



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Styrypentol

w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych:
złośliwa ogniskowa migrująca padaczka niemowląt

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego
finansowania leków zawierających daną substancję
czynną we wskazaniach innych niż wymienione
w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Opracowanie nr: OT.422.1.4.2023
(Aneks do raportu nr: OT.4321.59.2019
OT.434.10.2017)

Data ukończenia: 18 stycznia 2023 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Spis treści

1. Przedmiot i historia zlecenia	4
2. Rekomendacje kliniczne	6
3. Wskazanie dowodów naukowych	7
3.1. Złośliwa ogniskowa migrująca padaczka niemowląt.....	7
3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych.....	7
3.1.2. Opis badań włączonych do analizy.....	7
3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu.....	7
3.2. Podsumowanie.....	8
4. Źródła.....	9
5. Załączniki.....	10
5.1. Wykaz leków zawierających styrypentol finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania	10
5.2. Strategia wyszukiwania publikacji	10

1. Przedmiot i historia zlecenia

W związku z art. 40 ust. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2555 z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr OT.4321.59.2019 z dnia 19 lutego 2020 r. (będącego aktualizacją opracowania nr OT.434.10.2017). Na podstawie ww. opracowania wydano pozytywną Opinię Rady Przejrzystości nr 43/2020 z dnia 24 lutego 2020 r., w sprawie zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych substancji czynnej styrypentol we wskazaniach innych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. złośliwa ogniskowa migrująca padaczka niemowląt.

Styrypentol był dwukrotnie przedmiotem oceny Agencji w powyższym wskazaniu również w 2017 r. otrzymując pozytywną opinię Rady dla leku w postaci proszku do sporządzania zawiesiny doustnej. Odnośnie styrypentolu w postaci kapsułek twardej opinia Rady była negatywna, z uwagi na postać farmaceutyczną niewłaściwą w danej grupie wiekowej.

Szczegółowy wykaz leków zawierających ocenianą substancję finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania znajduje się w załączniku 5.1 do niniejszego aneksu.

Tabela 1. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii.

Nr i data wydania	Opinie RP
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 43/2020 z dnia 24 lutego 2020 roku*</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadną kontynuację refundacji leków zawierających substancję czynną styrypentol we wskazaniu pozarejestacyjnym: złośliwa ogniskowa migrująca padaczka niemowląt.</p> <p>Uzasadnienie:</p> <p>Dotychczas oceniana technologia była przedmiotem prac Rady Przejrzystości jednokrotnie w ocenianym wskazaniu. W opinii Rady Przejrzystości nr 82/2017 z dnia 27 marca 2017 roku uznano za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną styrypentol w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj.: złośliwa ogniskowa migrująca padaczka niemowląt wyłącznie w postaci proszku do sporządzania zawiesiny doustnej. W wyniku powtórnego wyszukiwania nie odnaleziono nowych wytycznych klinicznych i rekomendacji ani nowych dowodów naukowych do postępowania w złośliwej ogniskowej migrującej padaczce u niemowląt w stosunku do przeglądu dokonanego na potrzeby poprzedniej opinii. Odnaleziono nową pracę pogładową (Nickles 2017), w której część wyników było wykorzystane przy opracowaniu poprzedniej opinii Rady Przejrzystości oraz dwa nowe opisy trzech przypadków niemowląt, w których wskazano na skuteczność we wskazaniu złośliwa ogniskowa migrująca padaczka niemowląt styrypentolu w ograniczeniu liczby napadów padaczkowych - 2 przypadki (Djuric 2011) lub ich wyeliminowaniu (Merdariu 2013).</p>
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 82/2017 z dnia 27 marca 2017 roku</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną styrypentol w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj.: złośliwa ogniskowa migrująca padaczka niemowląt - proszek do sporządzania zawiesiny doustnej.</p> <p>Jednocześnie Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną styrypentol w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj.: złośliwa ogniskowa migrująca padaczka niemowląt – kapsułki twarde - z uwagi na postać farmaceutyczną niewłaściwą w tej grupie wiekowej.</p> <p>Uzasadnienie:</p> <p>Złośliwa ogniskowa migrująca padaczka niemowląt - malignant migrating partial epilepsy of infancy (MMPSI) - została wyodrębniona jako jednostka nozologiczna w roku 1995. Należy do grupy wczesnoniemowlęcych encefalopatii padaczkowych (EIEE lub EOEE) o wysoce heterogennych uwarunkowaniach. MMPSI jest chorobą ultraradką. Na całym świecie opisano dotychczas nie więcej niż 100 jej przypadków. Postępowanie różnicujące w odniesieniu do EIEE jest trudne. Opiera się głównie na analizie przebiegu klinicznego oraz wyników badań EEG, w mniejszym stopniu opisów MRI. Na podstawie danych z literatury można uznać, że jedynie około połowa przypadków MMPSI może zależeć od mutacji w genie KCNT1, współodpowiadającym za funkcję kanału potasowego. Analiza genu KCNT1 nie jest zatem rozstrzygająca o rozpoznaniu MMPSI, tym bardziej, że jego mutacje są obserwowane również w przypadkach innych EIEE. W żadnym z przypadków MMPSI nie stwierdzano mutacji genów SCN1A i SCN9A, opisywanych u części chorych z zespołem Draveta, innej jednostki chorobowej zakwalifikowanej do EIEE, w stosunku do której Rada Przejrzystości podjęła pozytywną decyzję dotyczącą możliwości stosowania styrypentolu w przyjętych schematach terapeutycznych. Należy również zauważyć, że wszystkie dotychczas opisywane mutacje genu KCNT1 mają charakter mutacji "de novo" i ograniczona jest w związku z powyższym możliwość wykorzystania wyników badań w poradnictwie rodzinnym. Część mutacji wykryto dzięki sekwencjonowaniu eksomowemu, którego koszt współcześnie wciąż wielokrotnie przekracza szacunkowy koszt rocznego stosowania styrypentolu, a celowane w tym kierunku badanie można wykonać tylko w wybranych, renomowanych ośrodkach naukowych, w oparciu o panele genów</p>

	<p>zaplanowane z myślą o diagnostyce EIEE z wykorzystaniem metod sekwencjonowania następnej generacji (NGS).</p> <p>Z danych literaturowych wynika, że również w przypadkach MMPSI w schematach terapeutycznych wykorzystuje się styrypentol. Decyzja o jego zastosowaniu w indywidualnych przypadkach należeć powinna do doświadczonych pediatrów i/lub neurologów dziecięcych opiekujących się konkretnymi chorymi, z uwzględnieniem ich potencjalnych korzyści zdrowotnych. Dane dotyczące takich korzyści, a także potencjalnych działań niepożądanych, należy traktować z ostrożnością i z krytycyzmem wobec prawdopodobnej niejednorodności analizowanych grup chorych, w związku ze znacznymi trudnościami w postępowaniu różnicującym w przypadkach EIEE i dużymi różnicami w ekspresji cech chorobowych u poszczególnych pacjentów, nawet z tym samym typem padaczki. W części badań wątpliwości budzą także same kryteria oceny działań niepożądanych stosowanych leków w zaburzeniach określanych potocznie mianem padaczek "katastroficznych", z częstą lekoopornością, niezależnie od przyjętych schematów leczenia. Prowadzi to niejednokrotnie do wyciągania wniosków wątpliwych z logicznego punktu widzenia oraz z punktu widzenia przyjętej praktyki lekarskiej. W świetle powyższego Rada nie znajduje argumentów przeciwko stosowaniu styrypentolu w wybranych przypadkach MMPSI, zgodnie z decyzją i kompetencjami lekarzy prowadzących konkretnych chorych oraz dostępności tego preparatu na receptę z odpłatnością ryczałtową. Konsekwencje finansowe refundacji ocenianej technologii dla płatnika publicznego nie będą znaczące wobec umiarkowanego rocznego kosztu leczenia i bardzo małej grupy chorych z MMPSI, nie przekraczającej zapewne kilkorga dzieci.</p>
--	---

*Źródło: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2020/ORP/U_8_64_200224_o_43_styrypentol_off_label_cykl_zacz.pdf
[dostęp:17.01.2023 r.]

Niniejszy raport stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednich opracowaniach w zakresie:

- istnienia nowych wytycznych praktyki klinicznej;
- istnienia nowych dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej.

2. Rekomendacje kliniczne

W dniu 11-12.01.2023 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w poprzednim opracowaniu AOTMiT OT.4321.59.2019 z 2020 roku dotyczącym oceny zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych styrypentolu w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej opublikowanych od 2020 roku przeszukano następujące źródła:

- Bazę informacji naukowej PubMed (zastosowano słowa kluczowe dotyczące rodzaju publikacji i omawianej substancji czynnej);
- Trip – <https://www.tripdatabase.com/> (zastosowano słowa kluczowe: epilepsy of infancy with migrating focal seizure, EIMFS, migrating partial seizures of infancy, MPSI, stiripentol);
- Strony polskich i zagranicznych towarzystw naukowych i organizacji obejmujących swoją działalnością wnioskowane wskazanie:
 - National Institute for Health and Care Excellence (<https://www.nice.org.uk/>);
 - Polskie Towarzystwo Neurologiczne (<https://ptneuro.pl/>);
 - Epilepsy Foundation (www.epilepsy.com).

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych:

- migrating partial seizures of infancy, epilepsy of infancy with migrating focal seizures, EIMFS, MPSI, stiripentol;
- european/international/world;
- guideline/management/consensus/recommendation/wytyczne/zalecenia/rekomendacje.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono nowych wytycznych odnoszących się do postępowania w złośliwej ogniskowej migrującej padaczce u niemowląt (ang. Epilepsy of Infancy with Migrating Focal Seizures, EIMFS). Odnaleziono wytyczne w większości przypadków dotyczyły zastosowania styrypentolu w leczeniu innych rodzajów padaczek występujących u dzieci (w tym m.in. Zespół Dravet, lekoopornej padaczki ogniskowej, Zespół Doose'a, Zespół Lennox-Gastaut, i in.) i nie odnosiły się do ocenianego wskazania. W toku wyszukiwania uzyskano dodatkowe informacje umieszczone na stronie Epilepsy Foundation¹ dotyczące postępowania terapeutycznego w leczeniu EIMFS (Epilepsy Foundation 2020), gdzie wskazano, że w przypadkach bez wyraźnej etiologii, która mogłaby ukierunkować leczenie, próbuje się stosować wiele leków, często w skojarzeniach, ale napady zwykle pozostają farmakooporne. Istnieją doniesienia, że **styrypentol** i bromki pomagają niektórym dzieciom. Inne leki, które były stosowane w leczeniu tego zespołu padaczkowego to hormon adrenokortykotropowy i prednizon. Dieta ketogeniczna oraz stymulacja nerwu błędnego również stanowią opcje terapeutyczne.

W ramach poprzedniego wyszukiwania Agencji z 2020 r. również nie odnaleziono wytycznych klinicznych odnoszących się do analizowanego wskazania. Z kolei w raporcie z 2017 r. przedstawiono książkowe wydanie wytycznych klinicznych leczenia padaczek Panayiotopoulos 2009, gdzie wskazano, że bromek potasu, **styrypentol** w skojarzeniu z klonazepamem oraz lewetyracetam wywoływały tymczasowy korzystny efekt w indywidualnych przypadkach EIMFS. W raporcie OT.434.10.2017 informacje uzupełniono dodatkowo o opinię eksperta klinicznego oraz informacje przedstawione na stronie Epilepsy Foundation, gdzie wskazano styrypentol jako możliwą opcję leczenia ogniskowej padaczki niemowlęcej z migrującymi ogniskami.

¹ Krajowa organizacja non-profit działająca na terenie USA.

3. Wskazanie dowodów naukowych

3.1. Złośliwa ogniskowa migrująca padaczka niemowląt

3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Analitycy Agencji przeprowadzili aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2020 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających styrypentol w leczeniu złośliwej ogniskowej migrującej padaczki niemowląt. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 13.01.2023 r. w bazach medycznych MEDLINE (via Pubmed), EMBASE oraz Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 07.02.2020 r., tj. do aneksu włączano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu OT.4321.59.2019.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

Populacja: pacjenci cierpiący na złośliwą ogniskową padaczkę niemowląt.

Interwencja: styrypentol.

Komparator: bez ograniczeń.

Punkty końcowe: dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania styrypentolu w analizowanej populacji pacjentów.

Typ badań: bez ograniczeń.

Inne: publikacje w języku angielskim i polskim, dostępne w postaci pełnego tekstu.

Przeprowadzoną strategię wyszukiwania przedstawiono w załączniku nr 5.2 do niniejszego opracowania.

3.1.2. Opis badań włączonych do analizy

Do niniejszego opracowania włączono opis przypadku Bushlin 2020. Odnaleziono również przegląd niesystematyczny Jara 2021, nawiązano w nim jednak wyłącznie do publikacji przedstawionych w poprzednim opracowaniu Agencji tj. Djuric 2011 oraz Merdarius 2013. W ramach niniejszego opracowania przedstawiono skrótowo wyniki przeglądu w ramach uzupełnienia informacji.

3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

Bushlin 2020

U 6-tygodniowego, wcześniej zdrowego chłopca, urodzonego o czasie, wystąpiły epizody drgawek prawej strony twarzy trwające 30 sekund, powtarzające się wielokrotnie w ciągu dnia. Badanie neurologiczne było prawidłowe. Historia ciąży i porodu matki wskazywała na brak powikłań. W wywiadzie rodzinnym nie stwierdzono napadów. Początkowe monitorowanie elektroencefalogramem (EEG) wykazało skoki i napady wielogniskowe, niektóre z nich były klinicznie związane z drganiem twarzy.

W omawianym przypadku duża częstość napadów (17-120 na dobę) utrzymywała się mimo stosowania fenobarbitalu, lewetyracetamu, fenytoiny, lakozamidu i topiramatu w dawkach zgodnych z zakresem terapeutycznym. Chinidynę dodano w 9,5 tygodniu życia i początkowo miareczkowano ją do 35 mg/kg/dobę w ciągu 2 dni. Dzień po osiągnięciu dawki 35 mg/kg/dobę (i poziomu chinidyny w surowicy 0,5 µg/mL), częstotliwość napadów zmniejszyła się ze 106 na dobę do 1 na dobę. Jednak kilka dni później częstość napadów wzrosła do 91 na dobę, więc zwiększono dawkę chinidyny do 50 mg/kg/dobę, po czym częstość napadów zmniejszyła się do 13 na dobę (przy poziomie chinidyny 1,2 µg/mL). Jednak ta dawka wiązała się z wydłużeniem odstępu QT do 511 ms, więc dawkowanie chinidyny zmniejszono do 30 mg/kg/dobę i częstość napadów ponownie wzrosła do 80-130 na dobę. Dodano wigabatrynę i **styrypentol**, uzyskując jedynie niewielkie korzyści. W wieku 10 miesięcy pacjent nadal ma częste codzienne napady w ciągu dnia i nadal jest znacznie opóźniony w rozwoju, ze słabą kontrolą głowy, przerywanym śledzeniem wzrokiem i rozwijającą się spastycznością.

Jara 2021

Wnioski autorów przeglądu niesystematycznego: większość przypadków EIFMS jest oporna na leki przeciwpadaczkowe. Leki, które mogą osiągnąć kontrolę lub zmniejszenie napadów, samodzielnie lub w połączeniu, obejmują chinidynę i kannabidiol (w mutacjach *KNCT1*), lewetyracetam, hormon adrenokortykotropowy (ACTH), **styrypentol**, klonazepam, rufinamid i bromek potasu. Należy jednak wziąć pod uwagę toksyczność bromków (bromizm), czyniąc bromek terapią ostatniej szansy, którą należy starannie ocenić.

3.2. Podsumowanie

W ramach przeprowadzonego przeglądu dla wskazania złośliwa ogniskowa migrująca padaczka niemowląt (EIMFS) odnaleziono jeden opis przypadku Bushlin 2020 oraz przegląd niesystematyczny Jara 2021.

W odnalezionym opisie przypadku Bushlin 2020, zidentyfikowano niewielkie korzyści ze stosowania styrypentolu w połączeniu z wigabatryną u niemowlęcia z EIMFS. Należy jednak zaznaczyć, że w omawianym przypadku duża częstość napadów (17-120 na dobę) utrzymywała się mimo stosowania fenobarbitalu, lewetyracetamu, fenytoiny, lakozamidu i topiramatu w dawkach zgodnych z zakresem terapeutycznym.

W pracy przeglądowej Jara 2021 wskazano, że większość przypadków EIFMS jest oporna na leki przeciwpadaczkowe. Wśród leków, które mogą osiągnąć zmniejszenie napadów wymieniono styrypentol, jednak w przeglądzie nawiązano wyłącznie do publikacji Djuric 2011 oraz Merdariu 2013 przedstawionych w poprzednim opracowaniu Agencji OT.4321.59.2019.

Dowody odnalezione w poprzednim raporcie (OT.4321.59.2019) tj. opisy przypadków wskazywały na skuteczność styrypentolu w EIFMS w zakresie kontroli napadów – ich ograniczeniu lub wyeliminowaniu. Z kolei, w raporcie OT.434.10.2017 nie odnaleziono dowodów dot. skuteczności styrypentolu w leczeniu EIFMS. W celu uzupełnienia informacji w raporcie z 2017 r. podjęto decyzję o przytoczeniu wyników przeglądu systematycznego Brigo 2015, którego celem była ocena skuteczności i tolerancji styrypentolu jako dodatkowej terapii dla pacjentów z ogniskową oporną padaczką oraz wyników badania prospektywnego Perez 1999, w którym oceniano bezpieczeństwo styrypentolu u pacjentów z nawracającą padaczką. Zgodnie z publikacją Brigo 2015 w grupie pacjentów z ogniskową oporną padaczką stosujących styrypentol nie wykazano istotnej statystycznie redukcji częstotliwości napadów padaczki ($\geq 50\%$ redukcji ilości napadów) oraz zwiększonego odsetka pacjentów wolnych od napadów. W grupie pacjentów stosujących styrypentol działania niepożądane ogółem występowały częściej niż w grupie stosującej placebo. Należy przy tym zaznaczyć, że do ww. przeglądu włączono wyłącznie jedno badanie RCT. Wnioskowanie jest również ograniczone z uwagi na fakt, iż badane było inne wskazanie niż oceniane w niniejszym raporcie.

Brak wysokiej jakości dowodów wynika z faktu, iż EIMFS jest chorobą ultraradką, wskaźnik zapadalności określono na 0,11/100 000 dzieci (Jara 2021). Dostychnias w literaturze opisano ponad 100 przypadków.²

² https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=13801 [dostęp: 17.01.2023 r.]

4. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Bushlin 2020 Bushlin, I., Smith, L., Peters, J. M., & El Achkar, C. M. (2020). Clinical Reasoning: A 6-week-old infant with migrating focal seizures. *Neurology*, *94*(4), 178-183. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31932516/> [dostęp:10.01.2023 r.]
- Jara 2021 de la Jara, J., Vásquez-Hernández, C., Ramírez-Rojo, E., & Moya-Vilches, J. (2021). Uncommon epileptic syndromes in children: a review. *Seizure*, *90*, 17-27. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1059131121001576> [dostęp:10.01.2023 r.]

Pozostałe publikacje

- Raport OT.434.10.2017 Diacomit (styrypentol) we wskazaniu: „złośliwa ogniskowa migrująca padaczka niemowląt”. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/041/RPT/041_RPT_OT.434.10.2017_DI_ACOMIT_off_label_MMPSI_2017.03.24.pdf [dostęp:10.01.2023 r.]
- Raport OT.4321.59.2019 Styrypentol w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych: złośliwa ogniskowa padaczka niemowląt. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2020/RPT/OT.4321.59.2019_padaczka_MMPSI_opracowanie_2020.02.19_BIP.pdf [dostęp:10.01.2023 r.]
- ChPL Diacomit Charakterystyka Produktu Leczniczego Diacomit (data ostatniej aktualizacji 20.09.2018).
- Epilepsy Foundation 2020 Epilepsy of Infancy with Migrating Focal Seizures. Angel Hernandez MD, Elaine Wirrell MD July 19, 2020 <https://www.epilepsy.com/what-is-epilepsy/syndromes/epilepsy-infancy-migrating-focal-seizures#What-is-the-syndrome-epilepsy-of-infancy-with-migrating-focal-seizures> [dostęp:17.01.2023 r.]

5. Załączniki

5.1. Wykaz leków zawierających styrypentol finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania

Tabela 2. Produkty lecznicze refundowane w ocenianym wskazaniu zgodnie z obwieszczeniem MZ z dnia 21 grudnia 2022 r.

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDS [zł]
244.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - styrypentol								
Diacomit, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 250 mg	60 sasz.	05909990017294	675,00	708,75	738,97	731,86	ryczałt	10,31
Diacomit, kaps. twarde, 250 mg	60 szt.	05909990017232	675,00	708,75	738,97	731,86	ryczałt	10,31
Diacomit, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 500 mg	60 sasz.	05909990017331	1350,00	1417,50	1463,72	1463,72	ryczałt	3,20
Diacomit, kaps. twarde, 500 mg	60 szt.	05909990017263	1350,00	1417,50	1463,72	1463,72	ryczałt	3,20

Skróty: UCZ – urzędowa cena zbytu, CHB – cena hurtowa brutto, CD – cena detaliczna, WLF – Wysokość limitu finansowania, PO – poziom odpłatności, WDS – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

5.2. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 3. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 13.01.2023 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	"malignant migrating partial epilepsy of infancy"[Title/Abstract]	4
#2	"malignant migrating partial seizures of infancy"[Title/Abstract]	19
#3	"migrating partial epilepsy of infancy"[Title/Abstract]	1
#4	"migrating partial seizures of infancy"[Title/Abstract]	29
#5	"Epilepsy of infancy with migrating focal seizure"[Title/Abstract]	1
#6	"malignant migrating partial epilepsy of infancy"[Title/Abstract] OR "malignant migrating partial seizures of infancy"[Title/Abstract] OR "migrating partial epilepsy of infancy"[Title/Abstract] OR "migrating partial seizures of infancy"[Title/Abstract] OR "Epilepsy of infancy with migrating focal seizure"[Title/Abstract]	33
#7	"MMPEI"[Title/Abstract] OR "MMPSI"[Title/Abstract] OR "MPEI"[Title/Abstract] OR "MPSI"[Title/Abstract] OR "EIMFS"[Title/Abstract]	316
#8	migrating*[Title/Abstract]	25 080
#9	"focal*" [Title/Abstract] OR "partial*" [Title/Abstract]	943 577
#10	"migrating*" [Title/Abstract] AND ("focal*" [Title/Abstract] OR "partial*" [Title/Abstract])	1 898
#11	"epilepsy*" [Title/Abstract] OR "seizures*" [Title/Abstract]	187 150
#12	"Epilepsy"[MeSH Terms]	123 935
#13	"Seizures"[Mesh]	72 065
#14	"Epilepsy"[MeSH Terms] OR "Seizures"[MeSH Terms]	178 001
#15	"epilepsy*" [Title/Abstract] OR "seizures*" [Title/Abstract] OR "Epilepsy"[MeSH Terms] OR "Seizures"[MeSH Terms]	241 892
#16	infant* [Title/Abstract] OR infancy [Title/Abstract] OR child* [Title/Abstract]	1 977 034
#17	"migrating*" [Title/Abstract] AND ("focal*" [Title/Abstract] OR "partial*" [Title/Abstract]) AND ("epilepsy*" [Title/Abstract] OR "seizures*" [Title/Abstract] OR ("Epilepsy"[MeSH Terms] OR	216

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
	"Seizures"[MeSH Terms]) AND ("infant"[Title/Abstract] OR "infancy"[Title/Abstract] OR "child"[Title/Abstract])	
#18	("migrating"[Title/Abstract] AND ("focal"[Title/Abstract] OR "partial"[Title/Abstract]) AND ("epilepsy"[Title/Abstract] OR "seizures"[Title/Abstract] OR ("Epilepsy"[MeSH Terms] OR "Seizures"[MeSH Terms])) AND ("infant"[Title/Abstract] OR "infancy"[Title/Abstract] OR "child"[Title/Abstract])) OR ("malignant migrating partial epilepsy of infancy"[Title/Abstract] OR "malignant migrating partial seizures of infancy"[Title/Abstract] OR "migrating partial epilepsy of infancy"[Title/Abstract] OR "migrating partial seizures of infancy"[Title/Abstract] OR "Epilepsy of infancy with migrating focal seizure"[Title/Abstract]) OR ("MMPEI"[Title/Abstract] OR "MMPSI"[Title/Abstract] OR "MPEI"[Title/Abstract] OR "MPSI"[Title/Abstract] OR "EIMFS"[Title/Abstract])	443
#19	"stiripentol"[Title/Abstract] OR "D-306"[Title/Abstract] OR "diacomit"[Title/Abstract]	355
#20	"stiripentol"[Supplementary Concept]	178
#21	"stiripentol"[Supplementary Concept] OR "stiripentol"[Title/Abstract] OR "D-306"[Title/Abstract] OR "diacomit"[Title/Abstract]	364
#22	Search: (((("migrating"[Title/Abstract] AND ("focal"[Title/Abstract] OR "partial"[Title/Abstract]) AND ("epilepsy"[Title/Abstract] OR "seizures"[Title/Abstract] OR ("Epilepsy"[MeSH Terms] OR "Seizures"[MeSH Terms])) AND ("infant"[Title/Abstract] OR "infancy"[Title/Abstract] OR "child"[Title/Abstract])) OR (((("malignant migrating partial epilepsy of infancy"[Title/Abstract] OR "malignant migrating partial seizures of infancy"[Title/Abstract])) OR ("migrating partial epilepsy of infancy"[Title/Abstract] OR "migrating partial seizures of infancy"[Title/Abstract])) OR ("Epilepsy of infancy with migrating focal seizure"[Title/Abstract])) OR (MMPEI[Title/Abstract] OR MMPSI[Title/Abstract] OR MPEI[Title/Abstract] OR MPSI[Title/Abstract] OR EIMFS [Title/Abstract])) AND (("stiripentol"[Title/Abstract] OR "D-306"[Title/Abstract] OR "diacomit"[Title/Abstract] OR ("stiripentol"[Supplementary Concept])) Sort by: Most Recent ("migrating"[Title/Abstract] AND ("focal"[Title/Abstract] OR "partial"[Title/Abstract]) AND ("epilepsy"[Title/Abstract] OR "seizures"[Title/Abstract] OR ("Epilepsy"[MeSH Terms] OR "Seizures"[MeSH Terms])) AND ("infant"[Title/Abstract] OR "infancy"[Title/Abstract] OR "child"[Title/Abstract])) OR ("malignant migrating partial epilepsy of infancy"[Title/Abstract] OR "malignant migrating partial seizures of infancy"[Title/Abstract] OR "migrating partial epilepsy of infancy"[Title/Abstract] OR "migrating partial seizures of infancy"[Title/Abstract] OR "Epilepsy of infancy with migrating focal seizure"[Title/Abstract]) OR ("MMPEI"[Title/Abstract] OR "MMPSI"[Title/Abstract] OR "MPEI"[Title/Abstract] OR "MPSI"[Title/Abstract] OR "EIMFS"[Title/Abstract])) AND ("stiripentol"[Title/Abstract] OR "D-306"[Title/Abstract] OR "diacomit"[Title/Abstract] OR "stiripentol"[Supplementary Concept])	6
#23	((("migrating"[Title/Abstract] AND ("focal"[Title/Abstract] OR "partial"[Title/Abstract]) AND ("epilepsy"[Title/Abstract] OR "seizures"[Title/Abstract] OR ("Epilepsy"[MeSH Terms] OR "Seizures"[MeSH Terms])) AND ("infant"[Title/Abstract] OR "infancy"[Title/Abstract] OR "child"[Title/Abstract])) OR ("malignant migrating partial epilepsy of infancy"[Title/Abstract] OR "malignant migrating partial seizures of infancy"[Title/Abstract] OR "migrating partial epilepsy of infancy"[Title/Abstract] OR "migrating partial seizures of infancy"[Title/Abstract] OR "Epilepsy of infancy with migrating focal seizure"[Title/Abstract]) OR ("MMPEI"[Title/Abstract] OR "MMPSI"[Title/Abstract] OR "MPEI"[Title/Abstract] OR "MPSI"[Title/Abstract] OR "EIMFS"[Title/Abstract])) AND ("stiripentol"[Title/Abstract] OR "D-306"[Title/Abstract] OR "diacomit"[Title/Abstract] OR "stiripentol"[Supplementary Concept]) AND 2020/01/01:2023/01/13[Date - Publication]	0

Tabela 4. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 13.01.2023 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Malignant migrating partial epilepsy of infancy.ab,kw,ti.	8
#2	Malignant migrating partial seizures of infancy.ab,kw,ti.	86
#3	Migrating partial epilepsy of infancy.ab,kw,ti.	12
#4	Migrating partial seizures of infancy.ab,kw,ti.	142
#5	Epilepsy of infancy with migrating focal seizure.ab,kw,ti.	4
#6	(MMPEI or MMPSI or MPEI or MPSI or EIMFS).ab,kw,ti.	429
#7	"migrating".ab,kw,ti.	29352
#8	(focal* or partial*).ab,kw,ti.	1 199 860
#9	(epilepsy* or seizures*).ab,kw,ti.	267 805
#10	exp epilepsy/	267 746

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#11	exp seizure/	171 582
#12	(epilepsy* or seizures* or (epilepsy or seizure)).af.	434 101
#13	9 or 10 or 11 or 12	452 741
#14	7 and 8 and 13	386
#15	(infant* or infancy or child*).ab,kw,ti.	2 392 891
#16	14 and 15	354
#17	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 16	634
#18	exp stiripentol/	1 167
#19	(stiripentol* or D-306 or diacomit).ab,kw,ti.	577
#20	18 or 19	1 229
#21	17 and 20	22
#22	limit 21 to yr="2020 -Current"	2

Tabela 5. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 13.01.2023 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(Malignant migrating partial epilepsy of infancy):ti,ab,kw	0
#2	(Malignant migrating partial seizures of infancy):ti,ab,kw	0
#3	(Migrating partial seizures of infancy):ti,ab,kw	0
#4	(Migrating partial epilepsy of infancy):ti,ab,kw	0
#5	(Epilepsy of infancy with migrating focal seizure):ti,ab,kw	2
#6	(MMPEI or MMPSI or MPEI or MPSI or EIMFS):ti,ab,kw	9
#7	(migrating*):ti,ab,kw	302
#8	(focal* or partial*):ti,ab,kw	51 076
#9	(epilepsy* or seizures*):ti,ab,kw	11 276
#10	MeSH descriptor: [Epilepsy] explode all trees	2 635
#11	MeSH descriptor: [Seizures] explode all trees	1 267
#12	#9 or #10 or #11	11 418
#13	(infant* or infancy or child*):ti,ab,kw	217 069
#14	#7 and #8 and #12 and #13	2
#15	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #14	10
#16	(stiripentol* or D-306 or diacomit):ti,ab,kw	74
#17	#15 and #16	0