "Prolonged-released" OR "Sustained-released" OR release* OR "CR" OR "MR" OR "XR" OR "SR" OR Retard OR "delayed-released" OR "DR").af	1970788
#5	#2 AND #4	3958
#6	#3 AND #4	4369
#7	#5 OR #6	7045
#8	(randomised OR randomized OR random*).af	1638850
#9	#1 AND #7 AND #8	236
	usunięcie duplikatów	101

Źródło: opracowanie własne

Data ostatniego wyszukiwania: 18.06.2012 r.

Tabela 86.

Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań (II etap przeglądu systematycznego)

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Cochrane Library
#1	(Epilepsy OR "Comitial Disease" OR Epilepsia OR Epileptic OR Epilep* OR "Falling sickness" OR Epilepsies OR Seizure OR Convulsion) [All text]	6157
#2	(Carbamazepine OR Carbamazepin OR CBZ OR Amizepin OR Amizepine OR Apo-carbamazepine OR Atretol OR Biston OR Calepsin OR Camapine OR Carbadac OR Carbategral OR Carbatol OR Carbazene OR Carbazep OR Carbazepin OR Carbazina OR Carmaz OR Carpez OR Carzepin OR Carzepine OR Clostedal OR Convuline OR Carbatrol OR Epileptol OR Epimax OR Epitol OR Eposal OR Espa-lepsin OR Equetro OR Finlepsin OR Foxalepsin OR "g 32883" OR g32883 OR "g-32883" OR Hermolepsin OR Karbamazepin OR Kodapan OR Lexin OR Mazepine OR Mazetol OR Neugeron OR Nordotol OR Neurotop OR Neurotol OR Panitol OR Servimazepin OR Sirtal OR "Spd 417" OR Spd417 OR "Spd-417" OR Tardotol OR Taver OR Tegol OR Tegral OR Tegretal OR Tegretol OR Tegrital OR Telesmin OR Temporal OR Teril OR Timonil) [All text]	1633
#3	(Valproic OR Propylisopropylacetic OR Propylpentanoic OR Propylpentanoate OR Propylvalerate OR Propylvaleric OR Propylacetate OR Propylacetic OR Dipropylacetate OR	1458



Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką – analiza kliniczna

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Cochrane Library
	Dipropylacetatic OR Dipropylacetic OR Apilepsin OR Atemperator OR Convulex OR Convulsofin OR Depacon OR Depakene OR Depakin OR Depakine OR Depalept OR Deprakine OR Depakene OR Depakote OR Dipropyl OR Divalproex OR Diprosin OR Epilam OR Epilex OR Ergenyl OR Epilim OR Everiden OR Goilim OR "Kw 6066 N" OR Labazene OR Leptilan OR Leptilanil OR Mylproin OR Myproic OR Orfil OR Orfiril OR Orlept OR Petilin OR Propymal OR Stavzor OR Valproate OR Vupral OR Valprolek OR Valcote OR Valeptol OR Valerin) [All text]	
#4	("Controlled-release" OR "Modified-release" OR "Extended-release" OR "Prolonged-release" OR "Sustained-release" OR "Controlled-released" OR "Modified-released" OR "Extended-released" OR "Prolonged-released" OR "Sustained-released" OR release* OR "CR" OR "MR" OR "XR" OR "SR" OR Retard OR "delayed-released" OR "DR") [All text]	493524
#5	#2 AND #4	1145
#6	#3 AND #4	1034
#7	#5 OR #6	1876
#8	(randomised OR randomized OR random*) [All text]	432109
#9	#1 AND #7 AND #8	578

Źródło: opracowanie własne

Data ostatniego wyszukiwania: 18.06.2012 r.

17.2.3. III etap przeglądu systematycznego

Tabela 87.

Strategia wyszukiwania w bazie Embase i Medline wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań (III etap przeglądu systematycznego)

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Embase i Medline
#1	(Alzheimer's OR "AD" OR Alzheimer OR "diffuse cortical sclerosis" OR "Primary Senile Degenerative Dementia" OR "Presenile Dementia" OR "Acute Confusional Senile Dementia").af	1343800
#2	(Lamictal OR Lamiktal OR Labileno OR Crisomet OR "BW-430C" OR "bw 430 c" OR "bw 430c" OR "bw-430c78" OR "bw 430c78" OR bw430c OR bw430c78 OR lametil OR lamictin OR lamodex OR lamogine OR lamotrix OR neurium OR epitrigine OR lameptil OR lamilept OR lamitrin OR lamozor OR plexxo OR symla OR trogine OR lamotrigine).af	19174
#3	(Phenylethylbarbituric OR Phenylbarbital OR Phenemal OR	150249



Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką – analiza kliniczna

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Embase i Medline
	Phenobarbitone OR Luminal OR Gardenal OR Hysteps OR adonal OR aephenal OR agrypnal OR alepsal OR amylofene OR andral OR aphenylbarbit OR aphenyletten OR atrofen OR austrominal OR barbapil OR barbellen OR barbenyl OR barbilettae OR barbilixir OR barbinal OR barbiphen OR barbiphenyl OR barbivis OR barbonal OR barbonalett OR barbophen OR bardorm OR bartol OR bialminal OR calmetten OR calminal OR carbronal OR cardenal OR cemalonal OR codibarbitur OR coronaletta OR cratecil OR damoral OR dezibarbitur OR dormina OR dormiral OR dromural OR ensobarb OR ensodorm OR epanal OR epidorm OR epilol OR episedal OR epsylone OR eskabarb OR etilfen OR euneryl OR fenbital OR fenemal OR fenobarbital OR fenolbarbital OR fenosed OR fenylettae OR gardenale OR gardepanyl OR glysoletten OR haplopan OR haplos OR helional OR hennoletten OR hypnaletten OR "hypno-tablinetten" OR "hypno tablinetten" OR "hypnogen fragner" OR hypnolone OR hypnotal OR hypnotalon OR lefebar OR leonal OR lephebar OR lepinal OR lethyl OR linasen OR liquital OR lixophen OR lubergal OR lubrokal OR lumesettes OR lumesyn OR luminale OR luminaletas OR luminalette OR luminaletten OR luminalettes OR luminalum OR lumofridetten OR luphenil OR luramin OR menobarb OR molinal OR neurobarb OR nirvonol OR noptil OR "nova-pheno" OR "nova pheno" OR nundol OR parkotal OR pharmetten OR "phen bar" OR "phen-bar" OR phenaemal OR phenemal OR phenethylbarbital OR phenobal OR phenobarb OR phenobarbital OR phenobarbitol OR phenobarbiton OR phenobarbitural OR phenobarbyl OR phenonyl OR phenotal OR phenoturic OR phenoyl OR "phenyl ethyl barbituric acid" OR "phenylethyl barbituric acid" OR phenylethylmalonyl OR phenylethylmalonylurea OR phenyletten OR phenyral OR polcominal OR promptonal OR seda OR sedabar OR sedicat OR sedizorin OR sedlyn OR sedofen OR sedonal OR sedonettes OR seneval OR sevenal OR "sombutul mcclung" OR somnolens OR somnoletten OR somnoson OR somonal OR spasepilin OR starifen OR starilettae OR stental OR teolaxin OR theolaxin OR triabarb OR tridezibarbitur OR "uni-feno" OR versomnal OR wakobital OR zadoletten OR zadonal).af	
#4	#2 OR #3	164935
#5	(Carbamazepine OR Carbamazepin OR CBZ OR Amizepin OR Amizepine OR Apo-carbamazepine OR Atretol OR Biston OR Calepsin OR Camapine OR Carbadac OR Carbategral OR Carbatol OR Carbazene OR Carbazep OR Carbazepin OR Carbazina OR Carmaz OR Carpaz OR Carzepin OR Carzepine OR Clostedal OR Convuline OR Carbatrol OR Epileptol OR Epimax OR Epitol OR Eposal OR Espa-lepsin OR Equetro OR Finlepsin OR Foxalepsin OR "g 32883" OR g32883 OR "g-32883" OR Hermolepsin OR Karbamazepin OR Kodapan OR Lexin OR Mazepine OR Mazetol OR Neugeron OR Nordotol OR Neurotop OR Neurotol OR Panitol OR Servimazepin OR Sirtal OR "Spd 417" OR Spd417 OR "Spd-417" OR Tardotol OR Taver OR Tegol OR Tegral OR Tegretal OR Tegretol OR Tegrital OR Telesmin OR Temporal OR Teril OR Timonil).af	65246
#6	(Valproic OR Propylisopropylacetic OR Propylpentanoic OR Propylpentanoate OR Propylvalerate OR Propylvaleric OR	63978



Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką – analiza kliniczna

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Embase i Medline
	Propylacetate OR Propylacetic OR Dipropylacetate OR Dipropylacetatic OR Dipropylacetic OR Apilepsin OR Atemperator OR Convulex OR Convulsofin OR Depacon OR Depakene OR Depakin OR Depakine OR Depalept OR Deprakine OR Depakene OR Depakote OR Dipropyl OR Divalproex OR Diprosin OR Epilam OR Epilex OR Ergenyl OR Epilim OR Everiden OR Goilim OR "Kw 6066 N" OR Labazene OR Leptilan OR Leptilanil OR Mylproin OR Myproic OR Orfil OR Orfiril OR Orlept OR Petilin OR Propymal OR Stavzor OR Valproate OR Vupral OR Valprolek OR Valcote OR Valeptol OR Valerin).af	
#7	#5 OR #6	105940
#8	(randomised OR randomized OR random*).af	1629541
#9	#1 AND #4 AND #7 AND #8	99
	usunięcie duplikatów	95

Źródło: opracowanie własne

Data ostatniego wyszukiwania: 21.06.2012 r.

Tabela 88.

Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań (III etap przeglądu systematycznego)

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Cochrane Library
#1	(Alzheimer's OR "AD" OR Alzheimer OR "diffuse cortical sclerosis" OR "Primary Senile Degenerative Dementia" OR "Presenile Dementia" OR "Acute Confusional Senile Dementia") [All text]	17297
#2	(Lamictal OR Lamiktal OR Labileno OR Crisomet OR "BW-430C" OR "bw 430 c" OR "bw 430c" OR "bw-430c78" OR "bw 430c78" OR bw430c OR bw430c78 OR lamepil OR lamictin OR lamodex OR lamogine OR lamotrix OR neurium OR epitrigine OR lameptil OR lamilept OR lamitrin OR lamozor OR plexxo OR symla OR trogine OR lamotrigine) [All text]	727
#3	(Phenylethylbarbituric OR Phenylbarbital OR Phenemal OR Phenobarbitone OR Luminal OR Gardenal OR Hysteps OR adonal OR aephenal OR agrypna OR alepsal OR amylofene OR andral OR aphenylbarbit OR aphenyletten OR atrofene OR austrominal OR barbapil OR barbellene OR barbenyl OR barbilettae OR barbilixir OR barbinal OR barbiphen OR barbiphenyl OR barbivis OR barbonal OR barbonalett OR barbophen OR bardorm OR bartol OR bialminal OR calmetten OR calminal OR carbonal OR cardenal OR cemalonal OR codibarbital OR coronaletta OR cratecil OR damoral OR dezibarbitur OR dormina OR dormiral OR dromural OR ensobarb OR ensodorm OR epanal OR epidorm OR epilol OR episedal OR epsylone OR	1717



Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką – analiza kliniczna

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Cochrane Library
	eskabarb OR etilfen OR euneryl OR fenbital OR fenemal OR fenobarbital OR fenolbarbital OR fenosed OR fenylettae OR gardenale OR gardepanyl OR glysoletten OR haplopan OR haplos OR helional OR hennoletten OR hypnaletten OR "hypno-tablinetten" OR "hypno tablinetten" OR "hypnogen fragner" OR hypnolone OR hypnotal OR hypnotalon OR lefebar OR leonal OR lephebar OR lepinal OR lethyl OR linasen OR liquital OR lixophen OR lubergal OR lubrokal OR lumesettes OR lumesyn OR luminale OR luminaletas OR luminalette OR luminaletten OR luminalettes OR luminalum OR lumofridetten OR luphenil OR luramin OR menobarb OR molinal OR neurobarb OR nirvonal OR noptil OR "nova-pheno" OR "nova pheno" OR nunol OR parkotal OR pharmetten OR "phen bar" OR "phen-bar" OR phenaemal OR phenemal OR phenethylbarbital OR phenobal OR phenobarb OR phenobarbital OR phenobarbitol OR phenobarbiton OR phenobarbitural OR phenobarbyl OR phenonyl OR phenotal OR phenoturic OR phenoyl OR "phenyl ethyl barbituric acid" OR "phenylethyl barbituric acid" OR phenylethylmalonyl OR phenylethylmalonylurea OR phenyletten OR phenyral OR polcominal OR promptonal OR seda OR sedabar OR sedicat OR sedizorin OR sedlyn OR sedofen OR sedonal OR sedonettes OR seneval OR sevenal OR "sombutul mcclung" OR somnolens OR somnoletten OR somnosan OR somonal OR spasepilin OR starifen OR starilettae OR stental OR teolaxin OR theolaxin OR triabarb OR tridezibarbitur OR "uni-feno" OR versomnal OR wakobital OR zadoletten OR zadonal) [All text]	
#4	#2 OR #3	2385
#5	(Carbamazepine OR Carbamazepin OR CBZ OR Amizepin OR Amizepine OR Apo-carbamazepine OR Atretol OR Biston OR Calepsin OR Camapine OR Carbadac OR Carbategral OR Carbatol OR Carbazene OR Carbazep OR Carbazepin OR Carbazina OR Carmaz OR Carpaz OR Carzepin OR Carzepine OR Clostedal OR Convuline OR Carbatrol OR Epileptol OR Epimax OR Epitol OR Eposal OR Espa-lepsin OR Equetro OR Finlepsin OR Foxalepsin OR "g 32883" OR g32883 OR "g-32883" OR Hermolepsin OR Karbamazepin OR Kodapan OR Lexin OR Mazepine OR Mazetol OR Neugeron OR Nordotol OR Neurotop OR Neurotol OR Panitol OR Servimazepin OR Sirtal OR "Spd 417" OR Spd417 OR "Spd-417" OR Tardotol OR Taver OR Tegol OR Tegral OR Tegretal OR Tegretol OR Tegrital OR Telesmin OR Temporal OR Teril OR Timonil) [All text]	1633
#6	(Valproic OR Propylisopropylacetic OR Propylpentanoic OR Propylpentanoate OR Propylvalerate OR Propylvaleric OR Propylacetate OR Propylacetic OR Dipropylacetate OR Dipropylacetatic OR Dipropylacetic OR Apilepsin OR Atempurator OR Convulex OR Convulsofin OR Depacon OR Depakene OR Depakin OR Depakine OR Depalept OR Deprakine OR Depakene OR Depakote OR Dipropyl OR Divalproex OR Diprosin OR Epilam OR Epilex OR Ergenyl OR Epilim OR Everiden OR Goilim OR "Kw 6066 N" OR Labazene OR Leptilan OR Leptilanil OR Mylproin OR Myproic OR Orfil OR Orfiril OR Orlept OR Petilin OR Propymal OR Stavzor OR Valproate OR Vupral OR Valprolek OR Valcote OR Valeptol OR	1458



Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką – analiza kliniczna

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Cochrane Library
	Valerin) [All text]	
#7	#5 OR #6	2615
#8	(randomised OR randomized OR random*) [All text]	432109
#9	#1 AND #4 AND #7 AND #8	43

Źródło: opracowanie własne

Data ostatniego wyszukiwania: 21.06.2012 r.



Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką – analiza kliniczna

17.3. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

Tabela 89.

Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych

Baza	Strategia	Wynik
CRD (Centre for Reviews and Dissemination) http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/	levetiracetam	27
	carbamazepine	146
	valproate	104
	valproic	61
EMA (European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu	levetiracetam	1470
	carbamazepine	1580
	valproate	638
	valproic	406
FDA (Food and Drug Administration) http://www.fda.gov/default.htm oraz blackboxrx.com	levetiracetam	113
	carbamazepine	132
	valproate	123
	valproic	131
National Institutes of Health www.clinicaltrials.gov	levetiracetam	160
Current Controlled Trials Register http://www.controlled-trials.com/	levetiracetam	9
WHO (World Health Organization) www.who.int	levetiracetam	32
	carbamazepine	193
	valproate	114



Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką – analiza kliniczna

Baza	Strategia	Wynik
	valproic	140
URPL* (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) http://www.urpl.gov.pl/	lewetyracetam	25
	karbamazepina	100
	walproinian	73
	walproinowy	42

* zastosowano zapytania w języku polskim ponieważ jest to polska strona internetowa

Źródło: opracowanie własne

Data ostatniego wyszukiwania 28.06.2012 r.



Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnice uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką – analiza kliniczna

17.4. Charakterystyka badań włączonych do analizy

Cho 2011 [22]		
METODYKA		
<p>Badanie randomizowane, pojedynczo zaślepienie, podłużne, międzynarodowe; Opis metody randomizacji: brak; Zaślepienie: pojedyncze; Opis metody zaślepienia: nie; w badaniu zamieszczono jedynie informację, że oceny wyników dokonywał zaślepiiony lekarz; Opis utraty chorych z badania: 5/36 (13,9%); utrata chorych do okresu obserwacji lub słabego stosowania się do zaleceń badacza dotyczących przyjmowania leków lub snu; Skala Jadad: 2/5; Wyniki dla populacji ITT: nie; Klasyfikacja AOTM: IIA; Sponsor: grant Keimyung University Dongsan Medical Center, firma UCB Korea; Liczba ośrodków: 2 (Korea, USA); Okres obserwacji: 1-1,5 miesiąca; Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej $p < 0,05$; Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i> (w badaniu podano informację że dobór wielkości próby miał na celu wykazanie różnic pomiędzy lekami).</p>		
POPULACJA		
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none">• chorzy ze świeżo rozpoznaną padaczką przebiegającą z napadami częściowymi;• pierwszy napad padaczkowy pomiędzy 6. i 1. miesiącem przed włączeniem do badania. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none">• rozpoznanie padaczki pierwotnie uogólnionej, potwierdzone badaniem EEG;• chorzy z zaburzeniami snu, nocną polisomnografią;• napad dzień przed lub w trakcie nocnej polisomnografii, nadmierne spożycie kofeiny, uzależnienie od alkoholu, przyjmowanie nielegalnych substancji lub środków psychoaktywnych.		
Dane demograficzne		
Parametr	Grupa badana (LEV)	Grupa kontrolna (CBZ-CR)
Liczba chorych	16	15
Liczba mężczyzn (%)	11 (68,8)	11 (73,3)
Wiek, średnia (zakres) [lata]*	31,44 (15-66)	29,80 (15-49)
BMI, średnia (zakres) [kg/m ²]	22,82 (17,8-26,6)	22,25 (17,7-27,6)
Czynniki wpływające na kondycję chorego, n (%)	Spożywanie kofeiny	13 (81,3)
	Spożywanie alkoholu	3 (18,8)
	Palenie tytoniu	5 (31,3)
	Aktywność fizyczna	4 (25,0)
INTERWENCJA		



Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką – analiza kliniczna

Cho 2011 [22]

Interwencja badana: lewetyracetam p.o. w dawce 1 000 mg/dobę

Interwencja kontrolna: karbamazepina o przedłużonym uwalnianiu p.o. w dawce 400 mg/dobę

PUNKTY KOŃCOWE

- parametry snu:
 - zmiana wyniku w Skali Depresji Becka (BDI-2);
 - zmiana wyniku w Szpitalnej Skali Lęku (HAS);
 - zmiana wyniku w Narodowej Szpitalnej Skali Nasilenia Napadów Padaczkowych (NHS3);
 - zmiana wyniku w Kwestionariuszu Jakości Snu Pittsburgh (PSQI);
 - zmiana wyniku w Skali Senności Epworth – wersja koreańska (KESS);
 - zmiana wyniku w Skali Latencji Snu;
 - zmiana wyniku w Skali Latencji Snu REM;
 - zmiana całkowitego czasu snu;
 - zmiana wyniku dla poziomu snu N1% (procent 1. fazy snu/noc);
 - zmiana wyniku dla poziomu snu N2% (procent 2. fazy snu/noc);
 - zmiana wyniku dla poziomu snu N3% (procent 3. fazy snu/noc);
 - zmiana wyniku dla wskaźnika pobudzenia;
 - zmiana wyniku dla wskaźnika fazy REM;
 - zmiana wyniku dla czasu czuwania wtrąconego (WASO).



Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką – analiza kliniczna

Helmstaedter 2010 [25]

METODYKA

Badanie dwuramienne, nierandomizowane, wieloośrodkowe, otwarte;

przydział do grupy na podstawie decyzji lekarza prowadzącego

Opis metody randomizacji: n/d;

Zaślepienie: brak;

Opis metody zaślepienia: n/d;

Opis utraty chorych z badania: nie

W grupie przyjmującej LEV: 65 (15%) chorych, ze względu na braki w ocenie analizowanych punktów końcowych;

W grupie przyjmującej CBZ: 25 (16%) chorych, ze względu na braki w ocenie analizowanych punktów końcowych;

Skala Jadad: 0/5;

Wyniki dla populacji ITT: nie;

Klasyfikacja AOTM: IIC;

Sponsor: UCB;

Liczba ośrodków: poza informacją że badanie miało charakter wieloośrodkowy, brak danych odnośnie dokładnej liczby biorących udział w badaniu ośrodków;

Okres obserwacji: 6-12 miesięcy;

Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej $p < 0,05$;

Podejście do testowania hipotezy: *non-inferiority*.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- zdiagnozowana padaczka;
- wiek powyżej 16 lat;
- ocena zdolności poznawczych na początku badania i po 6 miesiącach trwania terapii.

Kryteria wykluczenia:

- brak wyszczególnionych kryteriów wykluczenia.

Dane demograficzne

Parametr	Grupa badana (LEV)	Liczba chorych (N)	Grupa kontrolna (CBZ)	Liczba chorych (N)
Liczba mężczyzn (%)	71 (51,4)	138	50 (59,5)	84
Wiek, średnia (SD) [lata]	47,3 (20,3)	138	48,8 (18,3)	84
Edukacja trwająca ponad 10 lat, n (%)	43 (31,2)	138	14 (16,7)	84
Wiek w momencie rozpoznania choroby, średnia (SD) [lata]	46,1 (20,4)	138	45,8 (19,2)	84
Czas trwania choroby, średnia (SD) [lata]	1,1 (3,6)	138	2,6 (7,4)	84
Rodzaj padaczki, n (%)	Idiopatyczna	40 (28,9)	21 (25,0)	84
	Kryptogeniczna	34 (24,6)	22 (26,2)	84
	Objawowa	64 (46,4)	41 (48,8)	84
Etiologia	Naczyniowa	35 (54,7)	17 (42,5)	40



Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką – analiza kliniczna

<i>Helmstaedter 2010 [25]</i>					
padaczki, n (%)	Pourazowa	13 (20,0)	65	11 (26,8)	41
	W chorobach nowotworowych	7 (11,1)	63	5 (12,2)	41
	Poinfekcyjna	1 (1,0)	10	0 (0,0)	106
	Rozwojowa	2 (3,0)	66	3 (7,1)	42
	Inne	6 (9,1)	66	5 (12,2)	41
Patologiczny zapis badania EEG, n (%)		80 (60,1)	133	44 (52,4)	84
Dni z napadami w ciągu ostatnich 6 miesięcy, średnia (SD)		6,2 (17,5)	138	4,6 (11,4)	84
Obniżona ocena (subiektywna), n (%)	Stanu zdrowia	31 (25,2)	123	22 (29,3)	75
	Jakości życia	75 (58,1)	129	44 (55,0)	80
	Zdolności poznawczych	62 (50,0)	124	33 (45,8)	72
	Zdolności ruchowych	76 (62,3)	122	53 (70,7)	75
Brak pogorszenia w ocenie lekarza, n (%)	Zdolności poznawczych	96 (69,6)	138	51 (60,7)	84
	EpiTrack	65 (47,1)	138	40 (47,6)	84
	„nauki ze słuchu”	47 (34,8)	135	30 (35,7)	84
	„zapamiętywania ze słuchu”	90 (69,8)	129	53 (67,9)	78
Średnie pogorszenie w ocenie lekarza, n (%)	Zdolności poznawczych	29 (21,0)	138	22 (26,2)	84
	EpiTrack	27 (19,6)	138	17 (20,2)	84
	„nauki ze słuchu”	66 (48,9)	135	47 (56,6)	83
	„zapamiętywania ze słuchu”	11 (9,0)	122	2 (2,4)	84
Pogorszenie w ocenie lekarza, n (%)	Zdolności poznawczych	13 (9,4)	138	11 (13,1)	84
	EpiTrack	46 (33,3)	138	27 (32,1)	84
	„nauki ze słuchu”	22 (15,9)	138	6 (7,1)	84
	„zapamiętywania ze słuchu”	29 (22,0)	132	23 (29,9)	77
INTERWENCJA					
Interwencja badana: lewetyracetam p.o. w dawce dopasowywanej indywidualnie (na wizycie w 1. lub 4. miesiącu trwania badania); średnia dawka LEV na wizycie kontrolnej wyniosła 1261±460 mg/dobę, a po 6 miesiącach 1311±500 mg/dobę.					



Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką – analiza kliniczna

Helmstaedter 2010 [25]

Interwencja kontrolna: karbamazepina w dawce dopasowywanej indywidualnie (na wizycie w 1. lub 4. miesiącu trwania badania); średnia dawka CBZ na wizycie kontrolnej wyniosła 717 ± 300 mg/dobę, a po 6 miesiącach 789 ± 357 mg/dobę.

PUNKTY KOŃCOWE

- odsetek chorych bez napadów padaczkowych;
- wynik testu EpiTrack
- ocena zdolności uczenia się;
- ocena zdolności zapamiętywania;
- ocena zdolności poznawczych przez lekarza;
- ogólna ocena zdrowia;
- ocena jakości życia;
- ocena zdolności poznawczych;
- ocena zdolności ruchowych.

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- wyniki dla grupy chorych niespełniających kryteriów włączenia do analizy – chorzy wcześniej leczeni.



Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką – analiza kliniczna

KOMET 2008 [23, 26, 27] (badanie opublikowane jedynie w formie abstraktu)

METODYKA

Badanie randomizowane, wieloośrodkowe, otwarte;

Opis metody randomizacji: brak; podano, że przydział chorych do badania odbywał się w taki sposób, iż najpierw przydzielano ich do grupy CBZ-CR lub VP-ER, według opinii lekarzy. Następnie wewnątrz tych grup chorych randomizowane do pozostania przy tej terapii bądź do grupy LEV;

Zaślepienie: brak;

Opis metody zaślepienia: n/d;

Opis utraty chorych z badania: tak;

W grupie przyjmującej LEV: utracono 24,0% chorych, 8,4% z powodu działań niepożądanych, 4,2% z powodu braku skuteczności, 4,5% z powodów osobistych, w przypadku pozostałych chorych (6,9%) nie podano przyczyny zakończenia udziału w badaniu.

W grupach przyjmujących CBZ lub VPA: 26,0% chorych, 13,0% z powodu działań niepożądanych, 3,0% z powodu braku skuteczności, 4,3% z powodów osobistych, w przypadku pozostałych chorych (5,7%) nie podano przyczyny zakończenia udziału w badaniu.

Skala Jadad: 2/5;

Wyniki dla populacji ITT: tak;

Klasyfikacja AOTM: IIA;

Sponsor: UCB;

Liczba ośrodków: 269 (Australia, Austria, Belgia, Bułgaria, Czechy, Dania, Finlandia, Francja, Grecja, Hiszpania, Holandia, Irlandia, Niemcy, Norwegia, Polska, Rosja, Rumunia, Słowacja, Szwajcaria, Szwecja, Turcja, Węgry, Wielka Brytania, Włochy);

Okres obserwacji: maksymalnie 13,5 miesiąca;

Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej $p < 0,05$;

Podejście do testowania hipotezy: *superiority*.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- wiek powyżej 16 lat (jeżeli prawo na to zezwalało, w przeciwnym wypadku – powyżej 18 lat);
- zdiagnozowana padaczka (wszystkie rodzaje napadów) w ciągu ostatniego roku;
- przynajmniej 2 nieprovokowane napady padaczkowe w ciągu ostatnich 2 lat, w tym przynajmniej 1 w ciągu ostatnich 6 miesięcy;
- kobiety niebędące w wieku rozrodczym, lub stosujące akceptowalną metodę antykoncepcji;
- dozwolone było stosowanie wcześniej leków ratujących (np. lorazepam, diazepam), a także stosowanie innych leków przeciwpadaczkowych (z wyjątkiem LEV, CBZ lub VPA) przez okres nie dłuższy niż 2 tygodnie.

Kryteria wykluczenia:

- chorzy wcześniej zrekrutowani do grup LEV, CBZ, VPA w tym badaniu;
- udział w innym badaniu klinicznym, w którym stosowane były analizowane w niniejszym badaniu leki lub wyroby medyczne w ciągu 12 tygodni od wizyty przydzielającej do grup lub w trakcie trwania badania;
- ciąża lub laktacja;
- napady rzekomopadaczkowe w ciągu ostatniego roku;
- gromadne napady padaczkowe lub drgawkowe stany padaczkowe w historii choroby;
- zaburzenia lub stany mogące mieć wpływ na wchłanianie, dystrybucję, metabolizm lub wydalanie badanych leków;
- próby samobójcze w przeszłości, myśli samobójcze, inne poważne zaburzenia psychiczne wymagające hospitalizacji lub leków w ciągu ostatnich 5 lat;
- obecność postępującej choroby mózgu, postępującej zwyrodnieniowej choroby neurologicznej lub guzów mózgu;
- obecność śmiertelnej choroby lub jakiegokolwiek stanu, który może mieć wpływ na udział chorego w badaniu.

Dane demograficzne



Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką – analiza kliniczna

KOMET 2008 [23, 26, 27] (badanie opublikowane jedynie w formie abstraktu)			
Parametr	Grupa badana (LEV)	Grupa kontrolna (CBZ-CR lub VP-ER)	
Liczba chorych	841	847	
Liczba mężczyzn (%)	466 (55,4)	476 (56,2)	
Wiek, średnia (SD) [lata]	40,61 (17,76)	40,84 (17,80)	
Rasa, n (%)	Biali	818 (97,3)	826 (97,5)
	Czarni	8 (1,0)	5 (0,6)
	Azjaci, ludność wysp pacyficznych	8 (1,0)	6 (0,7)
	Hiszpanie	2 (0,2)	5 (0,6)
	Hindusi, Pakistańczycy	3 (0,4)	2 (0,2)
	Inni, rasa mieszana	2 (0,2)	3 (0,4)
INTERWENCJA			
Interwencja badana: lewetyracetam p.o. 250-500 mg 2 razy na dobę (1000-3000 mg/dobę) Interwencja kontrolna 1: karbamazepina p.o. w postaci preparatu o przedłużonym uwalnianiu 200-400 mg 2 razy na dobę (600-1600 mg/dobę) Interwencja kontrolna 2: walproinian sodu p.o. 300-500 mg 2 razy na dobę (1000-2000 mg/dobę).			
Dawka była ustalana indywidualnie w ciągu 2 tygodni.			
PUNKTY KOŃCOWE			
<ul style="list-style-type: none">• czas do wystąpienia pierwszego napadu padaczkowego;• profil bezpieczeństwa. Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie z powodu prezentacji wyników dla grup CBZ-CR i VP-ER łącznie <ul style="list-style-type: none">• współczynnik retencji leków przeciwpadaczkowych przedstawiony dla porównania LEV vs CBZ-CR/VP-CR;• odsetek chorych bez napadów padaczkowych przedstawiony dla porównania LEV vs CBZ-CR/VP-ER;• czas do wystąpienia pierwszego napadu padaczkowego przedstawiony dla porównania LEV vs CBZ-CR/VP-ER;• profil bezpieczeństwa przedstawiony dla porównania LEV vs CBZ-CR/VP-ER.			



Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką – analiza kliniczna

Brodie 2007 [21]				
METODYKA				
Badanie randomizowane, wieloośrodkowe, międzynarodowe, podwójnie zaślepienie; Opis metody randomizacji: tak, alokacja z zastosowaniem systemu IVRS; schemat centralny randomizacji w stosunku 1:1 z zastosowaniem bloków statystycznych po dwóch pacjentów i stratyfikacji pod względem typu napadu (napady z wyraźnym ogniskowym początkiem vs napady toniczno-kloniczne bez jednoznacznego ogniskowego); Zaślepienie podwójne; Opis metody zaślepienia: dla zamaskowania podawanego leku tabletki lewetiracetamu i karbamazepiny w postaci preparatu o przedłużonym uwalnianiu miały taki sam wygląd; Opis utraty chorych z badania: tak <u>W grupie przyjmującej LEV:</u> 95 (33,3%), 38 chorych utracono z powodu działań niepożądanych, 31 chorych z powodu braku skuteczności, 12 chorych wycofało zgodę na udział w badaniu, 10 chorych naruszyło protokół badania, brak informacji o 4 chorych. <u>W grupie przyjmującej CBZ-CR:</u> 97 (33,3%), 50 chorych utracono z powodu działań niepożądanych, 13 chorych z powodu braku skuteczności, 13 chorych naruszyło protokół badania, 12 chorych wycofało zgodę na udział w badaniu, brak informacji o 9 chorych. Skala Jadad: 5/5; Wyniki dla populacji ITT: tak; Klasyfikacja AOTM: IIA; Sponsor: UCB; Liczba ośrodków: 85 ośrodków w 12 krajach europejskich i w Republice Południowej Afryki; Okres obserwacji: 12 miesięcy; Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej $p < 0,05$; Podejście do testowania hipotezy: <i>non-inferiority</i> .				
POPULACJA				
Kryteria włączenia: <ul style="list-style-type: none">• chorzy w wieku ≥ 16 lat ze świeżo rozpoznaną padaczką przebiegającą z napadami częściowymi lub uogólnionymi o jednoznacznym początku ogniskowym albo uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi bez wyraźnego początku ogniskowego;• w ciągu 1 roku przed rozpoczęciem udziału w badaniu w odstępie nie krótszym niż 48 godzin co najmniej 2 nieprovokowane napady padaczkowe, przy czym co najmniej jeden napad w ciągu poprzedzających 3 miesięcy. Kryteria wykluczenia: <ul style="list-style-type: none">• napady rzekomopadaczkowe, napady występujące wyłącznie jako gromadne oraz kliniczne lub elektrofizjologiczne przesłanki przemawiające za rozpoznaniem idiopatycznej padaczki uogólnionej.				
Dane demograficzne				
Parametr	Populacja ITT		Populacja PP	
	Grupa badana (LEV)	Grupa kontrolna (CBZ-CR)	Grupa badana (LEV)	Grupa kontrolna (CBZ-CR)
Liczba chorych	285	291	237	235
Liczba mężczyzn (%)	146 (51,2)	171 (58,8)	121 (51,1)	141 (60,0)
Wiek, średnia (SD) [lata]	39,8 (16,6)	39,0 (15,8)	39,5 (16,5)	39,6 (16,2)
Wiek w momencie rozpoznania choroby, mediana	34,7 (21,5–49,5)	31,9 (20,7–47,4)	34,8 (21,6–49,2)	32,3 (20,6–49,1)



Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką – analiza kliniczna

Brodie 2007 [21]					
(Q1-Q3) [lata]					
Rasa, n (%)	Biali	262 (91,9)	268 (92,1)	223 (94,1)	218 (92,8)
	Czarni	5 (1,8)	10 (3,4)	4 (1,7)	7 (3,0)
	Azjaci	1 (0,4)	4 (1,4)	0 (0,0)	3 (1,3)
	Inni	17 (6,0)	9 (3,1)	10 (4,2)	7 (3,0)
Wzrost, średnia (SD) [cm]		170,0 (9,7)	171,1 (9,7)	170,0 (9,7)	171,0 (9,7)
Masa ciała, średnia (SD) [kg]		73,7 (16,8)	73,6 (15,2)	73,6 (16,7)	73,5 (15,4)
BMI, średnia (SD) [kg/m²]		25,5 (5,2)	25,1 (4,6)	25,4 (5,2)	25,1 (4,6)
Napady w ostatnich 12 miesiącach, mediana (Q1-Q3)		4,0 (2,0–10,0)	3,0 (2,0–10,5)	4,0 (2,0-10,0)	3,0 (2,0-10,0)
Napady w ostatnich 3 miesiącach, mediana (Q1-Q3)		2,0 (1,0–4,5)	2,0 (1,0–5,0)	2,0 (1,0-4,0)	2,0 (1,0-4,0)
Czas trwania padaczki, mediana (Q1-Q3) [lata]		0,8 (0,3–2,4)	0,8 (0,3–2,7)	0,7 (0,3-2,2)	0,7 (0,3-2,4)
Czas od ostatniego napadu, mediana (Q1-Q3) [dni]		9,0 (3,0–23,0)	11,0 (4,0–28,0)	9,0 (3,0-23,0)	10,0 (4,0-28,0)
INTERWENCJA					
<p>Interwencja badana: lewetyracetam p.o., w ciągu pierwszych dwóch tygodni w dawce 500 mg na dobę. Następnie zwiększano dawkę leku do pierwszej dawki docelowej - 500 mg dwa razy na dobę. Kolejny tydzień był okresem stabilizacji dawkowania, po którym następował 26-tygodniowy okres oceny. Pacjenci, którzy nie mieli napadów przez 6 miesięcy, uczestniczyli w dodatkowym 26-tygodniowym okresie podtrzymywania dawkowania.</p> <p>Interwencja kontrolna: karbamazepina w postaci preparatu o przedłużonym uwalnianiu p.o., w ciągu pierwszych dwóch tygodni w dawce 200 mg na dobę. Następnie zwiększano dawkę leku do pierwszej dawki docelowej – 200 mg dwa razy na dobę. Kolejny tydzień był okresem stabilizacji dawkowania, po którym następował 26-tygodniowy okres oceny. Pacjenci, którzy nie mieli napadów przez 6 miesięcy, uczestniczyli w dodatkowym 26-tygodniowym okresie podtrzymywania dawkowania.</p> <p>Chorym, u których w pierwszym okresie oceny wystąpił napad padaczkowy, zwiększano w ciągu 2 tygodni dawkę leku przeciwpadaczkowego (stosując pośrednie dawki dobowe 1 500 mg LEV albo 600 mg CBZ-CR); po osiągnięciu 2. poziomu dawkowania (1 000 mg LEV dwa razy na dobę albo 400 mg CBZ-CR dwa razy na dobę) następowały, takie jak opisano powyżej, okresy stabilizacji, oceny i podtrzymywania. Okresy te powtarzano także u chorych, którzy poprzez pośrednie dawki dobowe 2 500 mg LEV albo 1 000 mg CBZ-CR osiągnęli 3. poziom dawkowania – 1 500 mg LEV dwa razy na dobę albo 600 mg CBZ-CR dwa razy na dobę. Trzeci poziom dawkowania stosowano u chorych, u których w czasie przyjmowania leków w dawkach odpowiadających 2. poziomowi dawkowania wystąpił napad padaczkowy. Chorzy źle tolerujący lek na 2. lub 3. poziomie dawkowania mogli powrócić do stosowania dawki pośredniej, kontynuując udział w badaniu w warunkach podwójnie ślepej próby. Niedozwolone było jednak powtórne zwiększenie dawkowania do uprzednio źle tolerowanej dawki ani dalsze zwiększanie dawki w przypadku wystąpienia kolejnego napadu padaczkowego. Pacjentów, u których w czasie przyjmowania leku w dawce odpowiadającej 3. poziomowi dawkowania lub w okresie podtrzymywania wystąpił napad padaczkowy, wycofywano z badania.</p>					



Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką – analiza kliniczna

Brodie 2007 [21]

PUNKTY KOŃCOWE

- odsetek chorych w analizie zgodnej z protokołem, którzy nie mieli napadów co najmniej przez 6 miesięcy, stosując ostatnią ocenianą dawkę leku (analiza dotyczyła okresu dawkowania, w którym pacjent ukończył badanie) - przeanalizowano, korzystając z modelu regresji logistycznej, do którego jako czynniki wprowadzono sposób leczenia i ostatni oceniany typ napadów.
- odsetek chorych pozostających bez napadów przez 1 rok oraz odsetki pacjentów niemających napadów przez 6 miesięcy i 1 rok w zależności od dawki;
- profil bezpieczeństwa.

Punkty nie przedstawione w analizie:

- wpływ początkowej częstości napadów na odsetek chorych pozostających bez napadów przez 6 miesięcy
- czas do zakończenia udziału w badaniu - przedstawiono metodą Kaplana i Meiera.



Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką – analiza kliniczna

Czapiński 1996 [24]

METODYKA

Badanie randomizowane, otwarte;

Opis metody randomizacji: nie, podano tylko informację, że chorzy byli randomizowani kolejno do grup;

Zaślepienie: brak;

Opis metody zaślepienia: n/d;

Opis utraty chorych z badania: tak

W grupie przyjmującej (VP+VPA)-ER: w trakcie pierwszych 6 miesięcy utracono 2 (6,6%) chorych z powodu działań niepożądanych lub nieskuteczności leczenia.

Między 7. a 36. miesiącem z powodu działań niepożądanych lub nieskuteczności leczenia utracono 6 (20,0%) chorych.

W grupie przyjmującej CBZ-CR: w trakcie pierwszych 6 miesięcy utracono 5 (16,6%) chorych z powodu działań niepożądanych lub nieskuteczności leczenia.

Między 7. a 36. miesiącem z powodu działań niepożądanych lub nieskuteczności leczenia utracono 5 (16,6%) chorych.

Skala Jadad: 2/5;

Wyniki dla populacji ITT: b/d;

Klasyfikacja AOTM: IIA;

Sponsor: b/d;

Liczba ośrodków: 1 (Polska);

Okres obserwacji: 36 miesięcy;

Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej $p < 0,05$;

Podejście do testowania hipotezy: *superiority*.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- wiek powyżej 18 lat;
- nowozdiagnozowana padaczka z napadami częściowymi złożonymi, z lub bez wtórnego uogólnienia się napadów;
- wystąpienie co najmniej 2 napadów częściowych złożonych w ciągu ostatnich 6 miesięcy.

Kryteria wykluczenia:

- schorzenia nerek, wątroby i ośrodkowego układu nerwowego;
 - odbiegające znacząco od normy parametry biochemiczne i hematologiczne;
- nadużywanie alkoholu lub leków.

Wszyscy chorzy włączani do badania zostali poddani badaniom EEG, tomografii komputerowej głowy, badaniom biochemicznym i hematologicznym.

Dane demograficzne

Parametr	Grupa badana (VP+VPA)-ER	Grupa kontrolna (CBZ-CR)
Liczba chorych	30	30
Liczba mężczyzn (%)	32 (53,3)	
Wiek (zakres; średnia (SD)) [lata]	18-50; 24 (5)	
Etiologia padaczki, n (%)	Idiopatyczna	28 (46,7)
	Urazy głowy	10 (16,7)
	Naczyniowa	10 (16,7)



Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką – analiza kliniczna

Czapiński 1996 [24]		
	Urazy okołoporodowe	7 (11,6)
	Zapalenia opon i/lub mózgu	5 (8,3)
INTERWENCJA		
Interwencja badana: preparat o przedłużonym uwalnianiu zawierający walproinian sodu i kwas walproinowy, p.o. w dawce początkowej 300 mg 2 razy na dobę; dawka maksymalna 3 000 mg na dobę; średnia dawka po 160 tygodniach wyniosła 1266,6 mg.		
Interwencja kontrolna: karbamazepina o przedłużonym uwalnianiu p.o. w dawce początkowej 200 mg 2 razy na dobę; dawka maksymalna 2 000 mg na dobę; średnia dawka po 160 tygodniach wyniosła 693,3 mg.		
Lek wprowadzano stopniowo w ciągu kilku dni. W przypadku nieskuteczności leczenia zwiększano dawki leków, aż do ustąpienia napadów lub wystąpienia objawów toksycznych.		
PUNKTY KOŃCOWE I WYNIKI*		
<ul style="list-style-type: none">• brak napadów padaczkowych w czasie 12 miesięcy: 16 (72,7%) chorych w grupie otrzymującej (VP+VPA)-ER, 16 (80%) chorych w grupie otrzymującej CBZ-CR		
Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie		
<ul style="list-style-type: none">• brak napadów padaczkowych w czasie 24 miesięcy: 13 (59%) chorych w grupie otrzymującej (VP+VPA)-ER, 12 (60%) chorych w grupie przyjmującej CBZ-CR• profil bezpieczeństwa:<ul style="list-style-type: none">○ zakończenie udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych:<ul style="list-style-type: none">3 (13,6%) chorych w grupie przyjmującej (VP+VPA)-ER (2 z powodu zaburzeń ze strony przewodu pokarmowego, 1 z powodu zaburzeń funkcji wątroby),6 (30%) chorych w grupie leczonej CBZ-CR (4 z powodu objawów uczuleniowych, 1 z powodu zaburzeń funkcji wątroby, 1 z powodu objawów senności i uporczywych bólów głowy;○ zaburzenia psychiczne (senność – (VP+VPA)-ER: 2 (9,1%) chorych, CBZ-CR: 3 (15%) chorych; depresja – po jednym chorym w każdej z grup);○ zaburzenia układu nerwowego (ból głowy – (VP+VPA)-ER: 1 (4,5%) chory, CBZ-CR: 4 (20%) chorych; zawroty głowy (dizziness) – (VP+VPA)-ER: 2 (9,1%) chorych, CBZ-CR: 3 (15%) chorych);○ zaburzenia żołądka i jelit – (VP+VPA)-ER: 4 (18,2%) chorych, CBZ-CR: 3 (15%) chorych;○ zaburzenia wątroby i dróg żółciowych (nieprawidłowe funkcjonowanie wątroby – (VP+VPA)-ER: 1 (4,5%) chory, CBZ-CR: 1 (5%) chory);○ zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (wysypka – (VP+VPA)-ER: u żadnego z chorych, CBZ-CR: 4 (20%) chorych; wypadanie włosów – (VP+VPA)-ER: 4 (18,2%) chorych, CBZ-CR: u żadnego z chorych);○ zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej (drżenie rąk – (VP+VPA)-ER: 4 (18,2%) chorych, CBZ-CR: 1(5%) chory);○ zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (uczucie zmęczenia – (VP+VPA)-ER: 2 (9,1%) chorych, CBZ-CR: 2 (10%) chorych; ataksja – (VP+VPA)-ER: 1 (4,5%) chory, CBZ-CR: 2 (10%) chorych; przyrost masy ciała – (VP+VPA)-ER: 5 (22,7%) chorych; CBZ-CR: 1 (5%) chory).		



Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką – analiza kliniczna

17.5. Skale oceny jakości badań

Tabela 90.

Ocena jakości danych wg skali Jadad

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
Czy badanie opisano jako randomizowane?		
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?		
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?		
SUMA PUNKTÓW		

Tabela 91.

Ocena jakości danych wg skali NICE

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?		
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?		
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?		
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?		
5. Czy dane były poprawnie analizowane?		
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?		
7. Czy opisano jasno wyniki badania?		



Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką – analiza kliniczna

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?		
SUMA PUNKTÓW		

Tabela 92.

Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych

SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADANIA KOHORTOWE

Uwaga: badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach „Dobór próby” i „Punkt końcowy”. W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.

Dobór próby

1) Reprezentatywność kohorty narażonej

- w pełni reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego _____ (proszę wypisać) w danej społeczności *
- w pewnym stopniu reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego _____ w danej społeczności *
- określona grupa użytkowników (np. pielęgniarki, wolontariusze)
- nie określono metody doboru kohorty

2) Dobór kohorty bez narażenia

- z tej samej co narażona kohorta *
- z innego środowiska (z innej populacji)
- nie określono metody doboru kohorty bez narażenia

3) Stwierdzenie narażenia

- dane pewne (np. dokumentacja zabiegu chirurgicznego) *
- ustrukturyzowany wywiad *
- raportowane przez chorego w formie pisemnej
- nie określono

4) Wykazano, że badany punkt końcowy nie występował na początku badania

- tak *
- nie

Porównywalność

1) Porównywalność kohort na podstawie planu badania lub analizy

- w badaniu uwzględniono _____ (proszę wybrać najbardziej istotny czynnik) *
- w badaniu uwzględniono dodatkowy czynnik (to kryterium można zmodyfikować tak, aby dotyczyło innego istotnego czynnika) *

Punkt końcowy

1) Ocena wystąpienia punktu końcowego

- niezależna ocena z zaślepieniem *
- odwołanie do dokumentacji *
- raportowane przez chorego
- nie określono

2) Czy okres obserwacji był odpowiednio długi, aby wystąpił punkt końcowy?



Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką – analiza kliniczna

- a) tak (proszę wybrać odpowiedni okres obserwacji dla badanego punktu końcowego) *
b) nie

3) Poprawność obserwacji kohort

- a) pełna obserwacja – znane losy wszystkich chorych *
b) małe prawdopodobieństwo błędu systematycznego na skutek utraty chorych z okresu obserwacji – niewielka liczba utraconych chorych - > ____ % ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) lub odniesiono się losów chorych utraconych *
c) < ____% ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) i brak odniesienia do losów chorych utraconych
d) nie określono

Tabela 93.

Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE

Rodzaj badania:
<ul style="list-style-type: none">- badanie z randomizacją = jakość wysoka- badanie obserwacyjne = jakość niska- jakiegokolwiek inne dane = jakość bardzo niska
Czynniki obniżające jakość danych:
<ul style="list-style-type: none">- poważne (-1) albo bardzo poważne (-2) ograniczenie jakości badania- ważna niezgodność wyników (-1)- umiarkowana (-1) lub duża (-2) niepewność co do możliwości odniesienia danych- nieprecyzyjne oszacowanie efektów lub zbyt mała liczba danych (-1)- duże prawdopodobieństwo, że część badań na dany temat nie została opublikowana (-1)
Czynniki zwiększające jakość danych:
<ul style="list-style-type: none">- silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym – statystycznie istotne ryzyko względne >2 (albo <0,5) oszacowane na podstawie zgodnych wyników ≥ 2 badań obserwacyjnych, bez prawdopodobnych czynników zakłócających mogących zmniejszyć zaobserwowany efekt (+1)- bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym – statystycznie istotne ryzyko względne >5 (albo <0,2) na podstawie danych bezpośrednich, bez poważnych zastrzeżeń co do ich wiarygodności (+2)- wykazanie zależności efektu od dawki (+1)- wszystkie prawdopodobne, ale niewzięte pod uwagę czynniki zakłócające najprawdopodobniej zmniejszyły zaobserwowany efekt (+1)



Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką – analiza kliniczna

Tabela 94.
Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii¹

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT;
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy;
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją ² ;
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją;
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji ³ ;
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych;
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną;
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną;
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną;
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne);
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest ⁴ ;
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest ⁵ ;
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów;
	IVD	Opis przypadku;
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów;

¹ Modyfikacja własna na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews*. CRD report #4, University of York, York 1996.

² Kontrolowana próba kliniczna z randomizacją, ang. *randomised controlled trial*, RCT.

³ Kontrolowana próba kliniczna, ang. *clinical controlled trial*, CCT.

⁴ Badanie typu pretest/posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim.

⁵ Badanie typu posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania.



Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką – analiza kliniczna

Tabela 95.

Szczegółowa ocena jakości badań stworzona przez analityków wykonujących raport

Lp.	Pytanie	Ocena 0, 0,5 lub 1 pkt.*	Komentarz
1.	Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?		
2.	Czy hipoteza badawcza/cel badania był jasno opisany?		
3.	Czy jasno zdefiniowano okres obserwacji w badaniu?		
4.	Czy podano informację o utracie chorych z badania?		
5.	Czy utrata chorych z badania była znacząca (powyżej 20% chorych)?		
6.	Czy wyniki przedstawiono dla populacji ITT?		
7.	Czy zastosowano właściwą metodę randomizacji, która zapewniła ukrycie kodu randomizacji?		
8.	Czy chorzy i badacze byli zaślepieni?		
9.	Czy podano informację o zaślepieniu osoby oceniającej wyniki?		
10.	Czy przedstawiono kalkulację wielkości próby?		
11.	Czy sprecyzowano kryteria włączenia i wykluczenia chorych?		
12.	Czy grupy badana i kontrolna były porównywalne pod względem cech demograficznych?		
13.	Czy podano dokładny opis stosowanych interwencji (tzn. postać, dawka, częstość i droga podania, nazwa preparatu lub dla zabiegów sposób jego wykonania)?		
14.	Czy podano miary zmienności dla wyników tj. np. CI, SD, SE, zakres?		
15.	Czy przedstawiono wyniki dla wszystkich punktów końcowych, które były oceniane w badaniu?		
16.	Czy wyniki przedstawione w badaniu były ostateczne (tzn. czy nie były wynikami wstępnymi, które podano przed zakończeniem badania)?		
17.	Suma punktów		

*1 pkt. – tak, 0,5 pkt. – nie można jednoznacznie stwierdzić, gdyż np. opis jest niepełny, 0 pkt. – nie



Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką – analiza kliniczna

17.6. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów

17.6.1. I etap przeglądu systematycznego

Tabela 96.

Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów (I etap przeglądu systematycznego)

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Abou-Khalil 2008</i> [48]	niewłaściwa metodyka	publikacja wtórna badania odnalezionego w przeglądzie
<i>Abou-Khalil 2005a</i> [46]	niewłaściwa populacja	opracowanie wtórne badań dotyczących padaczki nawrotowej
<i>Abou-Khalil 2005b</i> [47]	niewłaściwa populacja	chorzy na padaczkę nawrotową, leczeni lewetyracetamem jako terapią wspomagającą
<i>Arif 2010</i> [49]	niewłaściwa metodyka	sposób prezentacji danych uniemożliwia wyodrębnienie wyników chorych leczonych monoterapią w 1. linii
<i>Arif 2009</i> [51]	niewłaściwa metodyka	sposób prezentacji danych uniemożliwia wyodrębnienie wyników chorych leczonych monoterapią w 1. linii
<i>Arif 2007</i> [50]	niewłaściwa metodyka	inny cel badania, badanie mające na celu określenie czynników powodujących wystąpienie wysypki, badanie dotyczy jedynie chorych u których wystąpiła wysypka, brak informacji o częstości wysypki w przypadku stosowania poszczególnych leków, a jedynie ilu chorych u których obserwowano wysypkę było leczonych jakim lekiem
<i>Bachmann 2011</i> [52]	niewłaściwa metodyka	badanie przekrojowe, porównujące różne leki - brak informacji o rodzaju padaczki, wcześniejszym leczeniu i ewentualnej terapii wspomagającej
<i>Bell 2002</i> [53]	niewłaściwa populacja	chorzy na padaczkę nawrotową
<i>Bilo 2010</i> [54]	niewłaściwa metodyka	badanie jednoramienne
<i>Bootsma 2009</i> [55]	niewłaściwa metodyka	badanie obserwacyjne porównujące lewetyracetam z topiramatem i lamotryginą
<i>Bootsma 2006</i> [56]	niewłaściwa metodyka	badanie obserwacyjne porównujące lewetyracetam z topiramatem
<i>Catarino 2012</i> [57]	niewłaściwa metodyka	badanie jednoramienne
<i>Chapell 2005</i> [58]	niewłaściwa metodyka	badanie obserwacyjne porównujące lewetyracetam z topiramatem i lamotryginą
<i>Chung 2007</i> [59]	niewłaściwa metodyka	badanie obserwacyjne, retrospektywne, wyniki łączne dla różnych leków
<i>Cramer 2011</i> [64]	niewłaściwa populacja	badanie przekrojowe, chorzy od w wieku od 4 lat, wyniki łączne dla monoterapii i terapii wspomagającej, padaczki częściowej i pierwotnie uogólnionej



Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką – analiza kliniczna

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Cramer 2003</i> [62]	niewłaściwa interwencja	chorzy leczeni lewetyracetamem jako terapią wspomagającą
<i>Cramer 2003b</i> [63]	niewłaściwa interwencja	chorzy leczeni lewetyracetamem jako terapią wspomagającą
<i>Cramer 2000</i> [60]	niewłaściwa populacja	chorzy na padaczkę nawrotową
<i>Cramer 2000b</i> [61]	niewłaściwa populacja	chorzy na padaczkę nawrotową, leczeni lewetyracetamem jako terapią wspomagającą
<i>Cumbo 2010</i> [65]	niewłaściwy komparator	badanie porównujące lewetyracetam z fenobarbitalem i lamtryginą u chorych z chorobą Alzheimera i napadami padaczkowymi; brak badań mogących stanowić drugie ramię porównania pośredniego
<i>De Smedt 2007</i> [66]	niewłaściwa metodyka	przegląd niesystematyczny o charakterze poglądowym
<i>Di Bonaventura 2005</i> [67]	niewłaściwa metodyka	badanie nierandomizowane, w którym część chorych przyjmowała lewetyracetam w monoterapii a część jako terapia wspomagająca, chorzy w większości wcześniej leczeni
<i>Droz Perrot 2011</i> [68]	niewłaściwa metodyka	badanie jednoramienne
<i>Fattore 2011</i> [69]	niewłaściwa populacja	chorzy w wieku 4-16 lat
<i>Ferrendelli 2003</i> [70]	niewłaściwa metodyka	badanie jednoramienne, wyniki w podziale na dawki oraz na grupy wiekowe
<i>French 2001</i> [71]	niewłaściwa metodyka	przegląd systematyczny dotyczący porównania lewetyracetamu z placebo - brak danych dla populacji docelowej
<i>French 2007</i> [72]	niewłaściwa metodyka	przegląd systematyczny dotyczący różnych leków - brak danych spełniających kryteria włączenia
<i>Gamett 2005</i> [73]	niewłaściwa interwencja	badanie obserwacyjne porównujące karbamazepinę o przedłużonym uwalnianiu z karbamazepiną o standardowym uwalnianiu
<i>Gidal 2003</i> [74]	niewłaściwa interwencja	badanie porównujące lewetyracetam jako terapię wspomagającą z placebo
<i>Glass 2005</i> [75]	niewłaściwa populacja	badanie oceniające wpływ różnych leków przeciwpadaczkowych (między innymi lewetyracetamu) na przyjmowanie się przeszczepu wątroby
<i>Gomer 2007</i> [76]	niewłaściwa metodyka	badanie obserwacyjne porównujące lewetyracetam (jako monoterapia lub jako terapia wspomagająca) z topiramatem
<i>Hancock 2009</i> [77]	niewłaściwa metodyka	przegląd systematyczny dotyczący leczenia zespołu Lenox-Gestaut - brak danych spełniających kryteria włączenia
<i>Handforth 2004</i> [78]	niewłaściwa populacja	badanie cross-over porównujące lewetyracetam i placebo u chorych z drżeniem samoistnym
<i>Hirsh 2008</i> [79]	niewłaściwa metodyka	badanie obserwacyjne retrospektywne, w którym włączani byli chorzy stosujący dany lek, u których wystąpiła wysypka - brak wyodrębnionych wyników dla właściwej populacji i dla monoterapii
<i>Huang 2008</i> [80]	niewłaściwa interwencja	badanie porównujące lewetyracetam jako terapia wspomagająca z topiramatem



Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką – analiza kliniczna

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Imperiale 2003</i> [81]	niewłaściwa metodyka	opis przypadku
<i>Jette 2011</i> [82]	niewłaściwa populacja	badanie dotyczące zapobiegania napadom padaczkowym u chorych po złamaniach
<i>Karczeski 2005</i> [83]	niewłaściwa metodyka	badanie opinii ekspertów na temat dostępnych leków przeciwdrgawkowych
<i>Kazerooni 2010</i> [84]	niewłaściwa interwencja	analiza kosztów-efektywności dla porównania lewetyracetamu i fenytoiny podawanych dożylnie
<i>Kerrigan 2011</i> [85]	niewłaściwa populacja	przegląd systematyczny dotyczący padaczki nawrotowej
<i>Kim 2011</i> [86]	niewłaściwa metodyka	chromatografia i spektrometria osocza
<i>Kwan 2010</i> [87]	niewłaściwa metodyka	przegląd systematyczny w którym miały być analizowane leki przeciwdrgawkowe jako prewencja po udarze- nie odnaleziono jednak badań spełniających kryteria włączenia
<i>Labate 2006</i> [88]	niewłaściwa populacja	chorzy wcześniej leczeni
<i>Labiner 2007</i> [89]	niewłaściwa interwencja	badanie porównujące lewetyracetam i lamotryginę jako terapie wspomagające
<i>LaRoche 2007</i> [90]	niewłaściwa metodyka	przegląd systematyczny dotyczący różnych leków - brak danych spełniających kryteria włączenia
<i>LaRoche 2004</i> [91]	niewłaściwa metodyka	przegląd systematyczny dotyczący różnych leków - brak danych spełniających kryteria włączenia
<i>Larsson 2012</i> [92]	niewłaściwa populacja	chorzy w wieku 5-10 lat
<i>Maguire 2008</i> [93]	niewłaściwa metodyka	przegląd systematyczny dotyczący różnych leków - brak danych spełniających kryteria włączenia
<i>Marson 2007</i> [94]	niewłaściwa metodyka	badanie porównujące karbamazepinę i kwas walproinowy z nowszymi lekami - wyniki łączne, brak danych spełniających kryteria włączenia
<i>Maschio 2010</i> [95]	niewłaściwa metodyka	badanie obserwacyjne porównujące terapię u chorych na padaczkę spowodowaną przerzutami do mózgu, dwóch chorych przyjmowało lewetyracetam w monoterapii, nikt nie przyjmował karbamazepiny ani kwasu walproinowego
<i>Merrell 2010</i> [96]	niewłaściwa metodyka	badanie obserwacyjne retrospektywne, porównujące lewetyracetam z fenytoiną
<i>Mestre 2009</i> [97]	niewłaściwa interwencja	przegląd systematyczny dotyczący choroby Huntingtona - brak danych dotyczących lewetyracetamu
<i>Milligan 2008</i> [98]	niewłaściwa metodyka	badanie obserwacyjne retrospektywne, porównujące lewetyracetam z fenytoiną
<i>Misra 2012</i> [99]	niewłaściwa interwencja	badanie porównujące lewetyracetam i lorazepam podawane dożylnie
<i>Mula 2007</i> [100]	niewłaściwa metodyka	badanie jednoramienne
<i>NICE 2004</i> [101]	niewłaściwa metodyka	rekomendacja NICE



Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką – analiza kliniczna

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Navarro 2011</i> [102]	niewłaściwa interwencja	badanie porównujące lewetyracetam podawany dożylnie w skojarzeniu z klonazepamem i klonazepam
<i>Newton 2006</i> [103]	niewłaściwa metodyka	badanie jednoramienne
<i>Noachtar 2008</i> [104]	niewłaściwa interwencja	badanie porównujące lewetyracetam jako terapia wspomagająca z placebo
<i>Ozden 2010</i> [105]	niewłaściwa metodyka	badanie jednoramienne
<i>Payakachat 2006</i> [106]	niewłaściwa metodyka	przegląd wytycznych klinicznych
<i>Peltola 2009b</i> [107]	niewłaściwa metodyka	przegląd wytycznych klinicznych
<i>Peltola 2009a</i> [108]	niewłaściwa metodyka	badanie obserwacyjne retrospektywne porównujące lewetyracetam i leki inne niż karbamazepina i kwas walproinowy, chorzy wcześniej leczeni i nieleczeni ogółem
<i>Pro 2009</i> [109]	niewłaściwa metodyka	badanie nierandomizowane porównujące lewetyracetam w monoterapii i lewetyracetam jako terapia wspomagająca
<i>Rheims 2008</i> [110]	niewłaściwa populacja	chorzy na padaczkę nawrotową
<i>Ruegg 2008</i> [111]	niewłaściwa metodyka	badanie jednoramienne
<i>Sahaya 2010</i> [112]	niewłaściwa metodyka	badanie jednoramienne
<i>Sasso 2005</i> [113]	niewłaściwa interwencja	badanie porównujące lewetyracetam i lamotryginę jako terapie wspomagające
<i>Sethi 2007</i> [114]	niewłaściwa metodyka	korespondencja
<i>Shah 2009</i> [115]	niewłaściwa metodyka	badanie obserwacyjne retrospektywne porównujące lewetyracetam i fenytoinę
<i>Stephen 2011</i> [116]	niewłaściwa metodyka	badanie obserwacyjne retrospektywne porównujące lewetyracetam i zmiany na lewetyracetam po niepowodzeniu
<i>Stodieck 2001</i> [117]	niewłaściwa metodyka	chorzy wcześniej leczeni
<i>Svalheim 2010</i> [118]	niewłaściwa metodyka	ocena czynników ryzyka dla choroby naczyniowej
<i>Svalheim 2009</i> [119]	niewłaściwa metodyka	badanie przekrojowe, badające stężenie hormonów płciowych, padaczka częściowa lub uogólniona, wcześniej leczeni i nieleczeni
<i>Szaflarski 2010</i> [120]	niewłaściwa interwencja	badanie porównujące lewetyracetam podawany dożylnie i fenytoinę
<i>Tomson 2010</i> [121]	niewłaściwa interwencja	ocena skuteczności monitorowania leczenia
<i>Tremont-Lukats 2008</i> [122]	niewłaściwa metodyka	przegląd systematyczny oceniający skuteczność różnych leków w profilaktyce napadów padaczkowych w guzach mózgu - brak danych spełniających kryteria włączenia



Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką – analiza kliniczna

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Van Breemen 2009</i> [123]	niewłaściwa metodyka	sposób prezentacji danych uniemożliwia wyodrębnienie wyników chorych leczonych monoterapią w 1. linii
<i>Van Tuijl 2011</i> [124]	niewłaściwa populacja	badanie dotyczące zapobiegania napadom padaczkowym u chorych po udarze
<i>Varoglu 2010</i> [125]	niewłaściwa metodyka	badanie o wpływie leków na systemu antyoksydacyjne, populacja ogólna
<i>Verotti 2008</i> [126]	niewłaściwa metodyka	badanie jednoramienne
<i>Wagner 2003</i> [127]	niewłaściwa metodyka	badanie jednoramienne
<i>Weintraub 2007</i> [128]	niewłaściwa metodyka	badanie obserwacyjne retrospektywne porównujące lewetyracetam i leki inne niż karbamazepina i kwas walproinowy
<i>Wieshmann 2011</i> [129]	niewłaściwa metodyka	badanie dotyczące objawów rejestrowanych przez chorego, porównujące różne leki - brak danych na temat rodzaju padaczki, wcześniejszego leczenia i ewentualnej terapii wspomagającej
<i>Wilby 2005</i> [130]	niewłaściwa metodyka	przegląd systematyczny dotyczący różnych leków - brak danych spełniających kryteria włączenia
<i>Zaccara 2006</i> [131]	niewłaściwa populacja	chorzy na padaczkę nawrotową
<i>Zelano 2012</i> [132]	niewłaściwa interwencja	przegląd systematyczny dotyczący oceny skuteczności lewetyracetamu podawanego dożylnie

Zródło: opracowanie własne

17.6.2. II etap przeglądu systematycznego

Tabela 97.

Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów (II etap przeglądu systematycznego)

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Aldenkamp 1998</i> [133]	niewłaściwa metodyka	badanie cross-over, brak zbieżnych punktów końcowych
<i>Berg 1993</i> [134]	niewłaściwa populacja	chorzy w wieku 5-14 lat
<i>Callaghan 1985</i> [135]	niewłaściwa interwencja	badanie porównujące karbamazepinę o standardowym uwalnianiu i kwas walproinowy oraz fenytoinę
<i>Chadwick 1999</i> [136]	niewłaściwa metodyka	badanie oceniające wpływ zaprzestania stosowania leków
<i>Chen 1996</i> [137]	niewłaściwa populacja	chorzy w wieku 7-15 lat
<i>Czapiński 1997</i> [138]	niewłaściwa interwencja	badanie porównujące karbamazepinę o standardowym uwalnianiu i kwas walproinowy, fenytoinę i fenobarbital



Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką – analiza kliniczna

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>De Leon 2001</i> [139]	niewłaściwa populacja	przegląd systematyczny dotyczący choroby dwubiegunowej
<i>Dergalust 2010</i> [140]	niewłaściwa metodyka	zapowiedź przeglądu systematycznego dotyczącego substytucji generycznej
<i>Dikmen 1998</i> [141]	niewłaściwy komparator	badanie porównujące kwas walproinowy z fenytoiną
<i>Donati 2007</i> [142]	niewłaściwa populacja	chorzy w wieku poniżej 17 lat
<i>El-Mallakh 2009</i> [143]	niewłaściwa populacja	badanie dotyczące choroby dwubiegunowej, chorzy otrzymywali więcej niż jeden lek
<i>Forsythe 1991</i> [144]	niewłaściwa populacja	chorzy w wieku 5-14 lat
<i>Garnett 2005</i> [146]	niewłaściwa populacja	chorzy wcześniej leczeni
<i>Garnett 1998</i> [145]	niewłaściwa metodyka	badanie cross-over, brak zbieżnych punktów końcowych
<i>Goggin 1986</i> [147]	niewłaściwa interwencja	badanie porównujące karbamazepinę o standardowym uwalnianiu i kwas walproinowy oraz fenytoinę
<i>Heller 1995</i> [148]	niewłaściwa interwencja	badanie porównujące karbamazepinę o standardowym uwalnianiu i kwas walproinowy, fenytoinę i fenobarbital
<i>Hessen 2006</i> [149]	niewłaściwa metodyka	badanie oceniające wpływ zaprzestania stosowania leków
<i>Hilbom 1989</i> [150]	niewłaściwa populacja	badanie dotyczące zapobiegania napadom padaczkowym u osób, które zaprzęstały picia alkoholu
<i>Holland 1995</i> [151]	niewłaściwy komparator	badanie porównujące kwas walproinowy z placebo
<i>Jannuzzi 2000</i> [152]	niewłaściwa interwencja	badanie oceniające skuteczność monitorowania farmakoterapii
<i>Marson 2007</i> [153]	niewłaściwa metodyka	badanie porównujące karbamazepinę i kwas walproinowy z nowszymi lekami - wyniki łączne, brak przydatnych danych
<i>Marson 2006</i> [154]	niewłaściwa populacja	do badania włączano chorych również z napadami pierwotnie uogólnionymi, populacja docelowa stanowiła około 60% chorych
<i>Marson 2000</i> [155]	niewłaściwa metodyka	przegląd systematyczny dotyczący chorych wcześniej leczonych i nieleczonych – brak danych spełniających kryteria włączenia
<i>Mattson 1992</i> [156]	niewłaściwa interwencja	badanie porównujące karbamazepinę o standardowym uwalnianiu i kwas walproinowy
<i>Mazaheri 2011</i> [157]	niewłaściwa populacja	chorzy w wieku do 16 lat
<i>McKee 1991</i> [158]	niewłaściwa metodyka	badanie cross-over, brak zbieżnych punktów końcowych
<i>Mitsudome 1997</i> [159]	niewłaściwa populacja	chorzy w wieku do 10 lat
<i>Powell 2010</i> [160]	niewłaściwa metodyka	przegląd systematyczny, porównujący karbamazepinę o standardowym i przedłużonym uwalnianiu, w którym włączono głównie badania cross-over - brak danych, które można byłoby wykorzystać do porównań pośrednich



Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką – analiza kliniczna

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Prevey 1996</i> [161]	niewłaściwa interwencja	badanie porównujące karbamazepinę o standardowym uwalnianiu i kwas walproinowy
<i>Privitera 2003</i> [162]	niewłaściwa interwencja	badanie porównujące karbamazepinę o standardowym uwalnianiu i kwas walproinowy oraz topiramata
<i>Ranganathan 2006</i> [163]	niewłaściwa metodyka	przegląd systematyczny dotyczący zaprzestania leczenia
<i>Read 1998</i> [164]	niewłaściwa interwencja	badanie porównujące kwas walproinowy o standardowym uwalnianiu, fenytoinę i karbamazepinę
<i>Reed 2006</i> [165]	niewłaściwa interwencja	chorzy otrzymywali oprócz kwasu walproinowego inne leki
<i>Reynolds 2003</i> [166]	niewłaściwa metodyka	korespondencja
<i>Richens 1994</i> [167]	niewłaściwa interwencja	badanie porównujące karbamazepinę o standardowym uwalnianiu i kwas walproinowy
<i>Schapel 1980</i> [168]	niewłaściwa interwencja	badanie oceniające parametry farmakokinetyczne kwasu walproinowego o standardowym uwalnianiu
<i>Sherr 1998</i> [169]	niewłaściwa metodyka	badanie oceniające zmianę leczenia kwasem walproinowym z preparatu o standardowym uwalnianiu na preparat o przedłużonym uwalnianiu; chorzy głównie z zaburzeniami psychicznymi
<i>So 1992</i> [170]	niewłaściwa interwencja	badanie porównujące karbamazepinę o standardowym uwalnianiu i kwas walproinowy
<i>Sommerville 2003</i> [171]	niewłaściwa interwencja	chorzy otrzymywali oprócz kwasu walproinowego inne leki
<i>Steinhoff 2005</i> [172]	niewłaściwa populacja	badanie porównujące karbamazepinę o przedłużonym uwalnianiu u chorych z napadami częściowymi, kwas walproinowy u chorych z napadami uogólnionymi i lamotryginę u chorych z oboma rodzajami napadów
<i>The Tegretol OROS Osmotic Release Delivery System Study Group 1995</i> [173]	niewłaściwa populacja	badanie cross-over, chorzy przyjmowali przed rozpoczęciem badania karbamazepinę o standardowym uwalnianiu
<i>Verity 1995</i> [174]	niewłaściwa interwencja	badanie porównujące karbamazepinę o standardowym uwalnianiu i kwas walproinowy, chorzy w wieku 5-14 lat



18. Spis tabel

Tabela 1. Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje	41
Tabela 2. Metodyka badań włączonych do analizy	44
Tabela 3. Szczegółowa ocena jakości badań eksperymentalnych włączonych do analizy.....	45
Tabela 4. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniach włączonych do analizy.....	51
Tabela 5 Charakterystyka chorych w badaniach włączonych do analizy	54
Tabela 6. Opis interwencji w badaniach włączonych do analizy	60
Tabela 7. Charakterystyka punktów końcowych ocenianych w badaniach włączonych do analizy.....	63
Tabela 8. Definicje punktów końcowych ocenianych w badaniach włączonych do analizy efektywności klinicznej LEV względem CBZ, CBZ-CR, VP-ER i (VP+VPA)-ER	66
Tabela 9. Podsumowanie oceny homogeniczności badań <i>Brodie 2007</i> i <i>KOMET 2008</i>	71
Tabela 10. Podsumowanie oceny homogeniczności badań <i>Brodie 2007</i> i <i>Czapiński 1996</i>	76
Tabela 11. Odsetek chorych bez napadów padaczkowych w czasie 6 i 12 miesięcy na podstawie badania <i>Brodie 2007</i>	79
Tabela 12. Odsetek chorych bez napadów padaczkowych w czasie 6 i 12 miesięcy, w zależności od poziomu dawkowania leku, na podstawie badania <i>Brodie 2007</i>	81



Tabela 13. Odsetek chorych bez napadów padaczkowych w czasie 6 miesięcy, w zależności od liczby napadów w okresie 3 miesięcy przed randomizacją, na podstawie badania <i>Brodie 2007</i>	82
Tabela 14. Czas do pierwszego napadu padaczkowego w czasie 12 miesięcy na podstawie badania <i>KOMET 2008</i>	82
Tabela 15. Wynik w Narodowej Szpitalnej Skali Nasilenia Napadów Padaczkowych (NHS3) w czasie 1-1,5 miesiąca na podstawie badania <i>Cho 2011</i>	83
Tabela 16. Wynik w skali depresji Becka (BDI-2) w czasie 1-1,5 miesiąca na podstawie badania <i>Cho 2011</i>	84
Tabela 17. Wynik w Szpitalnej Skali Lęku (HAS) w czasie 1-1,5 miesiąca na podstawie badania <i>Cho 2011</i>	84
Tabela 18. Wynik w Kwestionariuszu jakości snu Pittsburgh (PSQI) w czasie 1-1,5 miesiąca na podstawie badania <i>Cho 2011</i>	85
Tabela 19. Wynik w Skali Senności Epworth – wersja koreańska (KESS) w czasie 1-1,5 miesiąca na podstawie badania <i>Cho 2011</i>	85
Tabela 20. Wynik w Skali Latencji Snu w czasie 1-1,5 miesiąca na podstawie badania <i>Cho 2011</i>	86
Tabela 21. Wynik w Skali Latencji Snu REM w czasie 1-1,5 miesiąca na podstawie badania <i>Cho 2011</i>	86
Tabela 22. Całkowity czas snu w czasie 1-1,5 miesiąca na podstawie badania <i>Cho 2011</i>	87
Tabela 23. Efektywność snu w czasie 1-1,5 miesiąca na podstawie badania <i>Cho 2011</i>	87
Tabela 24. Procentowy udział faz snu N1, N2, N3 i REM w czasie 1-1,5 miesiąca na podstawie badania <i>Cho 2011</i>	88



Tabela 25. Wynik dla wskaźnika przebudzeń w czasie 1-1,5 miesiąca na podstawie badania <i>Cho 2011</i>	89
Tabela 26. Czas czuwania wtrąconego (WASO) w czasie 1-1,5 miesiąca na podstawie badania <i>Cho 2011</i>	90
Tabela 27. Odsetek chorych bez napadów padaczkowych w czasie 6 miesięcy na podstawie badania <i>Helmstaedter 2010</i>	91
Tabela 28. Ocena jakości życia (Wskaźnik Dobrego Samopoczucia) na podstawie kwestionariusza WHO-5 po 6 miesiącach na podstawie badania <i>Helmstaedter 2010</i>	91
Tabela 29. Ogólna ocena zdrowia przez chorego po 6 miesiącach na podstawie badania <i>Helmstaedter 2010</i>	92
Tabela 30. Wynik testu EpiTrack po 6 miesiącach na podstawie badania <i>Helmstaedter 2010</i>	93
Tabela 31. Ocena zdolności uczenia się po 6 miesiącach na podstawie badania <i>Helmstaedter 2010</i>	94
Tabela 32. Ocena zdolności zapamiętywania po 6 miesiącach na podstawie badania <i>Helmstaedter 2010</i>	94
Tabela 33. Ocena zdolności poznawczych dokonana przez lekarza po 6 miesiącach na podstawie badania <i>Helmstaedter 2010</i>	95
Tabela 34. Ocena zdolności poznawczych dokonana przez chorego po 6 miesiącach na podstawie badania <i>Helmstaedter 2010</i>	96
Tabela 35. Ocena zdolności ruchowych dokonana przez chorego po 6 miesiącach na podstawie badania <i>Helmstaedter 2010</i>	96
Tabela 36. Czas do pierwszego napadu padaczkowego w czasie 12 miesięcy na podstawie badania <i>KOMET 2008</i>	97



Tabela 37. Zestawienie wyników dotyczących odsetka chorych bez napadów padaczkowych w czasie 12 miesięcy na podstawie badania <i>Brodie 2007</i> oraz <i>Czapiński 1996</i>	98
Tabela 38. Podsumowanie skuteczności dla porównania LEV względem CBZ-CR	103
Tabela 39. Podsumowanie skuteczności dla porównania LEV względem CBZ	116
Tabela 40. Podsumowanie skuteczności dla porównania LEV względem VP-ER ..	122
Tabela 41. Podsumowanie skuteczności dla porównania LEV względem (VP+VPA)-ER	123
Tabela 42. Zestawienie częstości występowania działań niepożądanych ogółem w czasie 12 miesięcy na podstawie badania <i>KOMET 2008</i>	125
Tabela 43. Zestawienie częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem w czasie 12 miesięcy na podstawie badań <i>KOMET 2008</i> i <i>Brodie 2007</i>	126
Tabela 44. Zestawienie częstości występowania zakażeń i zarażeń pasożytniczych w czasie 12 miesięcy na podstawie badania <i>Brodie 2007</i>	126
Tabela 45. Zestawienie częstości występowania zaburzeń metabolizmu i odżywiania w czasie 12 miesięcy na podstawie badań <i>KOMET 2008</i> i <i>Brodie 2007</i>	127
Tabela 46. Zestawienie częstości występowania zaburzeń psychicznych w czasie 12 miesięcy na podstawie badania <i>KOMET 2008</i> i <i>Brodie 2007</i>	128
Tabela 47. Zestawienie częstości występowania zaburzeń układu nerwowego w czasie 12 miesięcy na podstawie badania <i>KOMET 2008</i> i <i>Brodie 2007</i>	130
Tabela 48. Zestawienie częstości występowania zaburzeń ucha i błędnika w czasie 12 miesięcy na podstawie badania <i>Brodie 2007</i>	131



Tabela 49. Zestawienie częstości występowania zaburzeń oddechowych, klatki piersiowej i śródpiersia w czasie 12 miesięcy na podstawie badań <i>KOMET 2008</i> i <i>Brodie 2007</i>	132
Tabela 50. Zestawienie częstości występowania zaburzeń żołądka i jelit w czasie 12 miesięcy na podstawie badań <i>KOMET 2008</i> i <i>Brodie 2007</i>	134
Tabela 51. Zestawienie częstości występowania zaburzeń skóry i tkanki podskórnej w czasie 12 miesięcy na podstawie badań <i>KOMET 2008</i> i <i>Brodie 2007</i>	136
Tabela 52. Zestawienie częstości występowania zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej w czasie 12 miesięcy na podstawie badania <i>Brodie 2007</i>	137
Tabela 53. Zestawienie częstości występowania zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania w czasie 12 miesięcy na podstawie badań <i>KOMET 2008</i> i <i>Brodie 2007</i>	138
Tabela 54. Zestawienie częstości występowania zakończenia udziału w badaniu (z wyszczególnieniem zdarzeń niepożądanych, które je spowodowały) w czasie 12 miesięcy* na podstawie badań <i>KOMET 2008</i> i <i>Brodie 2007</i>	140
Tabela 55. Czas do zakończenia udziału w badaniu w czasie 12 miesięcy na podstawie badania <i>KOMET 2008</i>	142
Tabela 56. Zestawienie częstości występowania zgonów w czasie 12 miesięcy na podstawie badania <i>KOMET 2008</i>	143
Tabela 57. Zestawienie częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem w czasie 12 miesięcy na podstawie badania <i>KOMET 2008</i>	144
Tabela 58. Zestawienie częstości występowania zaburzeń metabolizmu i odżywiania w czasie 12 miesięcy na podstawie badania <i>KOMET 2008</i>	145
Tabela 59. Zestawienie częstości występowania zaburzeń psychicznych w czasie 12 miesięcy na podstawie badania <i>KOMET 2008</i>	145



Tabela 60. Zestawienie częstości występowania zaburzeń układu nerwowego w czasie 12 miesięcy na podstawie badania <i>KOMET 2008</i>	146
Tabela 61. Zestawienie częstości występowania zaburzeń układu nerwowego w czasie 12 miesięcy na podstawie badania <i>KOMET 2008</i>	147
Tabela 62. Zestawienie częstości występowania zaburzeń oddechowych, klatki piersiowej i śródpiersia w czasie 12 miesięcy na podstawie badania <i>KOMET 2008</i>	147
Tabela 63. Zestawienie częstości występowania zaburzeń żołądka i jelit w czasie 12 miesięcy na podstawie badania <i>KOMET 2008</i>	148
Tabela 64. Zestawienie częstości występowania zaburzeń skóry i tkanki podskórnej w czasie 12 miesięcy na podstawie badania <i>KOMET 2008</i>	148
Tabela 65. Zestawienie częstości występowania zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania w czasie 12 miesięcy na podstawie badania <i>KOMET 2008</i>	149
Tabela 66. Częstość występowania zakończenia udziału w badaniu (z wyszczególnieniem zdarzeń niepożądanych, które je spowodowały) w czasie 12 miesięcy na podstawie badania <i>KOMET 2008</i>	150
Tabela 67. Czas do zakończenia udziału w badaniu w czasie 12 miesięcy na podstawie badania <i>KOMET 2008</i>	150
Tabela 68. Zestawienie częstości występowania zgonów w czasie 12 miesięcy na podstawie badania <i>KOMET 2008</i>	151
Tabela 69. Podsumowanie bezpieczeństwa dla porównania LEV względem CBZ-CR.....	155
Tabela 70. Podsumowanie bezpieczeństwa dla porównania LEV względem VP-ER.....	164
Tabela 71. Medycznie potwierdzone, ciężkie, nieznanne działania niepożądane raportowane w okresie 23.10.2002 r. do 30.04.2012 r.....	173



Tabela 72. Medycznie potwierdzone, ciężkie działania niepożądane oraz medycznie potwierdzone, inne niż ciężkie, nieznane działania niepożądane raportowane w okresie 17.04.2009 r. – 31.10.2009 r.	179
Tabela 73. Medycznie potwierdzone, ciężkie działania niepożądane oraz medycznie potwierdzone, inne niż ciężkie, nieznane działania niepożądane raportowane w okresie 01.11.2009 r. – 30.04.2010 r.	182
Tabela 74. Medycznie potwierdzone, ciężkie działania niepożądane oraz medycznie potwierdzone, inne niż ciężkie, nieznane działania niepożądane raportowane w okresie 01.05.2010 r. – 31.10.2010 r.	185
Tabela 75. Medycznie potwierdzone, ciężkie działania niepożądane oraz medycznie potwierdzone, inne niż ciężkie, nieznane działania niepożądane raportowane w okresie 01.11.2010 r. – 30.04.2011 r.	187
Tabela 76. Medycznie potwierdzone, ciężkie działania niepożądane oraz medycznie potwierdzone, inne niż ciężkie, nieznane działania niepożądane raportowane w okresie 28.04.2011 r. – 30.04.2012 r.	190
Tabela 77. Medycznie potwierdzone, inne niż ciężkie, znane działania niepożądane raportowane w okresie 28.04.2011 r. – 30.04.2012 r.	198
Tabela 78. Medycznie niepotwierdzone działania niepożądane raportowane w okresie 17.04.2009 r. – 31.10.2009 r.	200
Tabela 79. Medycznie niepotwierdzone działania niepożądane raportowane w okresie 01.11.2009 r. – 30.04.2010 r.	202
Tabela 80. Medycznie niepotwierdzone działania niepożądane raportowane w okresie 01.05.2010 r. – 31.10.2010 r.	203
Tabela 81. Medycznie niepotwierdzone działania niepożądane raportowane w okresie 28.04.2011 r. – 30.04.2012 r.	206



Tabela 82 Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla lewetyracetamu w padaczce częściowej lub wtórnie uogólnionej.....	222
Tabela 83. Strategia wyszukiwania w bazie Embase i Medline wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań (I etap przeglądu systematycznego)..	223
Tabela 84. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań (I etap przeglądu systematycznego)..	223
Tabela 85. Strategia wyszukiwania w bazie Embase i Medline wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań (II etap przeglądu systematycznego).	224
Tabela 86. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań (II etap przeglądu systematycznego).	225
Tabela 87. Strategia wyszukiwania w bazie Embase i Medline wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań (III etap przeglądu systematycznego)	226
Tabela 88. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań (III etap przeglądu systematycznego)	228
Tabela 89. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych	231
Tabela 90. Ocena jakości danych wg skali Jadad.....	245
Tabela 91. Ocena jakości danych wg skali NICE.....	245
Tabela 92. Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych	246
Tabela 93. Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE	247
Tabela 94. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii ¹	248
Tabela 95. Szczegółowa ocena jakości badań stworzona przez analityków wykonujących raport	249



Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką – analiza kliniczna

Tabela 96. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów (I etap przeglądu systematycznego)	250
Tabela 97. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów (II etap przeglądu systematycznego)	254



19. Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego.....	23
Rysunek 2. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego.....	28
Rysunek 3. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego.....	32
Rysunek 4. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego.....	37
Rysunek 5. Metaanaliza badań <i>KOMET 2008</i> i <i>Brodie 2007</i> dla częstości występowania zwiększonej masy ciała w czasie 12 miesięcy.....	127
Rysunek 6. Metaanaliza badań <i>KOMET 2008</i> i <i>Brodie 2007</i> dla częstości występowania depresji w czasie 12 miesięcy	129
Rysunek 7. Metaanaliza badań <i>KOMET 2008</i> i <i>Brodie 2007</i> dla częstości występowania bólu głowy w czasie 12 miesięcy	130
Rysunek 8. Metaanaliza badań <i>KOMET 2008</i> i <i>Brodie 2007</i> dla częstości występowania zawrotów głowy (dizziness) w czasie 12 miesięcy.....	130
Rysunek 9. Metaanaliza badań <i>KOMET 2008</i> i <i>Brodie 2007</i> dla częstości występowania zawrotów głowy (vertigo) w czasie 12 miesięcy.....	132
Rysunek 10. Metaanaliza badań <i>KOMET 2008</i> i <i>Brodie 2007</i> dla częstości występowania zapalenia nosogardzieli w czasie 12 miesięcy.....	132
Rysunek 11. Metaanaliza badań <i>KOMET 2008</i> i <i>Brodie 2007</i> dla częstości występowania biegunki w czasie 12 miesięcy.....	134



Rysunek 12. Metaanaliza badań <i>KOMET 2008</i> i <i>Brodie 2007</i> dla częstości występowania nudności w czasie 12 miesięcy.....	135
Rysunek 13. Metaanaliza badań <i>KOMET 2008</i> i <i>Brodie 2007</i> dla częstości występowania wysypki w czasie 12 miesięcy – metaanaliza wykonana metodą efektów stałych	136
Rysunek 14. Metaanaliza badań <i>KOMET 2008</i> i <i>Brodie 2007</i> dla częstości występowania wysypki w czasie 12 miesięcy – metaanaliza wykonana metodą efektów losowych.....	137
Rysunek 15. Metaanaliza badań <i>KOMET 2008</i> i <i>Brodie 2007</i> dla częstości występowania zmęczenia w czasie 12 miesięcy – metaanaliza wykonana metodą efektów stałych	139
Rysunek 16. Metaanaliza badań <i>KOMET 2008</i> i <i>Brodie 2007</i> dla częstości występowania zmęczenia w czasie 12 miesięcy – metaanaliza wykonana metodą efektów losowych.....	139
Rysunek 17. Metaanaliza badań <i>KOMET 2008</i> i <i>Brodie 2007</i> dla zakończenia udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych w czasie 12 miesięcy	141



Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką – analiza kliniczna

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



Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką – analiza kliniczna

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką – analiza kliniczna

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



Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką – analiza kliniczna

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



Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką – analiza kliniczna

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



Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką – analiza kliniczna

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



Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką – analiza kliniczna

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



Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką – analiza kliniczna

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



Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką – analiza kliniczna

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



Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką – analiza kliniczna

[Redacted text block containing multiple paragraphs of clinical trial data]



Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką – analiza kliniczna

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką – analiza kliniczna

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



Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką – analiza kliniczna

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



Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką – analiza kliniczna

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



Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką – analiza kliniczna

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką – analiza kliniczna

[Redacted text block containing multiple paragraphs of clinical trial data]



Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką – analiza kliniczna

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



Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnje uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z noworozpoznana padaczką – analiza kliniczna

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]