ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони здоров'я України
06.03.2026 року № 295

НАСТАНОВА

ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ

Клінічні дослідження лікарських засобів для лікування епілептичних розладів

СТ-Н МОЗУ 42-7.19:2026

Видання офіційне

Київ
Міністерство охорони здоров’я України
2026

ПЕРЕДМОВА

1 РОЗРОБЛЕНО: Державне підприємство «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України»

ПЕРЕКЛАД І НАУКОВО-ТЕХНІЧНЕ РЕДАГУВАННЯ: **М. Бабенко**, доктор фарм. наук; **О. Семенченко**; **М. Оглобліна**, канд. фарм. наук; **М. Козлов**, канд. мед. наук; **С. Распутняк**

РЕКОМЕНДОВАНО ДО ПРИЙНЯТТЯ: Міністерство охорони здоров'я України

2 ПРИЙНЯТО ТА НАДАНО ЧИННОСТІ: наказ Міністерства охорони здоров'я України від 06.03.2026 № 295

3 Ця настанова відповідає документу:

CHMP/EWP/566/98 Rev.3 «Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of epileptic disorders», — September 2025 [«Керівництво з клінічних досліджень лікарських засобів для лікування епілептичних розладів», — вересень 2025]

Ступінь відповідності — модифікований (MOD)

Переклад з англійської (en)

4 ВВЕДЕНО ВПЕРШЕ

© Міністерство охорони здоров'я України, 2026
© Державний експертний центр МОЗ України, 2026

ЗМІСТ

Національний вступ V

Сфера застосування 10

Нормативні посилання 11

Познаки та скорочення 12

Клінічні дослідження лікарських засобів для лікування епілептичних розладів 13

Загальні положення 13

1. Вступ 13

2. Сфера дії 16

3. Відбір пацієнтів 17

3.1. Досліджувана популяція та відбір пацієнтів 17

3.2. Вибір типів нападів та епілептичних синдромів 17

4. Оцінка ефективності 18

4.1. Критерії ефективності/цілі лікування 18

4.1.1. Додаткові дослідження 19

4.1.2. Дослідження монотерапії 20

4.1.3. Дослідження додаткової терапії та монотерапії 20

4.2. Методи оцінки критеріїв ефективності 21

5. Дизайн дослідження 22

5.1. Доклінічні дані 22

5.2. Фармакологічні дослідження 23

5.2.1. Фармакокінетика 23

5.2.2. Фармакодинаміка 23

5.2.3. Взаємодії 24

5.3. Терапевтичні дослідження 25

5.3.1. Пошукові дослідження та дослідження з підбору дози 25

5.3.2. Підтверджувальні дослідження 26

5.3.3. Статистичний аналіз 34

5.3.4. Конкретні випадки 36

6. Аспекти безпеки 41

6.1. Специфічні ефекти 41

6.2. Довгострокові ефекти 41

6.3. Кінцеві точки безпеки 41

6.3.1. Посилення нападів 41

6.3.2. Побічні явища з боку ЦНС 42

7. Дослідження в особливих популяціях 43

7.1. Дослідження з участю педіатричних пацієнтів 43

7.1.1. Розробка протинападових (протиепілептичних) лікарських засобів для дітей 43

7.1.2. Розробка протинападових (протиепілептичних) лікарських засобів для новонароджених 48

7.2. Дослідження з участю пацієнтів похилого віку 51

Додаток А 53

Додаток Б 57

Додаток В (довідковий). Бібліографія 58

НАЦІОНАЛЬНИЙ ВСТУП

Епілепсія – це розлад мозкової діяльності, що характеризується стійкою схильністю до виникнення епілептичних нападів, а також нейробіологічними, когнітивними, психологічними і соціальними наслідками цього стану. Визначення епілепсії вимагає появи щонайменше одного епілептичного нападу.

Основним маркером епілепсії є клінічно рецидивуючі напади, які виникають через аномально надмірну або синхронну активність нейронів головного мозку. Постійні напади негативно впливають загалом на здоров'я пацієнта та пов'язані з отриманням небезпечних для життя травм (переломів, опіків, черепно-мозкових травм), які можуть призвести до інвалідизації або навіть загибелі пацієнта. Метою лікування епілепсії є припинення нападів та поліпшення якості життя пацієнтів. Терапія при епілепсії – це процес запобігання виникненню нападів поєднанням фармакотерапевтичних підходів з мінімізацією побічних явищ.

При регулярному застосуванні протинападових (протиепілептичних) лікарських засобів у більшості пацієнтів вдається досягти повного контролю над нападами. Також пацієнтам за показаннями призначають лікарські засоби, які зменшують тривожність, пригнічений настрій, порушення сну, а у випадках фармакорезистентної епілепсії можливе проведення хірургічного лікування, застосування стимуляції блукаючого нерва та використання кетогенної дієти (переважно у дітей). Але основним варіантом лікування при епілептичних розладах є протинападові (протиепілептичні) лікарські засоби, які пригнічують надмірну активність нейронів головного мозку.

Різні групи протинападових (протиепілептичних) лікарських засобів діють на різні механізми епілептогенезу. Ця дія розповсюджується на мембрани нервових клітин, на потоки іонів у клітині та позаклітинному просторі, на спеціальні рецептори, на хімічні речовини, які пригнічують або збуджують нейрони.

На даний час немає єдиного універсального лікарського засобу, який би діяв на всі можливі ланки епілептогенезу, існують лише лікарські засоби з

більшим діапазоном такого впливу. При цьому кожен протинападовий (протиепілептичний) лікарський засіб має свій спектр дії і, допомагаючи при одному типі нападів, може погіршувати перебіг інших типів нападів. Але ні один з них не лікує епілепсії як такої, а лише запобігає виникненню нападів.

Також, на жаль, жоден з протинападових (протиепілептичних) лікарських засобів не позбавлений можливого негативного впливу на організм людини і багато пацієнтів страждають від значних побічних реакцій, пов'язаних з лікуванням.

Останніми роками актуальним питанням фармацевтичної галузі є створення нових сучасних протинападових (протиепілептичних) лікарських засобів з метою покращення користі та/або ризиків існуючої терапії епілептичних розладів.

Цю настанову слід розглядати як загальне керівництво щодо розробки та оцінки лікарських засобів для лікування епілептичних розладів у дорослих та дітей.

Ця настанова сприятиме застосуванню інноваційних медичних технологій та використанню сучасних міжнародних керівництв у процесі розробки, доклінічного вивчення та клінічних випробувань нових високоефективних та безпечних лікарських засобів для лікування епілептичних розладів.

Настанова розроблена на підставі керівництва CHMP/EWP/566/98 Rev.3 «Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of epileptic disorders», — September 2025 [«Керівництво з клінічних досліджень лікарських засобів для лікування епілептичних розладів», — вересень 2025] [6].

Організація, відповідальна за цю настанову, — Міністерство охорони здоров'я України.

Положення настанови відповідають чинному законодавству України: Закону України від 04 квітня 1996 року № 123/96-ВР «Про лікарські засоби» [1], наказу Міністерства охорони здоровя України від 23 вересня 2009 року № 690 «Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісії з питань етики [2], зареєстрованого у Міністерстві юстиції України

від 29 жовтня 2009 року за № 1010/17026 [2], а також міжнародним документам: керівництву ICH E8 (R1) «Загальні міркування щодо клінічних досліджень» від 14 жовтня 2021 [8], керівництву ICH E6 (R3) «Належна клінічна практика», крок 5, від 23 січня 2025 р. [7], директиві 2001/83/ЄС Європейського парламенту та Ради ЄС про Кодекс Співтовариства щодо лікарських засобів, призначених для застосування людиною [5].

Під час розроблення настанови до положень документа «Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of epileptic disorders», — September 2025 («Керівництво з клінічних досліджень лікарських засобів для лікування епілептичних розладів», — вересень 2025) внесено окремі зміни та доповнення, зумовлені чинним законодавством та прийнятими в Україні гармонізованими нормативними документами. Деякі редакційні зміни було долучено безпосередньо до пунктів, яких вони стосуються.

Внесені редакційні зміни та додаткова інформація:

– назву цієї настанови наведено відповідно до положень ДСТУ 1.5-2015 «Національна стандартизація. Правила побудови, викладання, оформлення та вимоги до змісту нормативних документів» [3];

– додатково введено такі структурні елементи: «Передмова», «Національний вступ», «Сфера застосування», «Нормативні посилання», «Познаки та скорочення», а також «Бібліографія», — які оформлені згідно з положеннями ДСТУ 1.5-2015 «Національна стандартизація. Правила побудови, викладання, оформлення та вимоги до змісту нормативних документів» і ДСТУ 1.7-2015 «Національна стандартизація. Правила та методи прийняття міжнародних і регіональних нормативних документів» [4]. Зміст цієї настанови подано з урахуванням додаткових структурних елементів;

– кожен структурний елемент у цій настанові відповідає такому у керівництві: «Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of epileptic disorders», — September 2025 [«Керівництво з клінічних досліджень лікарських засобів для лікування епілептичних розладів», — вересень 2025];

– у розділі «Нормативні посилання» додатково наведено бібліографічний опис нормативних документів, що згадуються у цій настанові;

– у розділі «Бібліографія» додатково наведено бібліографічний опис нормативних документів, посилання на які наведено у цій настанові;

– перелік скорочень, що використовуються у цій настанові, наведено в розділі «Познаки та скорочення»;

– додатково до посилань на керівництва ІСН (*англ.* International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use — Міжнародна рада з гармонізації технічних вимог до фармацевтичних лікарських засобів для застосування людиною) та ЕМА (*англ.* European Medicines Agency — Європейське агентство з лікарських засобів) зроблено посилання на відповідні гармонізовані документи, затверджені в Україні.

Ця настанова застосовується як методичні рекомендації для проведення клінічних досліджень лікарських засобів для лікування епілептичних розладів.

Юридична сила настанови відповідає юридичній силі відповідного керівництва ЕМА, з яким гармонізовано цю настанову. Її слід розглядати як технічний документ для надання консультацій заявникам і власникам реєстраційних посвідчень, компетентним уповноваженим органам та іншим зацікавленим особам щодо найкращого і найбільш прийнятного способу дотримання положень, встановлених законодавством України. Положення цієї настанови відображають гармонізований (у рамках ЄС та ІСН) підхід, вони базуються на останніх наукових досягненнях у цій галузі знань.

У рамках чинного законодавства ця настанова носить рекомендаційний характер. Дотримання її положень зацікавленими сторонами (такими як заявники, власники реєстраційних посвідчень, розробники і виробники лікарських засобів, експертні та регуляторні органи) підвищить безпеку проведення клінічних випробувань, сприятиме вдосконаленню принципів етики і зменшенню використання лабораторних тварин, прискоренню впровадження у медичну практику нових лікарських засобів. Однак можуть бути застосовані альтернативні підходи за умови їх відповідного наукового обґрунтування.

Такий підхід до правового статусу більшості наукових настанов викладено у документі Європейського агентства з лікарських засобів (ЕМА) [9]. Вказаний підхід відповідає позиції Світової організації торгівлі щодо застосування стандартів.

НАСТАНОВА

ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ
Клінічні дослідження лікарських засобів для лікування епілептичних розладів

MEDICINAL PRODUCTS
Clinical investigation of medicinal products in the treatment of epileptic disorders

---

Чинна від 06 березня 2026 року

СФЕРА ЗАСТОСУВАННЯ

У настанові розглядаються питання клінічних досліджень лікарських засобів для лікування епілептичних розладів.

Ця настанова застосовується до лікарських засобів, що розробляються, досліджуються, реєструються та виробляються в Україні для медичного застосування та з метою експорту.

Настанова рекомендована для суб'єктів господарювання, які займаються розробкою, доклінічним та клінічним вивченням, поданням заяв на державну реєстрацію/перереєстрацію лікарських засобів на території України, незалежно від відомчого підпорядкування та форми власності, для відповідних заявників та підприємств-виробників, продукція яких реєструється та імпортується в Україну, для науково-експертних організацій, експертів, що проводять експертизу під час державної реєстрації (перереєстрації) лікарських засобів, а також для аудиторів та інспекторів

НОРМАТИВНІ ПОСИЛАННЯ

У цій настанові є посилання на такі нормативні документи:

- Закон України від 04.04.1996 № 123/96-ВР «Про лікарські засоби».
- Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 23 вересня 2009 року № 690 «Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісії з питань етики», зареєстрований у Міністерстві юстиції України від 29 жовтня 2009 року за № 1010/17026.
- CHMP/EWP/566/98 Rev.3 «Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of epileptic disorders», — 30 September 2025 [«Керівництво щодо клінічних досліджень лікарських засобів для лікування епілептичних розладів», — 30 вересня 2025] [6].
- Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council, of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use. (OJ L 311, 28.11.2001) [Директива 2001/83/ЄС Європейського парламенту та Ради від 6 листопада 2001 року про кодекс Співтовариства відносно лікарських препаратів, призначених для застосування людьми. (Офіційний журнал посилання 311, 28.11.2001)] [5].
- EMA/CHMP/ICH/544570/1998 «ICH guideline E8 (R1) on general considerations for clinical studies» 14 October 2021 (Керівництво ICH E8 (R1) «Загальні міркування щодо клінічних досліджень» від 14 жовтня 2021) [8].
- ICH E6 (R3) GCP: EMA/CHMP/ICH/135/1995 «ICH E6 (R3) Guideline for good clinical practice (GCP)» Step 5, 23 January 2025 [Керівництво ICH E6 (R3) «Належна клінічна практика», крок 5, від 23 січня 2025 р.] [7].

ПОЗНАКИ ТА СКОРОЧЕННЯ

DEE - Developmental and epileptic encephalopathies (Енцефалопатія розвитку та епілептична енцефалопатія)

ENS - Electroencephalographic neonatal seizures (електроенцефалографічні неонатальні напади)

E-R - Exposure-response (експозиція-відповідь)

GTCS - Generalized tonic-clonic seizure (генералізований тоніко-клонічний напад)

HV - Healthy volunteer (здоровий доброволець)

ILAE - International League Against Epilepsy (Міжнародна ліга боротьби з епілепсією)

ITT - Intention-to-treat (намір лікувати)

PERC - Pediatric Epilepsy Research Consortium (Консорціум досліджень дитячої епілепсії)

SmPC - Summary of product characteristics (коротка характеристика лікарського засобу)

ГАМК - Gamma-Aminobutyric Acid (гамма-аміномасляна кислота)

ІГЕ - Idiopathic generalised epilepsies (ідіопатичні генералізовані епілепсії)

ЕЕГ - Electroencephalogram (електроенцефалографія)

ФК - фармакокінетика

ФД - фармакодинаміка

ЦНС - центральна нервова система

КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЕПІЛЕПТИЧНИХ РОЗЛАДІВ

ЗАГАЛЬНІ ПОЛОЖЕННЯ

Ця настанова є документом щодо розробки лікарських засобів для лікування епілептичних розладів, її можна розглядати разом з іншими керівництвами ЕМА та ІСН, які можливо застосовувати до цих станів та груп пацієнтів.

Настанова включає нову класифікацію / визначення типів нападів та епілепсії, прийняття додаткових досліджень на основі твердження про монотерапію в кожному окремому випадку, нові розділи про новонароджених та епілептичний статус, а також зміни, пов’язані з розробками в педіатричній практиці.

Цей документ допомагає в розробці та оцінці лікарських засобів для лікування епілепсії у дорослих та дітей. Сфера застосування цього документа обмежується лікуванням нападів при епілептичному розладі, хоча є деякі спостереження щодо нападів, що не є характерними для епілептичних синдромів.

1. ВСТУП

Епілепсія — це неврологічний розлад, що характеризується рецидивами або високим ризиком рецидивів спонтанних/непровокованих нападів. Вона охоплює широкий спектр різноманітних клінічних проявів, які відрізняються за віком початку захворювання, типом нападів (один або кілька типів в окремого пацієнта), етіологічним фоном, зокрема генетичною схильністю, прогнозом та реакцією на лікування, що спричиняє нейробіологічне, когнітивне, психологічне та соціально-економічне навантаження.

Понад 50 мільйонів дорослих та дітей у всьому світі страждають на епілепсію. Два найвищі рівні захворюваності припадають на дітей та людей

похилого віку (від 65 років). Оцінки поширеності епілепсії серед загальної популяції варіюються від 4 до 8 на 1000 осіб.

Основним маркером епілепсії є клінічно рецидивуючі напади. Класифікація типів нападів була переглянута у 2017 році Міжнародною лігою боротьби з епілепсією (ILAE). Класифікатори включають спосіб виникнення та основні описові характеристики поведінки, такі як порушення свідомості та моторні або немоторні ознаки на початку нападу (див. додаток А).

Окрім типу нападів, класифікація епілепсії була переглянута та розподілена на три рівні, а саме: тип нападів, тип епілепсії та епілептичний синдром. Епілептичний синдром визначається як характерний комплекс клінічних та електроенцефалографічних (ЕЕГ) даних, часто підкріплений конкретними етіологічними чинниками (структурними, генетичними, метаболічними, імунними та інфекційними) (див. додаток Б). Багато видів епілепсії залежать від віку і супроводжуються супутніми захворюваннями, наприклад, руховими розладами, порушеннями неврологічного розвитку та поведінковими розладами.

Енцефалопатія розвитку та епілептична енцефалопатія (DEE) відноситься до станів, при яких спостерігається порушення розвитку, пов’язане як з основною етіологією, незалежною від епілептиформної активності, так і з епілептичною енцефалопатією.

Вогнищеві (фокальні) напади та вогнищеві (фокальні) епілепсії, пов’язані з вогнищевою (фокальною) дисфункцією мозку, трапляються приблизно в 60 % випадків та можуть мати визначену етіологію (включно з генетичною) або невідому. Генералізовані напади та генералізовані епілепсії становлять приблизно 30 % випадків. Вони часто зустрічаються в генетичному контексті. У решті 10 % випадків класифікація включає категорію «генералізовані та вогнищеві (фокальні)» (співіснуючі) та категорію «невизначені/невідомі».

Більшість епілепсій у дітей є вікозалежними епілептичними синдромами, прояви яких залежать від подальшого розвитку та дозрівання мозку. Інша істотна різниця епілепсії у дорослому та дитячому віці полягає в тому, що DEEs частіше

діагностують у молодшому шкільному віці (до 12 років). Отже, більш ранній початок відповідного лікування може забезпечити кращий прогноз. Вогнищеві (фокальні) негенетичні епілепсії в дитинстві також можуть мати значущий вплив на когнітивний розвиток, якщо їх не лікувати вчасно і належним чином. Деякі залежні від віку епілептичні синдроми не зберігаються у дорослому віці (наприклад, синдром Веста або «самообмежена» епілепсія з центротемпоральними спайками.

Епілептичний статус – це стан, що виникає в результаті зриву механізмів, відповідальних за припинення нападу, або ініціювання механізмів, які призводять до аномально тривалих нападів.

Може відбуватися стійке ураження нейронів з різними наслідками. Складний епілептичний статус має високий рівень летальності. ILAE запропонувала нову діагностичну класифікацію епілептичного статусу, що складається з чотирьох осей, а саме: семіологія, етіологія, дані електроенцефалографії, що корелюють або не корелюють з клінічними проявами, та вік.

Протинападові (протиепілептичні) лікарські засоби є основним засобом лікування епілептичних нападів. Приблизно 60 % нових пацієнтів, у яких діагностовано захворювання, досягають повної відсутності нападів при застосуванні одного протинападового (протиепілептичного) лікарського засобу (монотерапія). Ще 10–20 % досягають повної відсутності нападів при застосуванні політерапії. Отже, приблизно у 30 % пацієнтів рівень контролю над перебігом захворювання не можна вважати задовільним. Крім того, багато пацієнтів страждають від значних побічних явищ, пов’язаних з лікуванням.

Нові протинападові (протиепілептичні) лікарські засоби були розроблені з метою підвищення ефективності та/або зниження ризиків існуючої терапії протинападових (протиепілептичних) лікарських засобів. Оцінка нових протинападових (протиепілептичних) лікарських засобів спочатку проводиться як додаткова терапія у пацієнтів, які вже отримують принаймні один супутній протинападовий (протиепілептичний) лікарський засіб. Зазвичай у цих

дослідженнях 20–40 % пацієнтів з вогнищевою (фокальною) епілепсією досягають 50 % або більшого зниження частоти нападів порівняно з 2–25 % пацієнтів, які отримували плацебо. Однак лише небагато пацієнтів повністю позбавляються нападів, що є головною метою лікування. Існують різниці у профілях ефективності та переносимості протинападових (протиепілептичних) лікарських засобів залежно від типу нападів та епілептичного синдрому. Наприклад, певна сполука може покращити один тип нападів, але погіршити інший. Після підтвердження ефективності в умовах додаткової терапії слід оцінити ефективність протинападових (протиепілептичних) лікарських засобів у монотерапії.

Протинападові (протиепілептичні) лікарські засоби можуть мати різний спектр ефективності:

• Щодо типів нападів, більшість протинападових (протиепілептичних) лікарських засобів ефективні проти вогнищевих (фокальних) нападів та від вогнищевих (фокальних) до білатеральних (двобічних) тоніко-клонічних нападів. Деякі протинападові (протиепілептичні) лікарські засоби мають ширший спектр ефективності, зокрема вогнищеві (фокальні) та багато типів генералізованих нападів. Для інших лікарських засобів ефективність обмежується одним або двома типами нападів, наприклад, тільки абсансами.

• Щодо епілептичних синдромів, слід знати, з одного боку, на які типи нападів, що пов’язані з даним синдромом, і як впливає конкретний лікарський засіб. З іншого боку, даний тип нападів може не виявляти однакової чутливості до різних синдромів, особливо в умовах, що залежать від віку. Більше того, деякі протинападові (протиепілептичні) лікарські засоби можуть посилювати деякі типи нападів, водночас будучи ефективними при супутніх типах нападів.

2. СФЕРА ДІЇ

Ця настанова містить рекомендації при розробці та оцінці лікарських засобів для лікування епілепсії у дорослих та дітей. Сфера застосування цього

документа обмежується лікуванням нападів при епілептичних розладах, хоча є деякі ремарки щодо проявів епілептичних синдромів, що не супроводжуються нападами, та енцефалопатій розвитку й епілептичної енцефалопатії (DEE).

3. ВІДБІР ПАЦІЄНТІВ

3.1. Досліджувана популяція та відбір пацієнтів

Пацієнтів, які беруть участь у клінічних випробуваннях, слід класифікувати відповідно до Міжнародної класифікації нападів та Міжнародної класифікації епілепсії та епілептичних синдромів.

Тип нападів, тип епілепсії, епілептичний синдром та етіологія суб'єктів, включених до досліджень, мають бути чітко визначені. Це має дозволити оцінити диференційований ефект нового лікарського засобу (або його відсутність) залежно від типу нападів, типу епілепсії, епілептичного синдрому та етіології. Крім того, типи нападів, що досліджуються, мають бути чітко визначені суб'єктом, який фіксує напади (пацієнтом, його родичами та дослідником). Рекомендовано проводити навчальні програми для надійної фіксації нападів.

3.2. Вибір типів нападів та епілептичних синдромів

Інформацію про дослідження в особливих групах пацієнтів, наприклад, у педіатричній популяції, можна знайти в розділі 7 цієї Настанови.

Включення суб'єктів може базуватись на типі нападів у межах певного синдрому (наприклад, первинний генералізований тоніко-клонічний напад при ювенільній міоклонічній епілепсії) або на типах нападів у різних синдромах (наприклад, генералізований тоніко-клонічний напад при ідіопатичній генералізованій епілепсії та синдромі Леннокса-Гасто) або на синдромах. При

підході, заснованому на типі нападів, синдроми мають бути ретельно охарактеризовані для подальшої оцінки (див. 5.3.3. Статистичний аналіз).

Про загальну протинападову (протиепілептичну) ефективність лікарського засобу при епілептичному синдромі можна стверджувати лише в тому випадку, якщо ефективність була доведена для всіх типів нападів при цьому синдромі або, принаймні, для найважчих і найбільш тривалих типів нападів без будь-якого погіршення інших типів нападів. У випадках, коли стверджується вплив на сам енцефалопатичний процес при епілептичних енцефалопатіях, ефективність має бути продемонстрована для нервово-психічного розвитку, когнітивних функцій, соціалізації, а не тільки для нападів.

Зазвичай вогнищеві (фокальні) напади у дорослих є першим типом нападів, який оцінюється у планах клінічних досліджень, оскільки вони є частими і значний відсоток пацієнтів (приблизно 30 %) не піддається ефективному контролю за допомогою лікування протиепілептичними лікарськими засобами. Ефективність рекомендується оцінювати окремо для вогнищевих (фокальних) нападів та для від вогнищевих (фокальних) до білатеральних (двобічних) тоніко-клонічних нападів. Однак бажано дослідити ефективність при інших синдромах епілепсії / типах нападів. Ефективність при різних типах нападів або епілептичних синдромах рекомендується досліджувати окремо (наприклад, ідіопатична генералізована епілепсія, вогнищева (фокальна) епілепсія, синдром Веста, синдром Драве, синдром Леннокса-Гасто, епілепсія з міоклонічно-атонічними нападами). Оцінка вимагає аналізу ефективності лікарського засобу щодо різних типів нападів, що спостерігаються при даному стані (наприклад, спазми, генералізовані тоніко-клонічні, абсанси, міоклонічні, тонічні або атонічні напади).

4. Оцінка ефективності

4.1. Критерії ефективності / цілі лікування

Оцінку ефективності рекомендується базувати, перш за все, на частоті / виникнені нападів.

4.1.1. Додаткові дослідження

Оцінку ефективності рекомендується базувати на змінах частоти нападів між фазою підтримувального лікування (тобто періодом фіксованої дози) та початковим періодом, за винятком періоду титрування (див. розділ 5.3.2 цієї Настанови). Насамперед оцінюється ефективність для всіх типів нападів. Відхилення від цієї вимоги має бути обґрунтованим. Послідовність ефекту для кожного типу нападів (вогнищеві (фокальні), генералізовані, з невідомим початком) має бути частиною вторинного аналізу. Можна розглянути можливість проведення метааналізу декількох додаткових досліджень, якщо це було визначено заздалегідь (див. також розділ 5.3.3. цієї Настанови).

Період, протягом якого вимірюється частота нападів, рекомендується визначати заздалегідь (наприклад, кількість нападів за 4 тижні). У протоколі слід вказати дві значущі змінні. Первинною кінцевою точкою мають бути респонденти/ нереспонденти, де респонденти, – це пацієнти, які досягли принаймні певного заздалегідь визначеного відсотка зниження частоти нападів (наприклад, зазвичай використовується зниження на 50 %). Іншою змінною має бути певна параметризація з використанням фактичної зміни частоти нападів, наприклад, середнє значення зміни частоти нападів у відсотках.

Частка пацієнтів без нападів є особливо значущим узагальнювальним показником. Також, рекомендується навести кумулятивний розподіл відсоткового зниження кількості нападів від початкового рівня.

Рекомендується оцінити такі додаткові кінцеві точки: тяжкість нападів, тривалість нападів, показник тривалості лікування, функціональні результати та якість життя. Ці кінцеві точки дозволяють оцінити клінічну користь протинападових (протиепілептичних) лікарських засобів для пацієнтів.

Підхід, заснований на часі до настання події (наприклад, час до раніше проведеної рандомізації щомісячного підрахунку нападів), є прийнятним підходом у якості первинної кінцевої точки і первинного аналізу. Перевагою такого дизайну є скорочення тривалості дослідження. Однак скорочення часу дослідження або дозвіл на зміну лікування після настання події ускладнює оцінку збереження ефекту, переносимості лікування та безпеки, оскільки вплив не буде однаковим у різних групах лікування. Тому цей дизайн дослідження не рекомендується в якості єдиного дизайну дослідження у плані клінічної розробки, оскільки додатково слід оцінювати потенційне загострення нападів (наприклад, на 25 % або більше) та появу нових типів нападів.

При епілептичних синдромах, при яких можуть співіснувати різні типи нападів, акцент може бути зроблений на поліпшенні найбільш серйозних типів нападів, у той час як супутні типи нападів можуть не поліпшуватися або навіть погіршуватися. Це буде предметом оцінки співвідношення користі та ризиків. Необхідною умовою є те, що у протоколі дослідження має бути заздалегідь визначено та обґрунтовано, що є прийнятним.

4.1.2. Дослідження монотерапії

У дослідженнях монотерапії у вперше або нещодавно діагностованих пацієнтів первинною змінною ефективності має бути частка пацієнтів, які не мали нападів протягом щонайменше шести місяців (за винятком періоду титрування дози). Дослідження рекомендується проводити щонайменше один рік, щоб оцінити безпеку та збереження ефективності.

4.1.3. Дослідження додаткової терапії та монотерапії

Вторинні змінні ефективності, що застосовуються як до досліджень додаткової терапії, так і до досліджень монотерапії, можуть стосуватися:

а) тривалості лікування, що вимірює поєднання неефективності та переносимості, дозволяє оцінити загальну клінічну ефективність лікарського

засобу. Критерії припинення лікування, що визначають неефективність (наприклад: n-й напад, додавання іншого протинападового (протиепілептичного) лікарського засобу, потреба застосування лікарських засобів для надання невідкладної допомоги) мають бути обґрунтовані заявником;

б) типу нападу, тяжкості нападу, зокрема тривалість нападу, наявність або відсутність попереджувальних симптомів, втрату свідомості, падіння, травми, постіктальний сплутаний стан або вогнищевий (фокальний) неврологічний дефіцит тощо;

в) результатів, про які звітують пацієнти; шкали, що вимірюють соціально-трудову діяльність, якщо вони валідовані;

г) комбінованої шкали оцінки як додаткової вторинної кінцевої точки за умови її належної валідації, в якій частота нападів, зміна типів нападів та побічні явища зважуються та виражаються в одному балі;

ґ) ЕЕГ-патерн відповідно до конкретних синдромів (наприклад, безперервні спайк-хвилі під час повільного сну у дітей).

4.2. Методи оцінки критеріїв ефективності

Кількість клінічних нападів є основним показником вираженості епілепсії як захворювання, а отже, і ефективності лікування. Зазвичай кількість нападів фіксується пацієнтом та/або особою, яка здійснює догляд, за допомогою щоденників. У випадках дуже частих нападів (наприклад, абсансів) або нападів, які складно оцінити за клінічними показниками, рекомендується розробити більш точні інструменти кількісної оцінки частоти нападів, такі як кількісні записи ЕЕГ або телеметрія за допомогою відео-ЕЕГ та/або альтернативні методи, залежно від обставин. Альтернативні методи можуть включати вимірювання кількості днів без нападів у щоденниках пацієнтів, особливо для тих типів нападів, які не відбуваються достатньо часто під час тривалих записів ЕЕГ, для пацієнтів, які не можуть повністю співпрацювати з тривалим ЕЕГмоніторингом.

5. Дизайн дослідження

5.1. Доклінічні дані

Доклінічні дані, зокрема, механізм(и) дії та результати експериментальних моделей, можуть бути корисними для побудови гіпотез щодо можливостей діючої речовини в клінічних випадках, хоча наявні тваринні моделі не охоплюють весь спектр типів нападів / синдромів епілепсії, що спостерігаються у людей.

Нейробіологічний механізм дії потенційного протинападового (протиепілептичного) лікарського засобу є значущим, оскільки він може вказувати, при яких типах нападів та синдромах епілепсії лікарський засіб буде ефективним. Наприклад, деякі лікарські засоби були спеціально розроблені для впливу на встановлений механізм або добре відомий шлях (наприклад, ГАМК-опосередкований), що дозволяє передбачити їх ефективність на основі відомих ефектів класу лікарського засобу, а також ризиків побічних явищ. На відміну від цього, інші можуть бути результатом систематичного скринінгу сполук, і їхній(і) механізм(и) дії потребуватиме(уть) подальшого дослідження для прийняття рішень щодо клінічної розробки. Дослідження профілю ефективності рекомендується проводити на достатній кількості відповідних доклінічних експериментальних моделей, зокрема моделі вогнищевої (фокальної) епілепсії та генералізованої епілепсії. Слід знати, чи лікарський засіб, що розробляється, виявляє лише протинападову (протиепілептичну) дію, впливає на епілептичну енцефалопатію або також має модифікуючий ефект на перебіг захворювання.

У разі клінічної розробки протинападових (протиепілептичних) лікарських засобів для дітей, зокрема для вікової групи до 4 років, рекомендується дослідити потенційні нейротоксичні ефекти речовини на мозок гризунів або не гризунів (за потреби), що розвивається, зокрема нейропатологічні та поведінкові кінцеві точки.

5.2. Фармакологічні дослідження

5.2.1. Фармакокінетика

Фармакокінетика (ФК) нового лікарського засобу має бути детально описана. Рекомендується охарактеризувати абсорбцію, біодоступність, зв’язування з білками крові та шлях(и) виведення (зокрема метаболіти та ферменти, що беруть участь у цьому процесі). Ці дослідження часто тісно пов’язані з дослідженнями, що стосуються взаємодій (див. розділи 5.2.3 та 5.3.2 цієї Настанови). Досьє має містити достатньо даних про концентрацію нового лікарського засобу (та активних метаболітів) у плазмі крові щодо ефективності та безпеки. Це потрібно для встановлення референтного діапазону нової речовини та оцінки клінічної значущості незначних змін концентрації речовини або його активних метаболітів у плазмі крові. Тому концентрації у плазмі крові рекомендується перевіряти під час оцінки ефективності, а також під час виявлення значних небажаних ефектів. Ці дані є корисними для розробки моделювання та симуляції співвідношення «експозиція-відповідь» (E-R) на підтримку екстраполяції результатів дослідження.

5.2.2. Фармакодинаміка

Фармакологічний вплив на нейропсихологічні функції, такі як пізнання, пам’ять, навчання, сон та/або час реакції, рекомендується вивчати з участю здорових добровольців, а також загальної популяції пацієнтів, особливо дітей та людей похилого віку, з метою оцінки потенційного впливу на нейророзвиток.

Очікується проведення спеціального рандомізованого контрольованого дослідження фармакодинаміки (ФД) з участю здорових добровольців, що включатиме групу негативного контролю, а також групу позитивного контролю для оцінки фармакологічного впливу на нейропсихологічні функції.

Рекомендується застосовувати нейропсихологічні тести, відомі своєю чутливістю до седативного/пригнічувального впливу на ЦНС.

Конкретні твердження, наприклад, про психостимулювальні ефекти, мають бути підтверджені в рандомізованих контрольованих клінічних випробуваннях, спеціально розроблених для такої мети, з використанням відповідних клінічних та лабораторних показників, зокрема позитивний контроль.

5.2.3. Взаємодії

Фармакокінетичні дослідження взаємодії *in vitro* та *in vivo* необхідно проводити відповідно до керівництв СНМР щодо взаємодії, з особливою увагою на взаємодію між досліджуваним лікарським засобом та будь-яким протинападовим (протиепілептичним) лікарським засобом, що одночасно застосовується в клінічній практиці.

Перед початком таких досліджень має бути відомо про вплив нового протинападового (протиепілептичного) лікарського засобу на ФК супутніх протинападових (протиепілептичних) лікарських засобів, які будуть використовуватися в основних клінічних випробуваннях (і навпаки).

Рекомендується дослідити фармакодинамічні взаємодії, які можуть виникнути між досліджуваним лікарським засобом та будь-яким протинападовим (протиепілептичним) лікарським засобом, що одночасно застосовується з досліджуваним лікарським засобом у клінічній практиці (див. також розділ 5.3.2 цієї Настанови).

Рекомендується визначити потенційні взаємодії з контрацептивними препаратами. Також, рекомендується дослідити потенційні фармакодинамічні взаємодії з алкоголем та лікарськими засобами, що діють на ЦНС.

5.3. Терапевтичні дослідження

5.3.1. Пошукові дослідження та дослідження з підбору дози

Метою цього етапу програми розробки лікарського засобу є виявлення пацієнтів, які можуть отримати користь від нового методу лікування епілепсії, а також в отриманні первинної інформації про безпеку та відповідний діапазон терапевтичних доз і режим дозування. Ці дослідження також значущі для вивчення спектра ефективності досліджуваного лікарського засобу при різних типах нападів і синдромах епілепсії. Дизайн пошукових досліджень має бути достатнім для прийняття обґрунтованого рішення про доцільність проведення підтверджувальних випробувань, а в разі позитивного рішення — про вибір популяції та дози експериментального лікування.

Пошуковий характер цієї фази у плані клінічної розробки дозволяє використовувати різноманітні дизайни. Прикладами є рандомізовані плацебо-контрольовані паралельні або перехресні дослідження, дизайни збагачення, контрольовані дослідження з участю пацієнтів з епілепсією, які проходять програму передопераційної оцінки, та, серед іншого, відкриті додаткові дослідження.

Фотопароксизмальна реакція на ЕЕГ або дослідження впливу на міжнападові епілептичні розряди ЕЕГ можуть розглядатися як модель для оцінки попередньої ефективності та потенційно ефективної дози. У пошукових дослідженнях основними критеріями ефективності можуть бути зменшення частоти нападів та/або скорочення часу до настання нападу. Також, рекомендується вимірювати зміни в характері та тяжкості нападів. Особливу увагу слід приділяти кількісній оцінці збільшення частоти нападів та появі нових типів нападів.

Психомоторні показники рекомендується реєструвати в деяких дослідженнях, незалежно від того, чи корелюють вони з протинападовим (протиепілептичним) ефектом речовини.

У разі вогнищевих (фокальних) нападів монотерапія у пацієнтів, які проходять передопераційну оцінку з приводу вогнищевої (фокальної) епілепсії, може дати деякі короткострокові дані щодо ефективності, які, однак, не є релевантними для довгострокового клінічного застосування.

Досьє має містити дані досліджень щодо визначення фіксованої дози, щоб обґрунтувати дозування, що використовується у підтверджувальних клінічних випробуваннях, та рекомендації щодо дозування в короткій характеристиці лікарського засобу (SmPC). Досьє має містити достатньо даних про концентрацію нової речовини (та активних метаболітів) у плазмі крові та його зв’язок з ефективністю та безпекою.

Зазвичай новий протинападовий (протиепілептичний) лікарський засіб титрують до досягнення оптимального ефекту, максимально переносимої дози або максимально допустимої дози. Якщо схема дозування передбачає титрування, рекомендується оцінити додаткову цінність збільшення дози для підвищення ефективності.

Дослідження природного перебігу захворювання, дослідження реєстрів можуть сприяти отриманню інформації про особливості захворювання, що мають значення для дизайну клінічних досліджень (критерії включення, розподіл за віком, тривалість, кінцеві точки), а також даних, що підтверджують довгострокову безпеку та ефективність лікарських засобів після їх затвердження [12].

Якщо нове обладнання пройде перевірку, воно може стати корисним інструментом для вимірювання результатів.

5.3.2. Підтверджувальні дослідження

Як і у випадку з випробуваннями в будь-якій галузі медицини, надзвичайно важливо чітко сформулювати наукове питання, яке планується вивчити в ході випробування. Оцінювання, зокрема визначення того, як враховувати супутні події для відображення наукового питання, що представляє інтерес, має бути

заздалегідь визначене і добре обґрунтоване з урахуванням терапевтичної ситуації і розглянутої наукової мети. Особливий інтерес у даній ситуації представляють супутні події, пов’язані з недосягненням цільової дози, титруванням до припинення або модифікацією отриманого лікування, зокрема застосування інших протинападових (протиепілептичних) лікарських засобів (див. ICH E9 R1 (додаток щодо оцінювання)).

Додаткові дослідження

Зазвичай первинний процес оцінювання нового протинападового (протиепілептичного) лікарського засобу передбачає оцінку його ефективності у зменшенні частоти нападів або тяжкості нападів у пацієнтів, у яких продовжують відбуватися напади, незважаючи на лікування відповідним(и) лікарським(и) засобом(ами).

Однак додаткові дослідження можуть не дозволити повністю оцінити протинападову (протиепілептичну) дію нової сполуки (речовини). У додаткових дослідженнях з різних причин часто виникають взаємодії між супутніми протинападовими (протиепілептичними) лікарськими засобами та досліджуваним лікарським засобом (наприклад, ФК взаємодії, ФД взаємодії та адитивні токсичні ефекти). Тому може бути складно розрізнити відносний внесок цих змін, що накладаються на справжній ефект лікарського засобу. Потенційну взаємодію рекомендується враховувати в обох напрямках: супутнє лікування порівняно з досліджуваним лікарським засобом та досліджуваний лікарський засіб порівняно з супутнім, вже наявним протинападовим (протиепілептичним) лікарським засобом.

Тому додаткові дослідження слід проводити переважно за наявності до трьох раніше призначених протинападових (протиепілептичних) лікарських засобів, при цьому рівень їх концентрації у плазмі крові має залишатися стабільним у відповідних межах. Рекомендується проводити моніторинг рівнів у плазмі крові супутніх протинападових (протиепілептичних) лікарських засобів

та досліджуваного лікарського засобу, щоб виключити вплив ФК взаємодії на ефект лікування. Часто неможливо підтримувати постійну дозу супутніх лікарських засобів протягом періоду підтримувальної терапії, наприклад, через додаткові побічні ефекти. Поводження зі змінами дози супутніх протинападових (протиепілептичних) лікарських засобів як одночасної події має бути описано як частина заздалегідь визначеного оцінюваного параметра. З огляду на додаткові умови, кількість можливих комбінацій протинападових (протиепілептичних) лікарських засобів є великою. Очікується оцінка (потенційного) різного ефекту досліджуваного лікарського засобу залежно від супутніх протинападових (протиепілептичних) лікарських засобів як з точки зору ефективності, так і безпеки. Додаткові дослідження повинні бути досить масштабними, щоб можна було оцінити, чи ефект залишається стабільним незалежно від фонових протинападових (протиепілептичних) лікарських засобів.

Також з міркувань безпеки часто важко визначити, чи можна побічну реакцію пов’язати з досліджуваним лікарським засобом, змінами концентрації у плазмі крові супутніх протинападових (протиепілептичних) лікарських засобів / активних метаболітів, фармакодинамічним ефектом або адитивним токсичним ефектом.

Ключовим додатковим дослідженням слід мати рандомізований подвійний сліпий плацебо-контрольований дизайн з паралельними групами.

Дослідження мають включати початковий період, період титрування (у разі потреби) та період підтримки. Усі зміни дозування досліджуваного лікарського засобу та супутніх протинападових (протиепілептичних) лікарських засобів мають бути детально задокументовані.

Початковий період

Початкова частота нападів має бути достатньо високою, а початковий період – достатньо тривалим, щоб можна було виявити як зменшення, так і збільшення частоти нападів на етапі лікування. Рекомендується враховувати

спонтанні коливання частоти епілептичних нападів; наприклад, пацієнтів, у яких початкова частота нападів істотно відрізняється від їх звичайної частоти, не слід включати в дослідження.

Супутні протинападові (протиепілептичні) лікарські засоби мають бути оптимізовані та стабільні протягом початкового періоду. Якщо супутні протинападові (протиепілептичні) лікарські засоби припиняють застосовувати до початку дослідження, період виведення лікарського засобу з організму має бути достатньо тривалим, щоб уникнути перенесення ефектів ФК/ФД.

Період титрування

У період титрування, якщо доречно, дозу досліджуваного лікарського засобу можна збільшувати до максимально переносимих доз або максимально допустимих (заздалегідь визначених) доз. Критерії оцінки оптимального ефекту та непереносимості мають бути ретельно та однозначно визначені у протоколі дослідження.

Через взаємодію може також знадобитися коригування дози супутніх протинападових (протиепілептичних) лікарських засобів. Це рекомендується заздалегідь визначити у протоколі та належним чином задокументувати, бажано шляхом моніторингу концентрації в плазмі крові.

Наприкінці періоду титрування пацієнти повинні отримувати стабільну дозу або індивідуально визначену оптимальну дозу, або максимально допустиму (заздалегідь визначену) дозу.

Рекомендується вивчити більше ніж одну дозу, щоб встановити нижню межу діапазону клінічно ефективних доз, а також оптимальну ефективну дозу. Якщо титрування є доцільним, пацієнтам рекомендується підбирати цільову дозу, якої згодом потрібно буде дотримуватися протягом усього періоду підтримувальної терапії (див. розділ 5.3.1 цієї Настанови).

У додаткових умовах (налаштуваннях) (add-on setting**)** рекомендується визначати концентрацію лікарського засобу у плазмі крові, щоб перевірити, чи

можна спостережуваний ефект/побічні явища віднести до досліджуваного лікарського засобу, чи вони можуть бути пояснені змінами концентрації у плазмі крові супутніх протинападових (протиепілептичних) лікарських засобів. Це рекомендується включити до протоколу дослідження.

Підтримувальний період

У підтримувальний період досліджуваний лікарський засіб та супутні лікарські засоби повинні зберігати стабільність, наскільки це можливо. Підтримувальний період повинен тривати не менше 12 тижнів, щоб встановити, що ефективність не є короткочасною, якщо немає іншого обґрунтування, тобто час до настання події.

Довгострокова ефективність/безпека

Довгострокові дані мають бути отримані шляхом продовження додаткових досліджень або проведення відкритих розширених досліджень з метою оцінки відсутності толерантності та/або довгострокових змін терапевтичного ефекту з часом та підтримання безпеки. Рекомендується отримати дані про потенційні ефекти відміни та/або рикошету. В якості загального показника сприйняття ефективності рекомендується використовувати коефіцієнт утримання лікування. Мінімальна тривалість дослідження становить один рік.

Перехід на монотерапію

Деякі додаткові дослідження можуть дозволити перехід на монотерапію у відкритій розширеній фазі у пацієнтів, які отримують терапію або комбіноване лікування. Продовження лікування може бути корисною змінною результату. Наявність даних про перехід на монотерапію, а також відсутність цих даних є

інформативним фактором для лікаря, який призначає лікарський засіб, оскільки це полегшує прийняття рішення про спробу вторинної монотерапії або відмову від неї у конкретного пацієнта. Отже, ці дані або їх відсутність будуть включені до короткої характеристики лікарського засобу (SmPC).

Дослідження монотерапії

Плацебо-контрольовані дослідження монотерапії епілепсії зазвичай є неможливими. Однак можна розглянути можливість проведення плацебо-контрольованих досліджень з участю пацієнтів, де не зрозуміло, чи слід розпочинати лікування протинападовими (протиепілептичними) лікарськими засобами, особливо якщо було продемонстровано сприятливий профіль безпеки та переносимості, наприклад, у разі додаткових умов (налаштувань) **(**add-on setting**)**.

Дослідження монотерапії традиційно є активними контрольованими дослідженнями тривалістю один рік з участю вперше або нещодавно діагностованих пацієнтів, причому основною змінною ефективності є частка пацієнтів, які не мають нападів протягом щонайменше шести місяців (за винятком періоду титрування дози). Дослідження повинно тривати щонайменше один рік, щоб оцінити безпеку та збереження ефективності. На практиці частота рецидивів нападів у цих дослідженнях була низькою, тому більшість пацієнтів залишалися без нападів протягом усього дослідження. В цих дослідженнях часто відсутня або обмежена чутливість аналізу і тому результати важко інтерпретувати.

У кожному конкретному випадку може бути виправдано, що для підтвердження показань до монотерапії не потрібно проводити дослідження монотерапії. Серед факторів, які слід враховувати, є, зазвичай, відомі характеристики класу протинападових (протиепілептичних) лікарських засобів, включаючи задокументований механізм дії, результати досліджень у додаткових умовах (налаштуваннях), таких як величина ефекту, відоме співвідношення

«експозиція-відповідь» (E-R), тип нападів, при яких лікарський засіб є ефективним, та/або стабільність ефективності нової сполуки при додаванні до різних класів інших протинападових (протиепілептичних) лікарських засобів.

Якщо механізм дії нового протинападового (протиепілептичного) лікарського засобу може спрацювати шляхом підвищення ефективності/дієвості іншого протинападового (протиепілептичного) лікарського засобу і, отже, новий протинападовий (протиепілептичний) лікарський засіб сам по собі може не мати істотної ефективності, то для отримання показань до монотерапії, ймовірно, будуть потрібні дослідження монотерапії. Це не завжди буде так, якщо механізм дії є новим і якщо наявні доклінічні та клінічні дані переконливо підтверджують, що новий протинападовий (протиепілептичний) лікарський засіб буде ефективним сам по собі. У випадку, якщо екстраполяція ефективності з доповнення до монотерапії не може бути виправданою, можна розглянути альтернативні дослідження. Одним із варіантів отримання потрібних клінічних даних може бути рандомізоване відкрите дослідження з контролем стандартного лікування тривалістю не менше 12 місяців, у якому в якості первинної кінцевої точки оцінюється частота продовження лікування. У таких ситуаціях рекомендується звернутися за науковою консультацією до CHMP.

Якщо екстраполяція неможлива, дослідження монотерапії повинні бути рандомізованими, подвійними сліпими, активно контрольованими дослідженнями не меншої ефективності, в яких досліджуване лікування порівнюється з визнаним і добре обґрунтованим стандартним протинападовим (протиепілептичним) лікарським засобом в оптимізованій дозі. Потрібні конкретні заходи для забезпечення чутливості аналізу, тобто включення суб’єктів з високою частотою нападів на початку дослідження або подовження тривалості спостереження.

Тому доповнення досліджуваної популяції суб’єктами, у яких імовірність появи хоча б одного нападу протягом випробувального періоду вища, ніж у загальній популяції, яка отримує монотерапію, є прийнятним.

Наступні типи пацієнтів можуть бути придатними:

- пацієнти, у яких нещодавно діагностовано високу частоту нападів на початковому етапі;
- пацієнти, які отримують монотерапію з недостатньо контрольованими нападами і бажають перейти на альтернативну монотерапію, а не додавати другий протинападовий (протиепілептичний) лікарський засіб;
- пацієнти з вогнищевими (фокальними) нападами без переходу в білатеральні тоніко-клонічні напади, які віддають перевагу монотерапії з можливими епізодичними нападами, а не поліпрагмазії при призначенні протинападових (протиепілептичних) лікарських засобів.

Хоча описаний вище тип пацієнтів може бути не повністю репрезентативним для пацієнтів, які отримують монотерапію, екстраполяція ефективності на форми, що краще реагують на лікування, вважається можливою.

Найбільш відповідні цілі дослідження та показники ефективності залежатимуть від популяції, що бере участь у дослідженні. У вперше або нещодавно діагностованих пацієнтів, які раніше не отримували лікування протинападовими (протиепілептичними) лікарськими засобами, відповідною первинною кінцевою точкою ефективності буде частка пацієнтів, у яких протягом рандомізованого періоду дослідження спостерігалися напади. Межі не меншої ефективності повинні бути заздалегідь обґрунтовані заявником.

Тривалість дослідження повинна бути достатньою для досягнення потрібної частки пацієнтів з подіями (нападами) для чутливого аналізу та може варіюватися залежно від типу нападів і синдрому епілепсії. Спостереження за окремими пацієнтами повинно тривати не менше одного року з моменту рандомізації з міркувань безпеки і для підтвердження того, що частка пацієнтів, які не мають нападів, не нижча за очікувані показники в цій популяції.

Моніторинг рівня у плазмі крові також може бути корисним для порівняння концентрацій у плазмі крові з ефективністю і виникненням побічних явищ, а також для моделювання ФК/ФД.

Безпека монотерапії

Безпека при додаванні лікарського засобу до іншої терапії не є репрезентативною для профілю безпеки того ж лікарського засобу, що використовується у монотерапії. Тому потрібно зібрати дані про безпеку при монотерапії, наприклад, відкриті дані за період не менше одного року, щоб отримати додаткову інформацію про безпеку. Загалом, це можна зробити після реєстрації, якщо тільки профіль безпеки, що спостерігається при додаванні лікарського засобу до іншої терапії, не вказує на те, що співвідношення користі і ризику при монотерапії може бути іншим. Слід розглянути можливість проведення рандомізованих порівняльних досліджень з показниками утримання як глобальним індикатором загального сприятливого співвідношення користі та ризику.

5.3.3. Статистичний аналіз

Статистичний аналіз повинен бути включений до системи оцінювання. Рекомендується звернутися до ICH E9 R1 [19], доповнення щодо оцінювання та аналізу чутливості в клінічних випробуваннях до керівництва щодо статистичних принципів клінічних випробувань.

У дослідженнях з доведенням більш високої ефективності аналіз ефективності зазвичай ґрунтується на всіх рандомізованих пацієнтах, які аналізуються як рандомізовані, тобто застосовується принцип «намір лікуватися» (ITT). У дослідженнях відсутності меншої ефективності аналіз ефективності повинен бути оптимізований з метою досягнення ефекту лікування, що надає пріоритет чутливості для виявлення відмінностей між видами лікування. В обох ситуаціях аналіз повинен проводитися протягом періоду, коли пацієнти отримують фіксовану дозу досліджуваного лікарського засобу або плацебо/препарат порівняння, тобто підтримувальну дозу. Незалежно від того, що відбувається з пацієнтами під час фази титрування (наприклад, припинення або інша модифікація дози рандомізованого лікування,

використання інших протинападових (протиепілептичних) лікарських засобів або припинення участі в дослідженні), їх не слід виключати з аналізу. Їх рекомендується розглядати як супутні події, для яких повинна бути визначена і обґрунтована стратегія лікування.

У разі аналізу частоти нападів рекомендується приділити особливу увагу параметризації частоти нападів і вибору методу аналізу, оскільки розподіл частоти нападів зазвичай сильно асиметричний. Для оцінки впливу припущень моделювання на результати рекомендується заздалегідь визначити умови аналізу чутливості.

Первинний аналіз ефективності повинен бути нескоригованим, за винятком факторів, що використовуються для стратифікації рандомізації. Фактори, що, як відомо, впливають на результат, такі як етіологія, вік, тип нападів, частота нападів на початку дослідження, тяжкість нападів та епілептичний синдром, можуть бути враховані в допоміжних аналізах. Слід зробити підсумок щодо застосування супутніх протинападових (протиепілептичних) лікарських засобів та оцінити й обговорити диференційний вплив на ефективність різних протинападових (протиепілептичних) лікарських засобів, що застосовуються у поєднанні з досліджуваним засобом.

Для оцінки менш поширених типів нападів (наприклад, від вогнищевих (фокальних) до білатеральних тоніко-клонічних нападів) та різниці в ефективності при нападах різної етіології (епілептичних синдромах) окремі дослідження, як очікується, не матимуть достатньої статистичної значущості для встановлення ефекту лікування. Ефективність при цих нападах може бути оцінена за допомогою мета-аналізу окремих досліджень. Очікується, що такий мета-аналіз буде розглянуто в окремому протоколі та плані статистичного аналізу заздалегідь, включаючи план дослідження узгодженості ефектів, що спостерігаються в окремих дослідженнях, для встановлення достовірності (валідності) аналізу.

5.3.4. Конкретні випадки

Заохочується розробка протинападових (протиепілептичних) лікарських засобів для лікування синдромів епілепсії, відмінних від вогнищевої (фокальної) епілепсії. Однак, оскільки досвід клінічних випробувань є обмеженим, загалом жодних конкретних рекомендацій зробити не можна. Наведено деякі зауваження щодо конкретних епілептичних синдромів у дітей, абсансів та епілептичного статусу.

Епілептичні синдроми

При специфічних синдромах епілепсії у дітей тривалість різних фаз дослідження, конкретні кінцеві точки та дизайн і аналіз досліджень з невеликою кількістю учасників повинні обговорюватися відповідно до характеристик даного синдрому (див. також розділ 7.1 цієї Настанови).

Сполуки (речовини) можуть бути ефективними при залежних від віку типах нападів/синдромах епілепсії у випадках, при яких своєчасне лікування приносить користь дітям, але може бути неефективним при типах нападів, що виникають у дорослих. Мінімальну тривалість дослідження слід розглядати з урахуванням конкретних характеристик синдромів епілепсії, а також критеріїв оцінки результатів.

Оскільки не всі ці стани можуть отримати користь від нового лікарського засобу, ключовим моментом є визначення тих, які можуть бути кандидатами. Рекомендується застосовувати дослідницькі стратегії для визначення одного з цих синдромів як кандидата для одного рандомізованого контрольованого дослідження з новою сполукою (речовиною). Рекомендується включати пацієнтів у додаткові дослідження, як тільки буде встановлено дозу для дітей. В ідеалі це повинні бути великі дослідження, що включають всі типи синдромів дитячої епілепсії (незалежно від того, чи є вони поширеними серед дорослих), стратифіковані за синдромами та/або віковими групами, що дозволить отримати

початкову інформацію про ФК в популяції, залежність «експозиція-відповідь» та дані про безпеку та ефективність (див. також розділ 7.1.1 цієї Настанови).

Рекомендується застосовувати принципи екстраполяції рекомендацій, зазначених в ICH E11A [10], на основі механізму дії лікарського засобу, особливостей захворювання та характеристик дозрівання і розвитку залежно від віку. Епідеміологічні дані можуть доповнити інформацію залежно від якості даних та аналізу відповідно до рекомендацій EMA. Результати таких досліджень слід інтерпретувати з обережністю, якщо ефективність не є однаковою для всіх включених синдромів, оскільки ефективність при будь-якому конкретному синдромі може виявитися особливо перспективною лише завдяки випадковості. У такому випадку ефективність має бути підтверджена додатковими підтверджувальними рандомізованими контрольованими дослідженнями для цього конкретного синдрому.

В окремих випадках може бути доцільним застосовувати більш цілеспрямований індивідуальний підхід за умови, що на основі розуміння механізму дії, а також наявних доклінічних і клінічних даних (щодо дорослих) певні види епілепсії/синдроми можуть бути ідентифіковані як перспективні цільові показання. Однак такий підхід не повинен ставити під загрозу виявлення можливої користі при інших видах епілепсії/синдромах, щодо яких даних немає або їх недостатньо.

Для абсансних нападів короткострокові рандомізовані плацебо-контрольовані випробування з відміни препарату зі спостереженням за показниками ЕЕГ можуть розглядатися як доказові дослідження. Вони повинні доповнюватися більш тривалими рандомізованими дослідженнями ефективності, що контролюють відсутність клінічних та/або ЕЕГ-ознак. Бажано, щоб це було рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження з паралельними групами та критеріями виключення. Дослідження може бути доповнено рандомізованою фазою відміни препарату для встановлення переваг продовження лікування або окремим рандомізованим дослідженням щодо відміни препарату. У довгострокових відкритих дослідженнях безпеки

підтримка ефекту може бути перевірена з плином часу за допомогою повторного ЕЕГ моніторингу.

Слід зазначити, що якщо лікарський засіб розроблено винятково для лікування конкретного стану, потрібно отримати більше даних про безпеку порівняно з планами розробки, де дані щодо безпеки у пацієнтів з різними епілептичними розладами або іншими станами вже існують.

Епілептичний статус

Епілептичний статус — це неврологічний та медичний невідкладний стан, який може загрожувати життю і вимагає негайної діагностики та лікування. У 2015 році ILAE запропонувала визначити епілептичний статус як тимчасовий стан, що виникає в результаті зриву механізмів, відповідальних за припинення нападів, або внаслідок ініціювання механізмів, що призводять до аномальної тривалості нападів. Важливими є два моменти часу: момент, коли слід розпочати лікування, та момент, коли слід контролювати стан, щоб запобігти структурним ушкодженням. Це залежить від типу епілептичного статусу (наприклад, тоніко-клонічний епілептичний статус, абсансний епілептичний статус). Випробування при епілептичному статусі повинні мати чіткі критерії для надання екстреної медичної допомоги, включаючи визначення моментів, коли слід розпочати лікування залежно від типу нападу.

Рекомендується розглянути три ситуації: лікування гострого епілептичного статусу, профілактика рецидиву епілептичного статусу та лікування і профілактика суперрефрактерного епілептичного статусу. Для кожного стану дизайн дослідження та кінцеві точки дослідження є різними.

Лікування гострого епілептичного статусу

Випробування нових лікарських засобів, призначених для лікування гострого епілептичного статусу, рекомендується спочатку проводити в

контрольованих умовах. Залежно від характеру нового препарату та наявних клінічних та/або доклінічних даних нові лікарські засоби, призначені для лікування гострого епілептичного статусу, можуть випробовуватися як терапія першої лінії (при ранньому епілептичному статусі) або як терапія другої лінії після невдалого стандартного лікування бензодіазепіном (при встановленому епілептичному статусі). Рекомендується стратифікація за прогностичними факторами (наприклад, етіологією). Випробування повинні бути розроблені таким чином, щоб продемонструвати не меншу ефективність або перевагу порівняно з відповідним активним препаратом порівняння. Для лікування епілептичного статусу першої лінії це буде схвалений бензодіазепін. Для випробувань терапії другої лінії відповідними препаратами порівняння можуть бути внутрішньовенний фосфенітоїн або фенобарбітал. Первинним кінцевим результатом має бути стійке припинення нападів.

Для лікарського засобу, призначеного для використання особами, які не мають медичної освіти, слід обґрунтувати, що новий лікарський засіб придатний для застосування такими особами в умовах поза межами закладу охорони здоров'я. Якщо призначений лікарський засіб є поєднанням лікарського засобу та медичного виробу, рекомендується продемонструвати безпечне та ефективне використання інтегрованого лікарського засобу передбачуваною групою користувачів відповідно до вимог, викладених у Керівництві щодо документації з якості лікарських засобів при застосуванні разом з медичними виробами (EMA/CHMP/QWP/BWP/259165/2019) [20]. Розмір вибірки повинен бути достатнім, щоб зробити висновок про те, що новий засіб не поступається засобам, які затверджені для цього показання (наприклад, мідазолам для перорального або назального застосування), а також достатнім для оцінки порівнянності профілю безпеки, особливо щодо пригнічення серцево-дихальної діяльності.

Профілактика рецидиву епілептичного статусу

Це стосується ситуації, коли статус контролюється, але одночасно призначається інший протинападовий (протиепілептичний) лікарський засіб як «парасолька» (запобіжний захід) для запобігання рецидиву. Клінічні випробування нових лікарських засобів для цієї мети повинні мати двогруповий дизайн, призначені для підтвердження не меншої ефективності або переваги над відповідним активним препаратом порівняння, наприклад фенітоїном. Первинною кінцевою точкою є відсутність рецидиву нападів після основного лікування епілептичного статусу (тобто відсутність перенесення ефекту).

Рефрактерний епілептичний статус

Рефрактерний епілептичний статус – це тривалі напади без повернення свідомості до нормального стану, які не реагують на терапію першої лінії бензодіазепінами та терапію другої лінії внутрішньовенними протинападовими (протиепілептичними) лікарськими засобами, такими як фенітоїн та/або фенобарбітал. Рефрактерний епілептичний статус зазвичай вимагає лікування під загальною анестезією, що триває протягом 12–24 годин після останнього клінічного або електрографічного нападу, з метою запобігання або мінімізації неврологічного ушкодження. Лікування спрямоване на зворотний розвиток тривалого епілептичного статусу та запобігання (подальшому) структурному ушкодженню. Хоча початкове лікування зосереджене на припиненні нападів та пригніченні активності головного мозку, це є проміжною кінцевою точкою, оскільки кінцевою метою є запобігання подальшому неврологічному ушкодженню. Таким чином, для будь-якого нового лікарського засобу, що досліджується в цих умовах, функціональний результат рекомендується як первинна кінцева точка.

Інші невідкладні ситуації, пов’язані з нападами

Існують й інші невідкладні ситуації, пов’язані з нападами, які можуть потребувати лікування, включаючи тривалі напади, що не кваліфікуються як епілептичний статус або гострі повторювані напади, які також можуть бути відомі як кластерні, крещендо, багаторазово рекурентні, серійні або послідовні напади. Дослідження при подібних (у таких) невідкладних станах, пов’язаних із нападами, в основному відповідатимуть принципам, викладеним для лікування гострого епілептичного статусу. Первинні кінцеві точки можуть включати профілактику рецидиву нападів та час до закінчення епізоду нападу.

6. Аспекти безпеки

6.1. Специфічні ефекти

Як і у випадку з будь-яким іншим лікарським засобом, виникнення порушень функції печінки, крові та шкіри слід ретельно контролювати та детально документувати. У випадку з АСМ особливу увагу слід приділяти метаболічній та ендокринній функції, а також наступним типам можливих побічних явищ.

6.2. Довгострокові ефекти

Загальний клінічний досвід повинен зазвичай включати дані про велику та репрезентативну групу пацієнтів (див. ІСН Тема Е 1 «Вплив на населення: ступінь впливу на населення для оцінки клінічної безпеки» [21]).

6.3. Кінцеві точки безпеки

6.3.1. Посилення нападів

Все більше поширюється думка, що протинападові (протиепілептичні) лікарські засоби іноді можуть погіршувати епілептичні розлади, і це слід враховувати при розробці клінічних випробувань. Погіршення може полягати у

збільшенні частоти нападів, часто для конкретних типів нападів (наприклад, абсансів або міоклонічних нападів) або у появі нових типів нападів. Слід докласти зусиль для виявлення причинного зв’язку, такого як невідповідний вибір лікарського засобу щодо типів нападів або синдрому пацієнта; спонтанні коливання стану; інтоксикація з передозуванням або без нього; зміна супутньої терапії. За відсутності пояснення можна розглянути парадоксальну реакцію (коли протинападовий (протиепілептичний) лікарський засіб посилює тип нападу, проти якого він зазвичай є ефективним). Можливість погіршення нападів, а також відповідні типи нападів та/або синдроми рекомендується виявляти якомога раніше на етапі розробки лікарського засобу, оскільки це визначає належне застосування продукту, тобто може мати наслідки для маркування.

6.3.2. Побічні явища з боку ЦНС

Особливу увагу рекомендується приділяти виникненню або загостренню побічних явищ з боку ЦНС (наприклад, тих, що стосуються когнітивних функцій, процесів мислення, пам’яті, апатії, емоційних та поведінкових реакцій, психотичних або депресивних симптомів, суїцидальної поведінки/думок, порушень ходи, мовлення, координації або ністагму). У дітей вплив на когнітивні функції слід вивчати у короткострокових фармакодинамічних дослідженнях та дослідженнях активності (див. розділ 5.2.2. цієї Настанови). Крім того, ця оцінка може бути включена в довгострокові випробування (наприклад, досліджень фази 3), де це можливо, посилаючись на GVP IV [22].

Так само, особливу увагу треба приділяти виникненню рецидивуючих нападів та/або змінам поведінки після поступового припинення застосування досліджуваного лікарського засобу. Потрібно зібрати дані щодо потенційних ефектів відміни та/або рецидиву. У разі відміни досліджуваного лікарського засобу або плацебо рекомендується ретельно оцінити симптоми відміни та залежність. Дуже інформативною може бути рандомізована фаза відміни з

швидким та повільним графіком поступового припинення застосування як плацебо, так і активного лікарського засобу у пацієнтів, які припиняють лікування.

Зорові функції, включаючи дефекти поля зору, повинні бути клінічно досліджені. Якщо очікуються проблеми в цій галузі, слід систематично вивчати зорову функцію за допомогою відповідних офтальмологічних процедур.

7. Дослідження в особливих популяціях

7.1. Дослідження з участю педіатричних пацієнтів

7.1.1. Розробка протинападових (протиепілептичних) лікарських засобів для дітей

Див. також розділ 5.3.4 цієї Настанови.

Ефективність у педіатричних пацієнтів

Половина випадків епілепсії починається у віці до 18 років, причому чверть з них важко піддаються лікуванню і мають серйозні соціальні та когнітивні наслідки. Епілепсія в дитячому віці відрізняється від епілепсії у дорослих, зокрема, виникненням нападів у структурно та функціонально зрілому та розвиненому мозку, виникненням типів нападів/епілепсії, які не спостерігаються у дорослих, та виникненням нападів як частини синдромів епілепсії, що залежать від віку. Крім того, лікування нападів якомога раніше після їх початку має особливе значення, оскільки «напади породжують напади», тобто інтенсивність, частота та тип епілептичних нападів з часом мають тенденцію до погіршення і можуть призвести до шкідливих наслідків для розвитку мозку. Епілептичний синдром може зберігатися або змінюватися з часом, а також можуть виникати інші форми епілепсії. Таким чином, епілепсія

може впливати на нормальний розвиток дітей. Інформація про напади та етіологію повинна бути зафіксована на початковому етапі.

У педіатричних дослідженнях кінцеві точки в основному такі ж, як і для дорослих, хоча в обґрунтованих випадках допускаються інші визначення респондентів (наприклад, дні без міоклонічних нападів при ІГЕ, відсутність спазмів при синдромі інфантильних епілептичних спазмів (наприклад, синдром Веста). Ці та вторинні змінні повинні дозволяти провести повне дослідження розподілу змін частоти нападів після лікування.

У немовлят і дітей раннього віку слабо виражені напади виникають частіше і їх легше пропустити. У дітей від 1 місяця до 4 років ЕЕГ або відео-ЕЕГ можуть дати повну інформацію і підтвердити зменшення частоти нападів. Зокрема, слабо виражені клінічні напади можна підтвердити за допомогою ЕЕГ, відео-ЕЕГ та/або альтернативних методів, залежно від ситуації. Тому відео-ЕЕГ рекомендується залежно від синдрому епілепсії або типу нападів, зокрема для використання при скринінгу/базовому обстеженні, для виявлення та підтвердження діагнозу.

Нові підходи, такі як медичні пристрої призначені для носіння на тілі, що можуть полегшити та покращити виявлення та фіксацію нападів, будуть прийнятними, якщо будуть підтверджені.

Дизайн дослідження з підходом «час до події» зі змінною експозицією лікування є прийнятним (див. розділ 4.1.1 цієї Настанови) і може поліпшити здійсненність дослідження.

Для твердження про ефективність у педіатричній популяції розрізняють кілька ситуацій, що вимагають іншого плану клінічної розробки.

При епілепсії з фокальним (вогнищевим) початком, нефокальній епілепсії, такій як ідіопатична генералізована епілепсія, ефективність протинападових (протиепілептичних) лікарських засобів є майже однаковою у дітей та дорослих. За деякими винятками, епілепсія з вогнищевим (фокальним) початком у дітей молодшого віку може мати подібну клінічну картину до вогнищевої (фокальної) епілепсії у підлітків та дорослих. Зокрема, для епілепсій з вогнищевим

(фокальним) початком результати досліджень ефективності, проведених з участю дорослих, можуть бути застосовані до дітей та підлітків, які страждають тільки на вогнищеві (фокальні) напади, за умови, що встановлено залежність «експозиція-відповідь» (E-R) у дорослих і що режим дозування, запропонований для дітей та підлітків, забезпечує подібні рівні експозиції, як і у дорослих у всіх вікових категоріях. Для фокальних (вогнищевих) та нефокальних нападів, як і для генералізованих тоніко-клонічних нападів (GTCS) при ІГЕ, після підтвердження ефективності у старших вікових групах, короткострокова оцінка відповіді за допомогою щоденника та/або відео-ЕЕГ/ЕЕГ-моніторингу може бути достатньою для підтвердження ефективності.

Цей підхід повинен бути запланований і завчасно визначений у дослідженні моделювання та симуляції, а також у плані екстраполяції. Модель також повинна бути валідована в наступних молодших вікових підгрупах, які повинні бути заплановані відповідно до фармакології лікарського засобу, особливостей захворювання(нь) та вікових особливостей дозрівання та розвитку, з інтеграцією даних різного характеру та джерел, що є доступними, якомога кращої якості (див. Аналітичний документ щодо використання екстраполяції у розробці лікарських засобів для педіатрії, EMA/199678/2016, ICH E11A) та міркування щодо оптимізації факторів дизайну досліджень (кількість пацієнтів, кількість зразків ФК та ФД і час відбору зразків для кожного параметра, розподіл коваріатів залежно від віку та маси тіла; дослідження ФК, ФК/ФД та E-R, зі встановленими припущеннями та довірчим рівнем, які повинні бути оновлені відповідно до покрокового підходу). Спостережувана реакція має бути подібною у попередньо визначених межах до прогнозованої відповіді на основі співвідношення E-R, встановленого у старших вікових групах. Кількість дітей повинна бути розподілена по всіх вікових підгрупах і бути достатньо великою, щоб забезпечити визначення дози. Епідеміологічні дані з реальної практики можуть додати наукову інформацію, за умови належної якості даних та аналізу відповідно до рекомендацій ЕМА.

Для епілепсій/типів нападів, характерних для дітей (наприклад, синдром Веста, синдром Драве, міоклонічно-атонічний синдром та синдром Леннокса-Гасто), ефективність повинна бути доведена на основі рандомізованих контрольованих досліджень. Моделювання та симуляція ФК можуть бути корисними для оцінки дози у дітей, яка призводить до експозиції, подібної до тієї, що спостерігалася в дослідженнях у дорослих з іншими типами нападів.

Енцефалопатія розвитку та епілептична енцефалопатія (DEE) охоплюють досить гетерогенну групу епілептичних синдромів із широким спектром етіологій та профілів типів нападів. Вважається малоймовірним, що реакція на конкретний протинападовий (протиепілептичний) лікарський засіб у всіх підгрупах DEE буде подібною. Потрібно надати дані, що ефективність протинападового (протиепілептичного) лікарського засобу є однаковою для всіх конкретних підгруп DEE, що досліджуються. Критерії узгодженості ефективності мають бути визначені заздалегідь, наприклад, для визначення порогового значення MID (відносного, абсолютного) відокремлення від плацебо може бути критерієм узгодженості. Альтернативно, для рідкісної специфічної підгрупи DEE може бути прийнятним дизайн дослідження № з одиницею (тобто багаторазове перехресне дослідження у межах одного суб’єкта з одним-двома періодами лікування плацебо) з обмеженою кількістю суб’єктів для підтвердження ефективності.

Якщо заявлено про модифікуючий вплив на перебіг захворювання, рекомендується довести, що лікування впливає на основну патофізіологію, має позитивний ефект на напади та покращує нейромоторний, когнітивний та поведінковий розвиток. Для цього потрібні дані про довгострокову порівняльну ефективність. Оскільки це напрямок досліджень, що розвивається, рекомендується звернутися за рекомендаціями до CHMP.

В ідеалі первинною кінцевою точкою має бути 50 % частота відповіді на лікування. У контексті рідкісних форм епілепсії середня зміна частоти нападів порівняно з початковим рівнем може бути прийнятною як первинна кінцева

точка, за умови, що 50 % частота відповіді на лікування є ключовою вторинною кінцевою точкою.

Безпека застосування лікарських засобів для педіатричних пацієнтів

Загалом, з точки зору безпеки, бажано, щоб 100 дітей отримували досліджуваний лікарський засіб і перебували під наглядом протягом щонайменше одного року. За відсутності даних про тривале застосування оцінка співвідношення користі та ризику як щодо ефективності, так і щодо безпеки може бути складною. Хоча для рідкісних захворювань кількість учасників, необхідних для досьє, може бути меншою, якщо це обґрунтовано, дані про тривале застосування все одно потрібні. Чи є ці дані достатніми або чи потрібні додаткові дані щодо безпеки з точки зору кількості учасників та тривалості застосування після реєстрації, залежатиме від спостережуваного профілю безпеки до реєстрації.

Також, рекомендується розробити короткострокові та довгострокові дослідження, щоб виявити можливий вплив на розвиток нервової системи, моторику, когнітивні функції, поведінку, ріст, ендокринні функції та статеве дозрівання. Крім того, потрібно оцінити якість життя, пов’язану зі здоров’ям. Шкали оцінки повинні бути валідовані за віком та мовою. Деякі з цих досліджень можуть потребувати продовження у післяреєстраційний період у вигляді спостереження протягом 2–5 років для оцінки ефективності не тільки в плані контролю кризових станів, але й у плані нервово-психічного розвитку, зокрема у молодих пацієнтів [див. Примітка щодо клінічних досліджень лікарських засобів з участю дітей (CPMP/EWP/462/95)]. Проспективні реєстри захворювань або групи пацієнтів (за педіатричним епілептичним синдромом або типом) можуть бути ефективними і рекомендуються до використання.

Довготривалі порівняльні обсерваційні дослідження у дітей мають великий потенційний інтерес для з’ясування довгострокових наслідків захворювання та потенційних небажаних або позитивних ефектів препарату на

розвиток залежно від механізму його дії. При розробці цих довготривалих досліджень слід враховувати вплив віку та супутніх захворювань на когнітивні функції.

7.1.2. Розробка протинападових (протиепілептичних) лікарських засобів для новонароджених

Бажано, щоб протинападовий лікарський засіб для новонароджених дозволяв внутрішньовенний шлях введення. Новонароджених з підтвердженими багатоканальним відео-ЕЕГ моніторингом та/або клінічними повторними нападами або з високим ризиком нападів, наприклад, з гіпоксично-ішемічною енцефалопатією, інсультом або внутрішньочерепною кровотечею, або з етіологіями, такими як церебральні вади розвитку та генетичні причини, слід включати у клінічні дослідження, починаючи з гестаційного віку 34/35 тижнів до менше ніж 28 днів після народження. Більш низький гестаційний вік слід включати тільки в тому випадку, якщо новий лікарський засіб уже був досліджений серед дітей доношеного віку. В ідеалі, дизайн випробувань повинен включати мінімальну частоту нападів для включення у випробування та рандомізацію. Випробування повинні віддавати перевагу дизайнам, які тестують протинападові (протиепілептичні) лікарські засоби для нападів, рефрактерних до початкового стандартного протинападового (протиепілептичного) лікарського засобу, як тільки це стає практично можливим після початку нападу.

Ствердження про зменшення частоти нападів має ґрунтуватися на оцінці відео/електроенцефалографічних неонатальних нападів (ENS). Багатоканальна ЕЕГ потрібна для виключення штучних сигналів, виявлення незначних клінічних нападів або електрографічних (або субклінічних) нападів, а також для оцінки частоти, тривалості та загальної тяжкості нападів. Тривалість ЕЕГ повинна бути достатньою для забезпечення належної реєстрації судом. Принаймні один спеціаліст (центральний спеціаліст), визначений спонсором повинен підтвердити результати ЕЕГ, оцінені локальним лікарем, з розрізненням

епілептиформних розрядів/судом від штучних сигналів. Слід дослідити кореляцію з клінічними ознаками. Можна розглянути інші інструменти оцінки, пов’язані з результатами, про які повідомляють пацієнти/опікуни.

Етіологія є різноманітною і повинна бути детально розглянута з урахуванням передбачуваного механізму дії та ефективності, а також ФК та безпеки. Слід провести порівняння досліджень з однією етіологією та досліджень у пацієнтів з численними етіологіями нападів, враховуючи фактори, що можуть вплинути на результати, а також реалістичність і можливість узагальнення. Дослідження з однією етіологією можуть бути більш доцільними для підтверджувальних досліджень. Крім того, слід враховувати тяжкість нападів. Терапевтичне лікування гіпотермією потенційно впливає на ФК, ефективність та безпеку лікарських засобів, і в разі його застосування має бути збалансоване між групами лікування.

Рекомендується проводити рандомізовані порівняльні дослідження. Історичні контрольні дані за своєю природою є менш надійними. Якщо їх пропонують, вони повинні бути обґрунтованими, включаючи заздалегідь визначене співставлення за віком та станом, з використанням порівнянних стандартів лікування протинападовими (протиепілептичними) лікарськими засобами та діагностичних інструментів. Дані реєстру, бажано заздалегідь зібрані, можуть бути корисними.

Згідно з науковими рекомендаціями, електроенцефалографічні неонатальні напади (ENS) визначаються як такі, що тривають не менше 10 секунд. Навантаження нападом визначається як тривалість активності нападу на ЕЕГ протягом певного проміжку часу, яка може бути тяжкою (> 50 % судомної активності протягом 30 хвилин) і нетяжкою. Період оцінки повинен тривати щонайменше 12–24 години і продовжуватися доти, доки у пацієнта не буде нападів протягом визначеного періоду, щонайменше 12–24 години, якщо інше не обґрунтоване. Для новонароджених з клінічно спостережуваними моторними нападами на початковому етапі, крім ЕЕГ, слід оцінювати клінічні ознаки нападів.

Основним результатом дослідження ефективності лікарського засобу у новонароджених має бути частота відсутності нападів протягом заздалегідь визначеного періоду часу. Передчасне припинення лікування, перехід пацієнтів на лікарські засоби для надання екстреної медичної допомоги слід вважати відсутністю ефекту від лікування. Більш висока ефективність активного лікарського засобу у зменшенні частоти нападів має бути продемонстрована за допомогою заздалегідь визначеної та обґрунтованої відповідної різниці між групами, які отримували досліджуваний лікарський засіб та препарат порівняння, що також має бути враховано при плануванні розміру вибірки.

До вторинних результатів рекомендується включити необхідність застосування лікарських засобів для надання екстреної медичної допомоги та інших клінічних заходів (годування, контроль зору тощо), а також нейровізуалізацію перед випискою з відділення інтенсивної терапії новонароджених (структурна магнітно-резонансна томографія з оцінкою центрального спеціаліста для підтвердження структури мозку, якщо це доречно).

Мінімальний період спостереження у рамках клінічного дослідження повинен становити 30 днів після останнього прийому досліджуваного лікарського засобу, щоб оцінити стійкість ефекту, що має включати рутинну (стандартну) ЕЕГ.

Довгострокова оцінка функції центральної нервової системи (ЦНС) вимагає щонайменше 18-24 місяців, включаючи нейромоторний, когнітивний та поведінковий розвиток. Залежно від вже наявних даних, це може бути зроблено після реєстрації. Точніше кажучи, оцінка когнітивних, поведінкових та нейромоторних функцій розвитку, що виходять за межі основних порушень, вимагає спостереження щонайменше до дошкільного віку та використання стандартизованих інструментів, відповідних віку. Рекомендується вести протоколізовані проспективні реєстри конкретних захворювань або принаймні реєстри лікарських засобів, включаючи оцінку клінічних результатів та безпеки через 1 місяць, 6 місяців та/або 18 місяців після народження, а також довгострокові результати, принаймні протягом 2-5 років.

7.2. Дослідження з участю пацієнтів похилого віку

Частота та поширеність епілепсії значно зростають після 65 років. Пацієнтів похилого віку, які страждають на епілепсію протягом багатьох років, слід розглядати інакше, ніж тих, у кого епілепсія розвинулася нещодавно. Ефективність та безпека протинападових (протиепілептичних) лікарських засобів у нещодавно діагностованих пацієнтів похилого віку можуть відрізнятися від цих показників у молодих пацієнтів дорослого віку з наступних причин:

- поширеність фокальної епілепсії з відомою етіологією, спричиненої цереброваскулярними порушеннями, нейродегенеративними захворюваннями, включаючи хворобу Альцгеймера або пухлину головного мозку;
- підвищена чутливість до побічних явищ, незважаючи на застосування лікарських засобів у стандартних дозах, особливо щодо когнітивних функцій, пильності та серцево-судинної системи; відповідні розлади слід ретельно документувати на початку лікування, щоб відокремити побічні явища від раніше існуючих станів;
- ФК та/або ФД взаємодії з іншими супутніми лікарськими засобами, які часто застосовують пацієнтам похилого віку через супутні захворювання.

Отже, важливо визначити, чи відрізняється фармакокінетична поведінка та співвідношення ФК/ФД, E-R лікарського засобу в осіб похилого віку від таких показників у молодих пацієнтів дорослого віку (див. керівництво ICH E7 [24]). До бази даних фази III рекомендується включити достатню кількість осіб похилого віку. Слід представити окремий аналіз для осіб похилого віку, які, можливо, страждають на епілепсію протягом багатьох років, та тих, у яких епілепсія розвинулася нещодавно внаслідок основного захворювання (наприклад, інсульту), оскільки реакції можуть бути різними.

Безпека, особливо щодо когнітивних функцій та седативного ефекту в цій віковій групі, повинна бути оцінена, а відповідні побічні явища, що представляють особливий інтерес, повинні бути оцінені за допомогою відповідних заходів залежно від передбачуваного профілю безпеки. Також слід оцінити взаємодію досліджуваного лікарського засобу, особливо з часто використовуваними в цій віковій групі лікарськими засобами, для яких очікується взаємодія ФК/ФД. Залежно від даних, можуть бути потрібні спеціальні дослідження ефективності та безпеки в цій популяції. У дослідженнях, що доповнюють дані про пацієнтів похилого віку, отримані в ході основних додаткових досліджень, можна розглянути альтернативні схеми випробувань, однак при плануванні таких випробувань рекомендується звернутися за фаховою консультацією. Результати, а також відсутність цих даних, є інформативними і повинні бути зазначені в SmPC.

ДОДАТОК А

(обов'язковий)

Розширена робоча класифікація типів нападів ILAE 2017 року (на основі Fisher et al., Epilepsia, 2017)

Класифікація типів нападів ILAE 2017 - Розширена версія [1]

[1] Визначення, інші типи нападів та дескриптори перераховані в супровідній статті та в глосарії термінів Фішера та ін.

[2] Ступінь порушення свідомості зазвичай не вказується.

[3] Через неправильну інформацію або неможливість віднести до інших категорій.

Зіставлення старих термінів класифікації нападів ILAE та нових на основі Fisher et al., Epilepsia (2017)

Таблиця 1

Старий термін найважливіші виділені жирним шрифтом	Новий термін [варіант] (не обов'язковий)
1	2
Абсанс	**(Генералізований) абсанс**
Абсанс, атиповий	Генералізований абсанс, атиповий
Абсанс, типовий	Генералізований абсанс, типовий
Акінетичний	Генералізований / вогнищевий (фокальний) / початок невідомий, атонічний
Астатичний	Генералізований / вогнищевий (фокальний) / початок невідомий, атонічний
Атонічний	**Генералізований** / вогнищевий (фокальний) / початок невідомий, **атонічний**
Аура	Вогнищевий з усвідомленням
Клонічний	Генералізований / вогнищевий (фокальний)/ початок невідомий, клонічний
Комплексний парціальний	**Вогнищевий (фокальний) з порушенням усвідомлення**
Судома	[Вогнищевий (фокальний) / генералізований / невідомий початок] моторний [тоніко-клонічний, тонічний, клонічний], від вогнищевого (фокального) до білатерального тоніко-клонічного, тоніко-клонічний з невідомим початком
Дакристичний (плач)	Вогнищевий (фокальний) [з порушенням або збереженням усвідомлення] емоційний (плаксивість)
Діалептичний	Вогнищевий (фокальний)з порушенням усвідомлення
Дроп-атака	Генералізований / вогнищевий (фокальний) / початок невідомий, атонічний
Поза фехтувальника (асиметричний тонічний)	Вогнищевий (фокальний) [з порушенням або збереженням усвідомлення] моторний (тонічний)
Поза форма цифри 4	Вогнищевий (фокальний) [з порушенням або збереженням усвідомлення] моторний (тонічний)
Застигання	Вогнищевий (фокальний) [з порушенням або збереженням усвідомлення] припинення діяльності

Напад лобної частки	Вогнищевий (фокальний)

Продовження таблиці 1

1	2
Геластичний (сміх)	Вогнищевий (фокальний) [з порушенням або збереженням усвідомлення] емоційний (веселість)
Великий епілептичний напад	**Генералізований тоніко-клонічний, від вогнищевого (фокального) до білатерального тоніко-клонічного, тоніко-клонічний з невідомим початком**
Смаковий	Вогнищевий (фокальний) [з порушенням або збереженням усвідомлення] сенсорний (смаковий)
Інфантильний спазм	**Генералізований / вогнищевий (фокальний) / з невідомим початком, епілептичний спазм**
Джексонівський	**Вогнищевий (фокальний) моторний зі збереженням усвідомлення (Джексонівський)**
Лімбічний	Вогнищевий (фокальний) з порушенням усвідомлення
Великий моторний	Генералізований тоніко-клонічний, білатеральний тоніко-клонічний з вогнищевим (фокальним) початком
Малий моторний	Вогнищевий (фокальний) моторний, генералізований міоклонічний
Міоклонічний	**Генералізований міоклонічний**
Нейрокортикальний*	Вогнищевий (фокальний) зі збереженням усвідомлення
Напад потиличної частки *	Вогнищевий (фокальний)
Напад тім’яної частки*	Вогнищевий (фокальний)
Парціальний	Вогнищевий (фокальний)
Малий напад	**Генералізований абсанс**
Психомоторний	**Вогнищевий (фокальний) з порушенням усвідомлення**
Роландичний	Вогнищевий (фокальний) моторний зі збереженням усвідомлення
Сааламовий	Генералізований/ вогнищевий (фокальний) / з невідомим початком, епілептичний спазм
Тоніко-клонічний із вторинною генералізацією	Від вогнищевого (фокального) до білатерального тоніко-клонічного
Простий парціальний	**Вогнищевий (фокальний) зі збереженням усвідомлення**

Напад додаткової моторної зони	Вогнищевий (фокальний) моторний тонічний

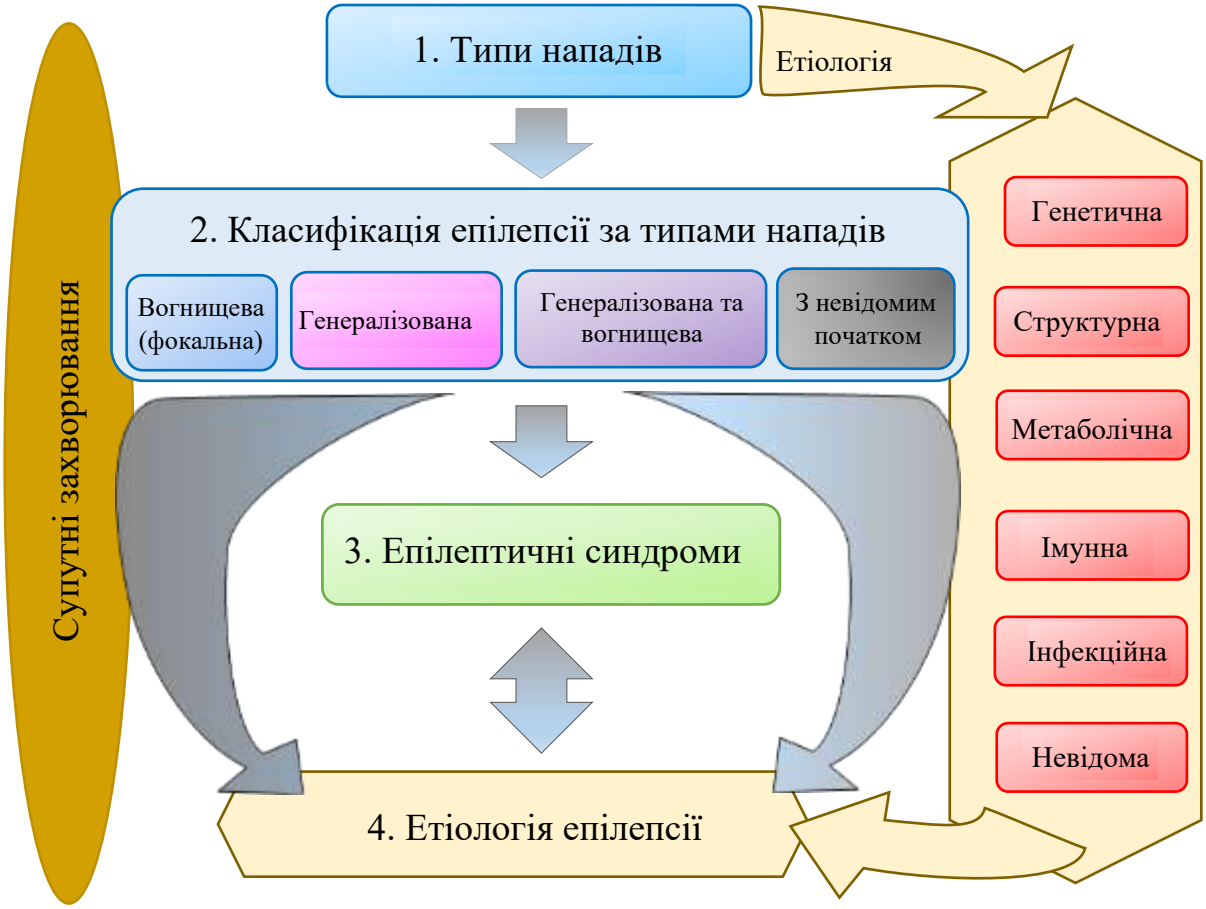
Продовження таблиці 1

1	2
Сильвієвий напад	Вогнищевий (фокальний) моторний
Напад скроневої частки*	**Вогнищевий (фокальний) з порушенням / збереженням усвідомлення**
Тонічний	**Генералізований/ вогнищевий (фокальний) / з невідомим початком тонічні**
Тоніко-клонічний	**Генералізований тоніко-клонічний, від вогнищевого (фокального) до білатерального тоніко-клонічного, тоніко-клонічний з невідомим початком**
Інсулярний	Вогнищевий (фокальний) [з порушенням або збереженням усвідомлення] сенсорний (нюховий)
*Для деяких цілей може й надалі використовуватися анатомічна класифікація, наприклад, при дослідженні з метою проведення операції при епілепсії.	

ДОДАТОК Б

(обов'язковий)

Структура ILAE для класифікації епілепсії (на основі Scheffer et al., Epilepsia Open, 2016)



ДОДАТОК В

(довідковий)

БІБЛІОГРАФІЯ

1. Закон України від 04 квітня 1996 року № 123/96-ВР «Про лікарські засоби».
2. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 23 вересня 2009 року № 690 «Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісії з питань етики», зареєстрований в Міністерстві юстиції України від 29 жовтня 2009 року за № 1010/17026.
3. ДСТУ 1.5:2015 «Національна стандартизація. Правила розроблення, викладання та оформлення національних нормативних документів» — Київ, ДП «Український науково-дослідний і навчальний центр стандартизації, сертифікації та якості», 2015.
4. ДСТУ 1.7:2015 «Національна стандартизація. Правила та методи прийняття міжнародних і регіональних нормативних документів» — Київ, ДП «Український науково-дослідний і навчальний центр стандартизації, сертифікації та якості», 2015.
5. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council, of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use. (OJ L 311, 28.11.2001) [Директива 2001/83/ЄС Європейського парламенту та Ради ЄС від 6 листопада 2001 року про Кодекс Співтовариства щодо лікарських засобів, призначених для застосування людиною (Офіційний журнал, посилання 311, 28.11.2001)].
6. CHMP/EWP/566/98 Rev.3 «Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of epileptic disorders», — September 2025 [«Керівництво з клінічних досліджень лікарських засобів для лікування епілептичних розладів», — вересень 2025].

7. ICH E6 (R3) GCP: EMA/CHMP/ICH/135/1995 «ICH E6 (R3) Guideline for good clinical practice (GCP)» Step 5, 23 January 2025 [Керівництво ICH E6 (R3) «Належна клінічна практика», крок 5, від 23 січня 2025 р.].
8. EMA/CHMP/ICH/544570/1998 «ICH guideline E8 (R1) on general considerations for clinical studies» 14 October 2021 [Керівництво ICH E8 (R1) «Загальні міркування щодо клінічних досліджень» від 14 жовтня 2021].
9. EMEA/P24143/2004 «Procedure for European Union guidelines and related documents within the pharmaceutical legislative framework, 2005» (Процедура щодо керівництв та супутніх документів Європейського Союзу в рамках фармацевтичного законодавства, 2005).
10. EMA/CHMP/ICH/205218/2022 (ICH E11A) «Guideline on pediatric extrapolation», Step 5 — January 2025 (Керівництво щодо педіатричної екстраполяції, крок 5 — січень 2025).
11. EMA/572054/2016 «Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP). Product- or Population-Specific Considerations IV: Paediatric population», — November 2018 (Керівництво з належної практики фармаконагляду (GVP). Особливості, пов’язані з препаратом або популяцією IV: Педіатрична популяція», — листопад 2018).
12. EMA/426390/2021 «Guideline on registry-based studies», — October 2021 (Керівництво щодо досліджень на основі реєстрів, — жовтень 2025).
13. EMEA/CHMP/EWP/147013/2004 «Guideline on the role of pharmacokinetics in the development of medicinal products in the paediatric population», — January 2007 (Керівництво щодо ролі фармакокінетики у розробці лікарських засобів для педіатричної популяції, — січень 2025).
14. CPMP/ICH/378/95 «Note for guidance on dose response information to support drug authorisation», — November 1994 (Примітка з рекомендаціями щодо інформації на дозу та реакцію для підтримки реєстрації лікарського засобу), — листопад 1994.

15. CPMP/EWP/560/95 «Note for guidance on the investigation of interactions», Rev. 1 Corr. 2 — January 2013 (Примітка до рекомендацій щодо дослідження взаємодій, ред. 1, кор. 2 — січень 2013).
16. EC 2008 «Ethical considerations for clinical trials on medicinal products conducted with the paediatric population», — 2008 (Етичні міркування щодо клінічних випробувань лікарських засобів, що проводяться із залученням педіатричної популяції, — 2008).
17. EMA/189724/2018 «Reflection paper on the use of extrapolation in the development of medicines for paediatrics», Rev. 1 — October 2018 (Аналітичний документ щодо використання екстраполяції в розробці лікарських засобів для застосування у педіатрії, ред. 1 — жовтень 2018).
18. EMA/CHMP/458101/2016 «Guideline on the qualification and reporting of physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modelling and simulation», — July 2019 (Керівництво щодо кваліфікації та звітності про фізіологічно обґрунтоване фармакокінетичне моделювання та симуляцію, — липень 2018).
19. CPMP/ICH/363/96 «ICH E9 (R1) addendum on estimands and sensitivity analysis in clinical trials to the guideline on statistical principles for clinical trials», Step 5 — 30 July 2020 (Доповнення ICH E9 (R1) щодо оцінок та аналізу чутливості в клінічних випробуваннях до керівництва щодо статистичних принципів клінічних випробувань, крок 5, — 30 липня 2020).
20. EMA/CHMP/QWP/BWP/259165/2019 «Guideline on quality documentation for medicinal products when used with a medical device», Rev. 1 — 1 January 2022 (Керівництво щодо документації з якості лікарських засобів при застосуванні з медичним виробом, перша версія — 1 січня 2022).
21. CPMP/ICH/375/95 ICH Topic E 1 Population Exposure: The Extent of Population Exposure to Assess Clinical Safety - June 1995 (Тема E 1 Вплив на населення: Ступінь впливу на населення для оцінки клінічної безпеки — червень 1995).
22. EMA/228028/2012 (GVP IV) «Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP)» — Module IV – Pharmacovigilance audits, Rev. 1 — 12 August 2015

(Керівництво з належної практики фармаконагляду (GVP) — Модуль IV – Аудит фармаконагляду, версія 1 — 12 серпня 2015).

23. CPMP/EWP/462/95 «Note for Guidance on Clinical Investigation of Medicinal Products in Children», — 17 March 1997 (Примітка до рекомендацій щодо клінічних досліджень лікарських засобів з участю дітей, — 17 березня 1997).
24. CPMP/ICH/379/95 (ICH E7) «Studies in support of special populations: geriatrics», Step 5 — 27 July 2010 (Дослідження на підтримку особливих груп населення: геріатрія, крок 5 — 27 липня 2010).
25. Alldredge BK, Gelb AM, Isaacs SM, et al. A comparison of lorazepam, diazepam, and placebo for the treatment of out-of-hospital status epilepticus. N Engl J Med. 2001 Aug 30; 345(9):631-7 (Порівняння лоразепаму, діазепаму та плацебо для лікування епілептичного статусу поза лікарнею. N Engl J Med. 30 серпня 2001; 345 (9):631-7).
26. Arroyo S, Perucca E. Translating monotherapy trials into clinical practice: a look into the abyss. Epilepsy Behav. 2003 Oct;4(5):457-63. Review (Застосування результатів досліджень монотерапії в клінічній практиці: погляд у прірву. Епілепсія. Жовтень 2003 р.; 4(5):457-63. Огляд).
27. Auvin S, French J, Dlugos D, Knupp KG ,Perucca E, Arzimanoglou A, Whalen E, Shellhaas RA. Novel study design to assess the efficacy and tolerability of antiseizure medications for focal-onset seizures in infants and young children: a consensus document from the regulatory task force and the pediatric commission of the International League against Epilepsy (ILAE), in collaboration with the Pediatric Epilepsy Research Consortium (PERC). Epilepsia Open. 2019 Sep4;4(4):537-543. doi: 10.1002/epi4.12356. PMID: 31819909; PMCID: PMC6885693 (Новий дизайн дослідження для оцінки ефективності та переносимості протинападових лікарських засобів при фокальних нападах у немовлят та дітей раннього віку: консенсусний документ регуляторної робочої групи та педіатричної комісії Міжнародної протиепілептичної ліги (ILAE) у співпраці з Консорціумом досліджень дитячої епілепсії (PERC).

Відкрите дослідження епілепсії. 4 вересня 2019 р.; 4(4): 537-543. doi: 10.1002/epi4.12356. PMID: 31819909; PMCID: PMC6885693).

28. Baysun S, Aydin OF, et al. A comparison of buccal midazolam and rectal diazepam for the acute treatment of seizures. Clin Pediatr (Phila). 2005 Nov-Dec; 44(9):771-6. (Порівняння буккального мідазоламу та ректального діазепаму для невідкладного лікування нападів. Клінічна педіатрія (Філадельфія). Листопад-грудень 2005 р.; 44(9):771-6).
29. Ben-Ari Y, Holmes GL. Effects of seizures on developmental processes in the immature brain. Lancet Neurol. 2006 Dec; 5(12):1055-63. doi: 10.1016/S1474-4422(06)70626-3. PMID: 17110286. (Вплив нападів на процеси розвитку в незрілому мозку. Ланцет Неврол. Грудень 2006 р.; 5(12):1055-63. doi: 10.1016/S1474-4422(06)70626-3. PMID: 17110286).
30. Ben-Menachem et al., Measuring outcomes of treatment with antiepileptic drugs in clinical trials Epilepsy Behav. 2010; 18(1-2): 24-30, doi: 10.1016/j.yebeh.2010.04.001. (Вимірювання результатів лікування протинападовими лікарськими засобами в клінічних випробуваннях. Епілепсія. 2010 р.; 18(1-2): 24-30, doi: 10.1016/j.yebeh.2010.04.001).
31. Beydoun A, Kutluay E. Conversion to monotherapy: clinical trials in patients with refractory partial seizures. Neurology. 2003 Jun 10; 60 (11 Suppl 4): S13-25. Review. (Перехід на монотерапію: клінічні випробування у пацієнтів з рефрактерними парціальними нападами. Неврологія. 10 червня 2003 р.; 60 (11 додаток 4): С13-25. Огляд).
32. Bialer M, Johannessen SI, Levy RH, Perucca E, Tomson T, White HS. Progress report on new antiepileptic drugs: a summary of the Ninth Eilat Conference (EILAT IX). Epilepsy Res. 2009 Jan; 83(1):1-43. Epub 2008 Nov 12. (Звіт про прогрес у розробці нових протиепілептичних лікарських засобів: короткий виклад Дев'ятої Ейлатської конференції (EILAT IX). Епілепсія дослідж. Січень 2009; 83(1): 1-43. Електронна публікація 12 листопада 2008).
33. Bialer M, Johannessen SI, Kupferberg HJ, Levy RH, Perucca E, Tomson T. Progress report on new antiepileptic drugs: a summary of the Eigth Eilat Conference

(EILAT VIII). Epilepsy Res. 2007 Jan; 73(1): 1-52. Epub 2006 Dec 8. (Звіт про прогрес у розробці нових протиепілептичних лікарських засобів: короткий виклад Восьмої Ейлатської конференції (EILAT VIII). Епілепсія дослідж. 2007 січень; 73(1):1-52. Електронна публікація 8 грудня 2006).

34. Brodie MJ, Perucca E, Ryvlin P, Ben-Menachem E, Meencke HJ; Levetiracetam Monotherapy Study Group. Comparison of levetiracetam and controlled-release carbamazepine in newly diagnosed epilepsy Neurology. 2007 Feb 6; 68(6): 402-8. (Дослідницька група з монотерапії леветирацетамом. Порівняння леветирацетаму та карбамазепіну з контрольованим вивільненням при вперше діагностованій епілепсії. Неврологія. 6 лютого 2007 р.; 68(6): 402-8).

35. Martin J Brodie, Steven C Schachter and Patrick Kwan. Fast Facts: Epilepsy, 2005 3th edition ISBN 978-1-903734-30-8. (Короткі факти: епілепсія, 2005, третє видання, ISBN 978-1-903734-30-8).

36. O'Callaghan FJ, et all, The effect of lead time to treatment and of age of onset on developmental outcome at 4 years in infantile spasms: evidence from the United Kingdom Infantile Spasms Study. Epilepsia. 2011 Jul; 52(7): 1359-64. (Вплив часу до початку лікування та віку на момент появи симптомів на розвиток дитини у віці 4 років при інфантильних спазмах: дані дослідження інфантильних спазмів у Великій Британії. Епілепсія. Липень 2011; 52(7): 1359-64).

37. Castillo S, Schmidt DB, White S. Oxcarbazepine add-on for drug-resistant partial epilepsy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2000, Issue 3. Art. No.: CD002028 (Окскарбазепін як додаткова терапія для лікування парціальної епілепсії, стійкої до лікарських засобів. Кокрайнівська база даних систематичних оглядів 2000, випуск 3. Арт. №: CD002028).

38. Chadwick DW, Marson AG. Zonisamide add-on for drug-resistant partial epilepsy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 4. Art. No.: CD001416. (Зонісамід як додаткова терапія для лікування медикаментозно-резистентної парціальної епілепсії. Кокранівська база даних систематичних оглядів 2005, випуск 4. Арт. №: CD001416.).

39. Chaisewikul R, Privitera MD, Hutton JL, Marson AG. Levetiracetam add-on for drug-resistant localization related (partial) epilepsy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2001, Issue 1. Art. No.: CD001901 (Додаткове застосування леветирацетаму при резистентній локалізованій (частковій) епілепсії. Кокранівська база даних систематичних оглядів 2001, випуск 1. Арт. №: CD001901).

40. Chiron C, Dulac O, Pons G. Antiepileptic drug development in children: considerations for a revisited strategy. Drugs. 2008; 68(1): 17-25. (Розробка протинападових лікарських засобів для дітей: міркування щодо перегляду стратегії. Лікарські засоби 2008; 68(1): 17-25).

41. Chiron C, Kassai B, Dulac O, Pons G, Nabbout R. A revisited strategy for antiepileptic drug development in children: designing an initial exploratory step. CNS Drugs. 2013 Mar; 27(3): 185-95 (Переглянута стратегія розробки протиепілептичних лікарських засобів для дітей: розробка початкового етапу дослідження. ЦНС Лікарські засоби 2013, березень; 27(3): 185-95).

42. Coppola G, Auricchio G, Federico R, Carotenuto M, Pascotto A. Lamotrigine versus valproic acid as first-line monotherapy in newly diagnosed typical absence seizures: an open-label, randomized, parallel-group study. Epilepsia. 2004 Sep; 45(9): 1 (Ламотриджин проти вальпроєвої кислоти як монотерапія першої лінії при нещодавно діагностованих типових абсансних нападах: відкрите рандомізоване дослідження з паралельними групами. Епілепсія. Вересень 2004; 45(9): 1).

43. Cowling BJ, Shaw JE, Hutton JL, Marson AG. New statistical method for analyzing time to first seizure: example using data comparing carbamazepine and valproate monotherapy. Epilepsia. 2007 Jun;48(6):1173-8 (Новий статистичний метод аналізу часу до першого нападу: приклад використання даних, що порівнюють монотерапію карбамазепіном та вальпроатом. Епілепсія. Червень 2007;48(6):1173-8).

44. Davis A, Pack A. Initial management of epilepsy. N Engl J Med. 2008 Dec 4;359(23):2499-500 (Початкове лікування епілепсії. N Engl J Med. 4 грудня 2008;359(23):2499-500).

45. Dichter MA. Innovative clinical trial designs for future antiepileptic drugs. Epilepsia. 2007;48 Suppl 1:26-30 (Інноваційні методи клінічних випробувань майбутніх протиепілептичних лікарських засобів. Епілепсія. 2007;48 Додаток 1:26-30).

46. Epilepsie, Richtlijnen voor diagnostiek en behandeling, Samengesteld door de Nederlandse Vereniging voor Neurologie en de Nederlandse Liga tegen Epilepsie, Herziene, tweede versie, januari 2006, Werkgroep Richtlijnen Epilepsie (Епілепсія, Керівні принципи діагностики та лікування, складені Нідерландською асоціацією неврології та Нідерландською протиепілептичною лігою, переглянуте видання, друга версія, січень 2006 р., Робоча група з розробки рекомендацій щодо епілепсії).

47. Epilepsy: State-of-art in the diagnosis and treatment – basic. Teaching course 3 11th Congress the European Federation of Neurological Societies, Brussels, August 25-28, 2007 (Епілепсія: сучасний стан діагностики та лікування – основи. Навчальний курс 3, 11-й конгрес Європейської федерації неврологічних товариств, Брюссель, 25-28 серпня 2007 року).

48. Epilepsy: State-of-art in the diagnosis and treatment – advanced. Teaching course 3 11th Congress the European Federation of Neurological Societies, Brussels, August 25-28, 2007 (Епілепсія: сучасний стан діагностики та лікування – удосконалений підхід. Навчальний курс 3, 11-й конгрес Європейської федерації неврологічних товариств, Брюссель, 25-28 серпня 2007 року).

49. Faught E. Clinical trials for treatment of primary generalized epilepsies.Epilepsia. 2003;44 Suppl 7:44-50. Review (Клінічні випробування для лікування первинних генералізованих епілепсій. Епілепсія. 2003;44 Додаток 7:44-50. Огляд).

50. Faught E. Monotherapy in adults and elderly persons. Neurology. 2007 Dec 11;69(24 Suppl 3):S3-9. Review (Монотерапія у дорослих та людей похилого віку. Неврологія. 2007 грудень 11;69(24 Додаток 3):S3-9. Огляд).

51. Fisher, R. S., Cross, J. H., French, J. A., Higurashi, N., Hirsch, E., Jansen, F. E., Lagae, L., Moshé, S. L., Peltola, J., Roulet Perez, E., Scheffer, I. E. and Zuberi, S. M. (2017), Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. Epilepsia, 58: 522–530. doi:10.1111/epi.13670 (2017, Оперативна класифікація типів нападів Міжнародною лігою боротьби з епілепсією: позиційний документ Комісії ILAE з класифікації та термінології. Епілепсія, 58: 522–530. doi:10.1111/epi.13670).

52. Fisher, R. S., Cross, J. H., D'Souza, C., French, J. A., Haut, S. R., Higurashi, N., Hirsch, E., Jansen, F. E., Lagae, L., Moshé, S. L., Peltola, J., Roulet Perez, E., Scheffer, I. E., Schulze-Bonhage, A., Somerville, E., Sperling, M., Yacubian, E. M. and Zuberi, S. M. (2017), Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. Epilepsia, 58: 531–542. doi:10.1111/epi.13671 (2017, Інструкція з експлуатації для ILAE: оперативна класифікація типів нападів 2017 року. Епілепсія, 58: 531–542. doi:10.1111/epi.13671).

53. Fogarasi et al. 2002, The effect of age on seizure semiology in childhood temporal lobe epilepsy, Epilepsia. 2002 Jun;43(6):638-43 (2002, Вплив віку на семіологію нападів при дитячій скроневій епілепсії, Епілепсія. Червень 2002;43(6):638-43).

54. French JA, Pedley TA.Clinical practice. Initial management of epilepsy. N Engl J Med. 2008 Jul 10;359(2):166-76. Review (Клінічна практика. Початкове лікування епілепсії. N Engl J Med. Липень 2008 р. 10;359(2):166-76. Огляд).

55. French J. Historical control withdrawal to monotherapy . Epilepsy Research , Volume 68, Issue 1, Pages 74 – 77 (Припинення переходу на монотерапію в контрольній групі в історичному періоді. Дослідження епілепсії, том 68, випуск 1, сторінки 74 – 77).

56. Garofalo E. Clinical development of antiepileptic drugs for children. Neurotherapeutics. 2007 Jan;4(1):70-4. Review (Клінічна розробка протиепілептичних лікарських засобів для дітей. Нейротерапія. Січень 2007 р.; 4(1):70-4. Огляд).

57. Gilliam F. What we don't learn from clinical trials in epilepsy. .Epilepsia. 2003;44 Suppl 7:51-4. Review (Чого ми не дізнаємося з клінічних випробувань епілепсії. Епілепсія. 2003;44 Додаток 7:51-4. Огляд).

58. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, Cnaan A, Chadwick D, Guerreiro C, Kalviainen R, Mattson R, Perucca E, Tomson T. ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. Epilepsia. 2006 Jul; 47(7):1094-120. Review (Керівні принципи лікування ILAE: аналіз ефективності та результативності протиепілептичних лікарських засобів як початкової монотерапії епілептичних нападів та синдромів, заснований на доказах. Епілепсія. Липень 2006 р.; 47(7):1094-120. Огляд).

59. Glauser TA, Ayala R, Elterman RD, Mitchell WG, Van Orman CB, Gauer LJ, Lu Z; N159 Study Group. Double-blinnon d placebo-controlled trial of adjunctive levetiracetam in pediatric partial seizures. Neurology. 2006 Jun 13;66(11):1654-60 (Дослідницька група N159. Подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження додаткової терапії леветирацетамом при парціальних нападах у дітей. Неврологія. 13 червня 2006 р.; 66(11):1654-60).

60. Hancock EC, Osborne JP, Edwards SW. Treatment of infantile spasms. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 4. Art. No.: CD001770 (Лікування інфантильних спазмів. Кокрейнівська база даних систематичних оглядів 2008, випуск 4. Арт. №: CD001770).

61. Holmes GL. Animal model studies application to human patients. nNeurology. 2007 Dec 11;69(24 Suppl 3):S28-32 (Застосування досліджень на тваринних моделях до пацієнтів. nNeurology. 11 грудня 2007 р.;69(24 Suppl 3):S28-32).

62. Jette N, Hemming K, Hutton JL, Marson AG. Topiramate add-on for drug-resistant partial epilepsy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 3. Art. No.: CD001417. DOI: 10.1002/14651858.CD001417.pub2 (Додаткова терапія топіраматом при лікарсько-резистентній парціальній епілепсії. Кокранівська база даних систематичних оглядів 2008, випуск 3. Арт. №: CD001417. DOI: 10.1002/14651858.CD001417.pub2).

63. Johnson ME, McClung C, Bozorg AM. Analyses of seizure responses supportive of a novel trial design to assess efficacy of antiepileptic drugs in infants and young children with epilepsy: Post hoc analyses of pediatric levetiracetam and lacosamide trials. Epilepsia Open.2021;6:359–368. https://doi.org/10.1002/epi4.12482 (Результати аналізу реакцій на судомні напади, що підтверджують доцільність нового дизайну клінічних випробувань для оцінки ефективності протиепілептичних лікарських засобів у немовлят та дітей молодшого віку з епілепсією: Post hoc аналіз педіатричних досліджень леветирацетаму та лакосаміду).

64. Gilliam F. What we don't learn from clinical trials in epilepsy. .Epilepsia. 2003;44 Suppl 7:51-4. Review (Чого ми не дізнаємося з клінічних випробувань епілепсії. .Епілепсія. 2003;44 Додаток 7:51-4. Огляд).

65. Kerr WT, Auvin S, Van der Geyten S, Kenney C, Novak G, Fountain NB, et al. Time-to-event clinical trial designs: Existing evidence and remaining concerns. Epilepsia. 2023;00:1-10 (Дизайн клінічних випробувань часу до події: наявні докази та проблеми, що залишилися. Епілепсія. 2023;00:1-10).

66. Kwan P, Brodie MJ. Clinical trials of antiepileptic medications in newly diagnosed patients with epilepsy. Neurology. 2003 Jun 10;60(11 Suppl 4):S2-12. Review (Клінічні випробування протиепілептичних лікарських засобів у пацієнтів з нещодавно діагностованою епілепсією. Неврологія. 10 червня 2003 р.; 60(11 Додаток 4): S2-12. Огляд).

67. Lewis S. Seizures beget seizures. Nat Rev Neurosci. 2022 Jul;23(7):392-393. doi: 10.1038/s41583-022-00604-6. PMID: 35606498 (Напади породжують напади.

Nat Rev Neurosci. Липень 2022;23(7):392-393. doi: 10.1038/s41583-022-00604-6. PMID: 35606498).

68. Lozsadi D, Hemming K, Marson AG. Pregabalin add-on for drug-resistant partial epilepsy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 1. Art. No.: CD005612 (Прегабалін як додаткова терапія для лікування парціальної епілепсії, стійкої до лікарських засобів. Кокранівська база даних систематичних оглядів 2008, випуск 1. Арт. №: CD005612).

69. Martk Manford, Practical Guide to Epilepsy, 2003 Butterworth/Heinemann ISBN 0-7506-4621-7 (Практичний посібник з епілепсії, 2003 Баттерворт/Хайнеманн ISBN 0-7506-4621-7).

70. Marson AG, Kadir ZA, Hutton JL, Chadwick DW. Gabapentin add-on for drug-resistant partial epilepsy. Cochrane Database of Systematic Reviews 1999, Issue 1. Art. No.: CD001415 (Додаткова терапія габапентином при медикаментозно-резистентній парціальній епілепсії. Кокрайнівська база даних систематичних оглядів, 1999, випуск 1. Арт. №: CD001415).

71. Marson A, Jacoby A, Johnson A, Kim L, Gamble C, Chadwick D; Medical Research Council MESS Study Group. Immediate versus deferred antiepileptic drug treatment for early epilepsy and single seizures: a randomised controlled trial. Lancet. 2005 Jun 11-17; 365(9476): 2007-13 (Дослідницька група MESS при Раді з медичних досліджень. Негайне або відкладене лікування протинападовими лікарськими засобами при ранній епілепсії та поодиноких нападах: рандомізоване контрольоване дослідження. Ланцет. 11-17 червня 2005 р.; 365(9476): 2007-13).

72. Marson AG, Williamson PR, Taylor S, Maguire M, Chadwick DW. Efficacy of carbamazepine and valproate as monotherapy for early epilepsy and single seizures. Neurology. 2006 Nov 28; 67(10): 1872-5 (Ефективність карбамазепіну та вальпроату як монотерапії при ранній епілепсії та поодиноких нападах. Неврологія. 28 листопада 2006 р.; 67(10): 1872-5).

73. McCorry D, Chadwick D, Marson A. Current drug treatment of epilepsy in adults. Lancet Neurol. 2004 Dec;3(12):729-35 (Сучасне медикаментозне лікування епілепсії у дорослих. Ланцет неврол. Грудень 2004; 3(12):729-35).

74. McIntyre J, Robertson S , et al. Safety and efficacy of buccal midazolam versus rectal diazepam for emergency treatment of seizures in children: a randomised controlled trial. Lancet. 2005 Jul 16-22; 366(9481): 205-10. Michael B, Marson AG. Clobazam as an add-on in the management of refractory epilepsy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 2. Art. No.: CD004154 (Безпека та ефективність букального мідазоламу порівняно з ректальним діазепамом для невідкладного лікування нападів у дітей: рандомізоване контрольоване дослідження. Ланцет. 16 липня - 22 липня 2005 р.; 366(9481):205-10. Майкл Б., Марсон А.Г. Клобазам як додаткова терапія при лікуванні рефрактерної епілепсії. Кокранівська база даних систематичних оглядів, 2008 р., випуск 2. Арт. №: CD004154).

75. Mehrotra S, Bhattaram A, Krudys K, Bewernitz M, Uppoor R, Mehta M, Liu T, Sheridan P, Hershkowitz N, Kozauer N, Bastings E, Dunn B, Men AY. Extrapolation of Efficacy from Adults to Pediatric Patients of Drugs for Treatment of Partial Onset Seizures (POS): A Regulatory Perspective Clin Pharmacol Ther 2022 Oct; 112(4): 853-863 doi: 10.1002/cpt.2681 (Екстраполяція ефективності препаратів для лікування парціальних нападів (ПС) від дорослих до дітей: регуляторна перспектива. Clin Pharmacol Ther 2022 жовтень; 112(4): 853-863 doi: 10.1002/cpt.2681).

76. Mintzer S, French JA, Perucca E, Cramer JA, Messenheimer JA, Blum DE, RogawskiMA, Baulac M. Is a separate monotherapy indication warranted for antiepileptic drugs? Lancet Neurol. 2015 Dec; 14(12): 1229-40. Robert S. Fisher et all, on behalf of the ILAE Commission for Classification and Terminology: Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. Epilepsia, 58(4): 531–542, 2017 (Чи є окреме показання для монотерапії протинападовими лікарськими засобами обгрунтованим? Lancet Neurol. 2015

грудень; 14(12): 1229-40. Роберт С. Фішер та ін., від імені Комісії ILAE з класифікації та термінології: Інструкція з використання операційної класифікації типів нападів ILAE 2017. Епілепсія, 58(4): 531–542, 2017).

77. Mohanraj R, Brodie MJ. Measuring the efficacy of antiepileptic drugs. Seizure. 2003 Oct; 12(7): 413-43. Review (Вимірювання ефективності протиепілептичних лікарських засобів. Напади. Жовтень 2003 р.; 12(7): 413-43. Огляд).

78. Mpimbaza A, Ndeezi G, Staedke S, Rosenthal PJ, ByarugabaJ. Comparison of buccal midazolam with rectal diazepam in the treatment of prolonged seizures in Ugandan children: a randomized clinical trial. Pediatrics. 2008 Jan; 121(1): 58-64 (Порівняння буккального мідазоламу з ректальним діазепамом у лікуванні тривалих нападів у дітей Уганди: рандомізоване клінічне дослідження. Педіатрія. Січень 2008 р.; 121(1): 58-64).

79. Muller M, Marson AG, Williamson PR. Oxcarbazepine versus phenytoin monotherapy for epilepsy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 2. Art. No.: CD003615. DOI: 10.1002/14651858.CD003615.pub2 (Окскарбазепін проти монотерапії фенітоїном для лікування епілепсії. Кокрейнівська база даних систематичних оглядів 2006, випуск 2. Арт. №: CD003615. DOI: 10.1002/14651858.CD003615.pub2).

80. Murray M D, Boylan BG, Ali I, Ryan AC, Murphy PB, Connolly S Defining the gap between electrographic seizure burden, clinical expression and staff recognition of neonatal seizures, Arch Dis Child Fetal Neonatal 93:F187–F191, 2008 (Визначення розриву між електрографічним навантаженням нападів, клінічним проявом та розпізнаванням неонатальних нападів персоналом, Архів хвороб у дітей, плода та новонароджених, том 93:F187–F191, 2008).

81. Neal EG, Chaffe H, Schwartz RH, Lawson MS, Edwards N, Fitzsimmons G, Whitney A, Cross JH. The ketogenic diet for the treatment of childhood epilepsy: a randomised controlled trial.Lancet Neurol. 2008 Jun; 7(6):500-6 (Кетогенна дієта

для лікування дитячої епілепсії: рандомізоване контрольоване дослідження. Ланцет неврол. Червень 2008 р.; 7(6):500-6).

82. Prasad K, Al-Roomi K, Krishnan PR, Sequeira R. Anticonvulsant therapy for status epilepticus. Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 4. Art. No.: CD003723 (Протисудомна терапія при епілептичному статусі. Кокрейнівська база даних систематичних оглядів, 2005, випуск 4. Арт. №: CD003723).

83. Pellock J. Antiepileptic drugs trials: neonates and infants. Epilepsy Res. 2006 Jan;68(1):42-5. Review1 (Випробування протиепілептичних лікарських засобів: новонароджені та немовлята. Epilepsy Res. 2006 січ.;68(1):42-5. Огляд 1).

84. Pellock JM. Overview: Definitions and Classifications of Seizure Emergencies. Journal of Child Neurology. 2007; 22(5_suppl):9S-13S. doi:10.1177/0883073807303064 (Визначення та класифікація невідкладних станів, пов'язаних з нападами. Журнал дитячої неврології 2007; 22 (додаток 5): 9S-13S. doi:10.1177/0883073807303064).

85. Pellock JM, Carman WJ, Thyagarajan V, Daniels T, Morris DL, D'Cruz O. Efficacy of antiepileptic drugs in adults predicts efficacy in children: a systematic review. Neurology. 2012 Oct 2;79(14):1482-1489 (Ефективність протиепілептичних лікарських засобів у дорослих передбачає ефективність у дітей: систематичний огляд. Неврологія. 2 жовтня 2012 р.; 79(14):1482-1489).

86. Pellock JM, Arzimanoglou A.,D'Cruz O, Holmes GL, Nordli D, Shinnar S. PEACE group. Extrapolating evidence of antiepileptic drug efficacy in adults to children ≥ 2 years of age with focal seizures: the case for disease similarity. Epilepsia. 2017 Oct; 58(10). Pereira J, Marson AG, Hutton JL. Tiagabine add-on for drug-resistant partial epilepsy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2002, Issue 3. Art. No.: CD001908 (Група PEACE. Екстраполяція даних про ефективність протиепілептичних лікарських засобів, отриманих у дорослих, на дітей віком ≥ 2 років з фокальними нападами: аргументи на користь подібності захворювань. Епілепсія. Жовтень 2017 р.; 58(10). Перейра Дж., Марсон А. Г.,

Хаттон Дж. Л. Тіагабін – додаткова терапія для лікування медикаментозно-резистентної парціальної епілепсії. Кокранівська база даних систематичних оглядів 2002 р., випуск 3. Арт. №: CD001908). Epilepsia. Жовтень 2017 р.; 58(10).

87. Perucca E, French J, Bialer M. Development of new antiepileptic drugs: challenges, incentives, and recent advances. Ланцет неврол. 2007 Sep; 6(9):793-804. Review (Розробка нових протиепілептичних лікарських засобів: проблеми, стимули та останні досягнення. Lancet Neurol. 2007 вересень; 6(9):793-804. Огляд).

88. Pohlmann-Eden B. Issues when treating epilepsy in the elderly. Acta Neurol Scand Suppl. 2005;181:40-6 (Проблеми лікування епілепсії у людей похилого віку. Acta Neurol Scand Suppl. 2005;181:40-6).

89. Posner EB, Mohamed K, Marson AG. Ethosuximide, sodium valproate or lamotrigine for absence seizures in children and adolescents. Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 4. Art. No.: CD003032. DOI: 10.1002/14651858.CD003032.p. (Етосуксимід, вальпроат натрію або ламотриджин для лікування абсансних нападів у дітей та підлітків. Кокрайнівська база даних систематичних оглядів 2005, випуск 4. Стаття №: CD003032. DOI: 10.1002/14651858.CD003032.p.).

90. Ramaratnam S, Marson AG, Baker GA. Lamotrigine add-on for drug-resistant partial epilepsy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2001, Issue 3. Art. No.: CD001909 (Додаткова терапія ламотриджином при медикаментозно-резистентній парціальній епілепсії. Кокрайнівська база даних систематичних оглядів, 2001 р., випуск 3. Арт. №: CD001909).

91. Rheims S, Cucherat M, Arzimanoglou A, Ryvlin P. Greater response to placebo in children than in adults: a systematic review and meta-analysis in drug-resistant partial epilepsy. PLoS Med. 2008 Aug 12;5(8):e166. Review (Більша відповідь на плацебо у дітей, ніж у дорослих: систематичний огляд та метааналіз медикаментозно -резистентної парціальної епілепсії. PLoS Med. Серпень 2008 р. 12;5(8):e166. Огляд).

92. Sachdeo R. Monotherapy clinical trial design. Neurology. 2007 Dec 11;69(24 Suppl 3):S23-27. Review (Дизайн клінічного випробування монотерапії. Неврологія. 11 грудня 2007 р.;69 (24 додаток 3):С23-27. Огляд).

93. Sander JW. New antiepileptic drugs in practice – how do they perform in the real world? Acta Neurol Scand Suppl. 2005; 181: 26-29 (Нові протиепілептичні лікарські засоби – як вони працюють у реальному світі? Acta Neurologica Scandinavica, випуск 2005;181:26-29).

94. Sato S, White BG, Penry JK, Dreifuss FE, Sackellares JC, Kupferberg HJ. Valproic acid versus ethosuximide in the treatment of absence seizures. Neurology. 1982 Feb; 32(2): 157-163 (Вальпроєва кислота проти етосуксиміду в лікуванні абсансних нападів. Неврологія. Лютий 1982 р.;32(2):157-163).

95. SANAD Study group. The SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, or topiramate for treatment of partial epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. Lancet. 2007 Mar 24;369(9566):1000-15 (Дослідницька група SANAD. Дослідження SANAD щодо ефективності карбамазепіну, габапентину, ламотриджину, окскарбазепіну або топірамату для лікування парціальної епілепсії: несліпе рандомізоване контрольоване дослідження. Ланцет. 24 березня 2007 р.; 369(9566):1000-15).

96. SANAD Study group. The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine, or topiramate for generalised and unclassifiable epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. Lancet. 2007 Mar 24; 369(9566): 1016-1026 (Дослідницька група SANAD. Дослідження SANAD щодо ефективності вальпроату, ламотриджину або топірамату при генералізованій та некласифікованій епілепсії: несліпе рандомізоване контрольоване дослідження. Ланцет. 24 березня 2007 р.;369(9566):1016-1026).

97. Scott RC, Besag FM, Neville BG. Buccal midazolam and rectal diazepam for treatment of prolonged seizures in childhood and adolescence: a randomised trial. Lancet. 1999 Feb 20; 353(9153): 623-626 (Букальний мідазолам та ректальний

діазепам для лікування тривалих нападів у дитячому та підлітковому віці: рандомізоване дослідження. Ланцет. 20 лютого 1999; 353(9153): 623-626).

98. Sharpe C, Reiner GE, Davis SL, Nespeca M, Gold JJ, Rasmussen M, Kuperman R, Harbert MJ, Michelson D, Joe P, Wang S, Rismanchi N, Le NM, Mower A, Kim J, Battin MR, Lane B, Honold J, Knodel E, Arnell K, Bridge R, Lee L, Ernstrom K, Raman R, Haas RH; NEOLEV2 INVESTIGATORS. Levetiracetam Versus Phenobarbital for Neonatal Seizures: A Randomized Controlled Trial. Pediatrics. 2020 Jun;145(6):e20193182. doi: 10.1542/peds.2019-3182. Epub 2020 May 8. Erratum in: Pediatrics. 2021 Jan;147(1) (ДОСЛІДНИКИ NEOLEV2. Леветирацетам проти фенобарбіталу при неонатальних нападах: рандомізоване контрольоване дослідження. Педіатрія, червень 2020 року;145(6):e20193182. doi: 10.1542/peds.2019-3182. Електронна публікація, 8 травня 2020. Виправлення в: Педіатрія, січень 2021 року;147(1)).

99. Shellhaas AR, Chang T, Tsuchida T, Scher MS, Riviello JJ, Abend SN, Nguyen S, Courtney J. Wusthoff, Clancy RR. The American Clinical Neurophysiology Society's Guideline on Continuous Electroencephalography Monitoring in Neonates. J Clin Neurophysiol, December 2011; 28(6): 611–617, (Керівництво Американського товариства клінічної нейрофізіології щодо безперервного моніторингу електроенцефалографії у новонароджених. Journal of Clinical Neurophysiology, грудень 2011 р.; 28(6): 611–617).

100. Schuele SU, Lüders HO. Intractable epilepsy: management and therapeutic alternatives. Lancet Neurol. 2008 Jun;7(6):514-524. Review (Невиліковна епілепсія: лікування та терапевтичні альтернативи. Ланцет Неврол., червень 2008;7(6):514–524. Огляд).

101. Soul, J.S., Pressler, R., Allen, M. et al. Recommendations for the design of therapeutic trials for neonatal seizures. Pediatric Research 85, 943–954 (2019). https://doi.org/10.1038/s41390-018-0242-2 (Рекомендації щодо розробки терапевтичних досліджень для лікування неонатальних нападів. Педіатричні дослідження 85, 943–954, 2019).

102. Sullivan JE 3rd, Dlugos DJ. Antiepileptic drug monotherapy: pediatric concerns. Semin Pediatr Neurol. 2005 Jun;12(2):88-96. Review (Монотерапія протинападовими лікарськими засобами: проблеми педіатричної медицини. Семінари з дитячої неврології, червень 2005; 12(2): 88-96. Огляд).

103. Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, Rossetti AO, Scheffer IE, Shinnar S, Shorvon S, Lowenstein DH. A definition and classification of status epilepticus--Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. Epilepsia. 2015 Oct;56(10):1515-23. doi: 10.1111/epi.13121. Epub 2015 Sep 4. PMID: 26336950 (Визначення та класифікація епілептичного статусу – звіт Робочої групи ILAE щодо класифікації епілептичного статусу. Епілепсія, жовтень 2015 р.; 56(10): 1515-23. doi: 10.1111/epi.13121. Електронна публікація 4 вересня 2015 р. PMID: 26336950).

104. Tudur Smith C, Marson AG, Williamson PR. Phenytoin versus valproate monotherapy for partial onset seizures and generalized onset tonic-clonic seizures. Cochrane Database of Systematic Reviews 2001, Issue 4. Art. No.: CD001769. DOI: 10.1002/14651858.CD001769 (Фенітоїн проти монотерапії вальпроатом при парціальних нападах та генералізованих тоніко-клонічних нападах. Кокрайнівська база даних систематичних оглядів, 2001, випуск 4. Арт. №: CD001769. DOI: 10.1002/14651858.CD001769).

105. Wadsworth I, Jaki T, Sills GJ, Appleton R, Cross JH, Marson AG, Martland T, McLellan A, Smith PE, Pellock JM, Hampson LV. Clinical Drug Development in Epilepsy Revisited: A Proposal for a New Paradigm Streamlined Using Extrapolation. CNS Drugs. 2016 Nov; 30(11):1011-1017 (Переосмислення клінічної розробки ліків для лікування епілепсії: пропозиція нової парадигми, вдосконаленої за допомогою екстраполяції. Препарати ЦНС, листопад 2016 р.; 30(11):1011-1017).

106. Wheless JW, Clarke DF, Arzimanoglou A, Carpenter D. Treatment of pediatric epilepsy: European expert opinion, 2007. Epileptic Disord. 2007 Dec; 9(4):

353-412. Review (Лікування дитячої епілепсії: думка європейських експертів, 2007. Епілептичні розлади, грудень 2007 р.; 9(4): 353-412. Огляд).

107. Wirrell E, Camfield C, Camfield P, Dooley J. Prognostic significance of failure of the initial antiepileptic drug in children with absence epilepsy. Epilepsia. 2001 Jun; 42(6): 760-3 (Прогностичне значення неефективності початкового протиепілептичного лікарського засобу у дітей з абсансною епілепсією. Епілепсія, червень 2001 р.; 42(6): 760-3).

108. Zuberi et al., ILAE classification and definition of epilepsy syndromes with onset in neonates and infants: Position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. Epilepsia, 2022;63:1349–1397, DOI: 10.1111/epi.17239 (Класифікація ILAE та визначення епілептичних синдромів з початком у новонароджених та немовлят: позиційна заява Робочої групи ILAE з нозології та визначень. Епілепсія, 2022; 63: 1349–1397, DOI: 10.1111/epi.17239).

Ключові слова: епілепсія, напади, протиепілептичні засоби