



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Kinidinesulfaat (chinidinum)
Quinidine Sulfate (chinidinum)
we wskazaniu:
padaczka lekooporna w przebiegu mutacji KCNT1
Opracowanie na potrzeby oceny zasadności
wydawania zgody na refundację

Nr: OT.4311.32.2018

Data ukończenia: 19 listopada 2018 r.

Wykaz skrótów

AAN/AES	American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society
ACTH	hormon adrenokortykotropowy
ADNFLE	Autosomalnie dominująca padaczka płata czołowego
AOTM/AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ATC	Klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
CCSO	Critical Care Services Ontario
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CI	Przedział ufności (ang. confidence interval)
DDD	Zdefiniowana dawka dobową (ang. defined daily dose)
EEG	Elektroencefalografia
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
EP	Encefalopatie padaczkowe
FDA	Amerykańska Agencja do Spraw Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
GSSN	Niemieckojęzyczne Towarzystwo Neuropediatryczne (ang. German-Speaking Society for Neuropediatrics)
HAS	Haute Autorité de Santé
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
ICD	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób (ang. International Classification of Diseases)
ILAE	Międzynarodowa Liga Przeciwpadaczkowa (ang. International League Against Epilepsy)
IS	Istotność statystyczna
MD	Różnica średnich (ang. mean difference)
MPSI	Złośliwa ogniskowa migrująca padaczka niemowląt (ang. migrating partial seizures of infancy)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n	Liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy
N	Liczba pacjentów w grupie
NFLE	Nocna padaczka czołowa
NFZ	Narodowy fundusz zdrowia
OR	Iloraz szans (ang. odds ratio)
OUN	Ośrodkowy układ nerwowy
pp	Pacjent pediatryczny
PTAC	Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (ang. randomized controlled trial)
RP	Rada przejrzystości
SD	Odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UMC	Uppsala Monitoring Centre
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych

Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510 z późn. zm.)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
ZW	Zespół Westa

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 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

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. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

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.

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 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) 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: osoba fizyczna.

Spis treści

Wykaz skrótów	2
Spis treści	5
1. Podstawowe informacje o zleceniu	6
2. Przedmiot i historia zlecenia	7
2.1. Korespondencja w sprawie	7
3. Problem zdrowotny	8
3.1. Problem zdrowotny.....	8
3.1.1. Padaczka lekooporna w przebiegu mutacji KCNT1	8
3.2. Liczebność populacji	11
4. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne	13
4th1st Technologia oceniana – Quinidine Sulfate (chinidinum), Kinidinesulfaat (chinidinum)	13
4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą	14
5. Opinie ekspertów klinicznych	15
6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dot. ocenianych technologii medycznych	17
6.1. Opinie ekspertów klinicznych	22
6.1.1. Opinie organizacji reprezentujących pacjentów	23
6.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....	23
6.3. Alternatywne technologie medyczne.....	24
7. Wskazanie dowodów naukowych	26
7.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	26
7.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	27
7.3. Wyniki dodatkowej analizy bezpieczeństwa	35
7.4. Ograniczenia badań i analizy	37
8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych 39	
8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	39
8.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	39
9. Kluczowe informacje i wnioski	41
10. Źródła.....	44
11. Załączniki.....	46
11.1. Strategie wyszukiwania publikacji	46
11.2. Diagram metodologii dotyczącej włączania do przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych dotyczących stosowania Kinidinesulfaata, Quinidine Sulfate w analizowanych wskazaniach	49

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zleceń do AOTMiT (RR-MM-DD)

25.07.2018

i znak pisma zlecającego

PLD.46434.3118.2018.3.BK

Pełna nazwa świadczeń opieki zdrowotnej (z pism zlecających):

Produkty lecznicze:

- Kinidinesulfaat (*chinidinum*), tabletki á 200 mg,
- Quinidine Sulfate (*chinidinum*), tabletki á 200 mg

Typ zlecenia: art. 31e ust. 1 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510 z późn. zm) w związku z art. 39 ust. 3 (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.)

zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Analizowane technologie medyczne:

- Kinidinesulfaat (chinidinum), tabletki á 200 mg,
- Quinidine Sulfate (chinidinum), tabletki á 200 mg

Do finansowania we wskazaniu:

- padaczka lekooporna w przebiegu mutacji KCNT1.

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 18.07.2018 r., znak PLD.46434.3118.2018.3.SK (data wpływu do AOTMiT: 25.07.2018 r.), Minister Zdrowia na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510 z późn. zm.) oraz w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację produktów leczniczych:

- Kinidinesulfaat (chinidinum), tabletki á 200 mg,
- Quinidine Sulfate (chinidinum), tabletki á 200 mg

we wskazaniu:

- padaczka lekooporna w przebiegu mutacji KCNT1.

Produkty lecznicze Kinidinesulfaat i Quinidine Sulfate w postaci tabletek nie posiadają ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej Polskiej. Produkty sprowadzane są zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2017 poz. 2211).

3. Problem zdrowotny

3.1. Problem zdrowotny

3.1.1. Padaczka lekooporna w przebiegu mutacji KCNT1

Definicja

Padaczka (ICD-10: G40) to choroba mózgu, w której w sposób samoistny i nawracający dochodzi do napadów padaczkowych (co najmniej dwa napady). Napady padaczkowe to występujące w sposób przemijający dolegliwości i/lub objawy, które są efektem nieprawidłowej, nadmiernej lub synchronicznej czynności bioelektrycznej w mózgu. Napady padaczkowe mogą mieć charakter ruchowy, czuciowy, wegetatywny i psychiczny (Szczeklik 2014).

Padaczka lekooporna jest rozpoznawana, gdy dwie kolejne próby interwencji lekowych w monoterapii lub terapii dodanej (dobrze tolerowanych, właściwie dobranych i odpowiednio użytych) nie doprowadzą do osiągnięcia utrwalonej i pełnej kontroli napadów. Zaproponowano dwa kryteria oceny dla minimalnego czasu remisji: czas 12 miesięcy lub 3-krotność odstępu międzynapadowego w okresie sprzed rozpoczęcia leczenia (co odpowiada 95% CI). W konkretnym przypadku, stosując obydwa kryteria, wybiera się dłuższy okres. Zjawisko lekooporności u indywidualnego chorego to proces dynamiczny, który może zmieniać się w czasie, w zależności od naturalnej ewolucji procesu chorobowego (np. zmian strukturalnych mózgu) lub też bliżej nieokreślonych mechanizmów związanych z przemianami farmakodynamicznymi leków przeciwpadaczkowych oraz czynników osobniczych i biologicznych (PTN 2016).

W oparciu o rodzaje napadów, padaczki można podzielić na uogólnione, ogniskowe oraz encefalopatie padaczkowe. Postępujące encefalopatie mogą prowadzić do stopniowej utraty funkcji ruchowych i poznawczych, współistniejących z pogłębiającymi się zaburzeniami neurologicznymi.

Encefalopatie padaczkowe (EP) są szczególnymi i rzadkimi zespołami dotyczącymi dzieci i niemowląt, występującymi w określonym wieku i charakteryzującymi się współwystępowaniem triady koniecznej do rozpoznania: określonych objawów klinicznych, zaburzeń w zapisie elektroencefalograficznym (EEG) oraz nieprawidłowym rozwojem psychoruchowym. EP z powodu swojego katastrofalnego wpływu na rozwój dziecka (m.in. postępująca mikrocefalia) muszą być niezwłocznie rozpoznane i właściwie leczone. Według klasyfikacji ILEA (International League Against Epilepsy) w ramach encefalopatii padaczkowych można wyróżnić następujące zespoły: wczesna encefalopatia miokloniczna, zespół Ohtahara, Zespół Westa, zespół Dravet, stan padaczkowy napadów mioklonicznych w encefalopatiach niepostępujących, zespół Lennox-Gastaut, zespół Landau-Kleffnera, padaczka z ciągłymi wyładowaniami zespołów iglica-fala we śnie oraz dodatkowo padaczka z migrującymi napadami ogniskowymi u niemowląt oraz padaczka o ciężkim przebiegu z licznymi niezależnymi ogniskami iglic. (Hoffman-Zacharska 2017).

Epidemiologia

W krajach rozwiniętych roczną zapadalność na padaczkę szacuje się na poziomie 50-70 osób na 100 tys., a wskaźnik rozpowszechnienia wynosi ok. 1%. W Polsce padaczka dotyczy 300-400 tys. osób, w tym lekooporność występuje u ok. 120-130 tys. chorych. W pierwszym roku życia odnotowuje się najwyższą częstość zachorowania na ciężkie, lekooporne zespoły padaczkowe o złym rokowaniu dla pacjentów – encefalopatie padaczkowe (ang. Epileptic Encephalopathies).

Zgodnie z otrzymaną w ramach prac nad raportem OT.4311.15.2017 opinią [REDAKTOWANO] liczba nowych zachorowań na padaczkę lekooporną w ciągu roku w Polsce nie jest znana, natomiast według niemieckich danych roczna zapadalność na padaczkę lekooporną wynosi 60 osób na 100 tys. i najwyższa jest w pierwszym roku życia. Od 50 do 60% napadów padaczkowych ujawnia się u osób <16 r.ż. Drugi szczyt zachorowań występuje u osób w starszym wieku i jest zazwyczaj wynikiem chorób naczyniowych mózgu (ok. 50% przypadków padaczki > 65 r.ż.) oraz innych strukturalnych uszkodzeń mózgu, takich jak: guzy, urazy, udary, procesy zwyrodnieniowe itp. (Szczeklik 2017, Opracowanie OT.4311.15.2017).

Etiologia

Przyczyny padaczki są zróżnicowane, jednak wpływ czynników genetycznych w rozwoju padaczek/zespołów padaczkowych przyjmuje się obecnie na poziomie 40-60%. Badania molekularne poszczególnych typów epilepsji, wskazują, że ich podłoże stanowią mutacje w więcej niż jednym genie, co potwierdza heterogenność

genetyczną zespołów padaczkowych. Częste padaczki/zespoły padaczkowe mają podłoże wieloczynnikowe, a ich fenotyp jest wynikiem interakcji szeregu współdziałających genów oraz ich zmienności. Zespoły padaczkowe rzadkie – monogenowe to choroby, w przypadku których mutacja pojedynczego genu jest niezbędna i wystarczająca dla wystąpienia określonego fenotypu, oraz związana z jego segregacją w rodzinie. (Hoffman-Zacharska 2017).

Na szczególną uwagę zasługuje gen KCNT1, który odpowiada za wytwarzanie protein tworzących kanały potasowe. Kanały potasowe, transportujące pozytywnie naładowane jony potasu zarówno na zewnątrz, jak i do wewnątrz komórki, pełnią istotną rolę w możliwości generowania przez komórkę sygnałów elektrycznych. Kanały powstałe z białka KCNT1 są aktywne w komórkach nerwowych mózgu, gdzie transportują jony potasu na zewnątrz komórki. Ten przepływ jonów związany jest z generowaniem prądów pobudzających neurony i przesyłaniem sygnałów w mózgu. Mutacje genu KCNT1 wpływają na zmiany w białku. Prądy elektryczne generowane przez kanały potasowe powstałe ze zmienionych białek KCNT1 są nieprawidłowo nasilone, co powoduje nieregulowane pobudzanie neuronów mózgu i prowadzi do napadów padaczkowych. Wyniki badań molekularnych wskazują, iż wśród epilepsji uwarunkowanych mutacją genu KCNT1 można wyróżnić m.in. następujące encefalopatie/zaburzenia padaczkowe:

- padaczka z migrującymi napadami ogniskowymi u niemowląt (MPSI);
- zespół Westa/padaczka z napadami zgięciowymi;
- zespół Ohtahara/wczesnoniemowlęca encefalopatia padaczkowa;
- autosomalnie dominująca padaczka płata czołowego/nocna padaczka czołowa.

(Hoffman-Zacharska 2017)

Tabela 1. Charakterystyka lekoopornych zaburzeń padaczkowych w przebiegu mutacji KCNT1

	Encefalopatie padaczkowe			Idiopatyczne padaczki ogniskowe
	MPSI	Zespół Westa	Zespół Ohtahara	ADNFLE/NFLE
Definicja	Złośliwa ogniskowa migrująca padaczka niemowląt, inaczej zwana ogniskową padaczką niemowląt z migrującymi ogniskami (MPSI – migrating partial seizures of infancy) jest ciężką, wyniszczającą padaczką, zaliczaną do grupy lekoopornych encefalopatii padaczkowych (EP). Dotyka w takim samym stopniu przedstawicieli obu płci. (McTague 2013)	Zespół Westa (ZW) należy do grupy niemowlęcych encefalopatii padaczkowych. Charakteryzuje się występowaniem napadów zgięciowych, zaburzeń w rozwoju psychoruchowym i hipsarytmią w zapisie EEG. (Mazurkiewicz-Beldzińska 2010)	Zespół Ohtahara, inaczej zwany wczesnoniemowlęcą encefalopatią padaczkową z zapisem cisza-wyładowanie o genetycznie heterogennym podłożu. Napady pojawiają się między 1. a 3. r.ż., które ewoluują z czasem w kierunku innych postaci choroby, głównie zespołu Westa. (Steinborn 2011, Szczudlik 2011)	Autosomalna dominująca padaczka nocna płata czołowego jest rzadkim zespołem należącym do idiopatycznych padaczek ogniskowych o genetycznym uwarunkowaniu. Choroba dziedziczy się w sposób autosomalny dominujący. (Szczudlik 2011)
Epidemiologia	Złośliwa ogniskowa padaczka z migrującymi ogniskami (MMPSI) zaliczana jest do chorób rzadkich (ORPHA 2931811). W opinii ██████████ wskazano, że opisano dotychczas około 100 przypadków występowania tego zespołu. Według danych epidemiologicznych podanych na stronach www.orpha.net wskaźnik chorobowości MPSI	Zespół Westa występuje z częstością 0,25-0,42/1000 żywych urodzeń. Przy dodatnim wywiadzie rodzinnym ryzyko zachorowania wzrasta o 17%. Częściej chorują chłopcy niż dziewczęta (4:1). (Neurologia 2014)	Według danych epidemiologicznych podanych na stronach www.orpha.net szacunkowa zachorowalność wynosi 1/100 000 urodzeń w Japonii oraz 1/ 50 000 urodzeń w Wielkiej Brytanii. ⁴	Początek zwykle objawia się w dzieciństwie (najczęściej między 7.a 12. rokiem życia), w 90% przypadków w pierwszych dwóch dekadach życia. Przy czym, objawy mogą wystąpić w przedziale wieku od 2. miesiąca życia do 56. r.ż. (Steinborn 2011) Nie ma obecnie danych dotyczących częstości jego występowania.

¹ http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/Lista_chor-b_rzadkich_w_porz-dku_alfabetycznym.pdf

	Encefalopatie padaczkowe			Idiopatyczne padaczki ogniskowe
	MPSI	Zespół Westa	Zespół Ohtahara	ADNFLE/NFLE
	określono na <1 / 1 000 000 urodzeń ² a liczba odnotowanych przypadków wynosi 114. (McTague 2013; Orphanet 2018 ³).			(Mazurkiewicz-Beldzińska 2011) Według danych epidemiologicznych podanych na stronach www.orpha.net dotychczas opublikowano dane o 100 rodzinach dotkniętych tym zespołem (Orphanet 2018).
Obraz kliniczny	W przypadku MPSI, lekooporne napady padaczkowe rozpoczynają się przed 6. miesiącem życia (najczęściej między 1. a 3. miesiącem życia) i mają charakter ogniskowy (głównie ruchowy lub autonomiczny), zmienny i pochodzą z różnych ognisk. Choć na początku napady mogą nie występować często, szybko przekształcają się w częste codzienne i przedłużone napady ze stanami padaczkowymi. Napady mogą stać się prawie ciągłe i występować w klastrach od 5 do 30 napadów ki ka razy dziennie lub przez ki ka kolejnych dni z rzędu. Występowanie stanu padaczkowego w przypadku tego zespołu epileptycznego jest powszechne. Na początku choroby rozwój niemowląt może przebiegać normalnie, jednak postępujące encefalopatie mogą prowadzić do stopniowej utraty funkcji ruchowych i poznawczych, współistniejącej z pogłębiającymi się zaburzeniami neurologicznymi. (McTague 2013; GHN 2014)	Triadę objawów, istotnych do rozpoznania, tworzą: napady spazmu niemowlęcego (napad zgięciowy), opóźnienie rozwoju psychoruchowego i hipsarytmie w badaniu EEG. Choroba ujawnia się zwykle w 3. – 7. miesiącu życia nagłym, ki kusekundowym skurczem mięśni (przeważnie zgięciowym) tułowia i kończyn, który może się powtarzać klasterowo, kilkakrotnie w ciągu dnia. Napady bywają asymetryczne. Mogą się do nich dołączyć napady ogniskowe. Rokowanie zależy od etiologii; w zespołach objawowych jest złe (Neurologia 2014). Około 1/3 dzieci może z czasem rozwinąć oporne stany padaczkowe. W zespole Westa często następuje ewolucja w kierunku zespołu Lennox-Gastauta z mieszanymi typami napadów, które są trudne do kontroli i wiążą się z istnieniem niepełnosprawności intelektualnej. (Mazurkiewicz-Beldzińska 2010, Mojs 2007)	Dominują napady zgięciowe, o charakterze napadów tonicznych. Dołączają się również napady częściowe. W EEG obserwuje się obraz cisza-wyładowanie. (Steinborn 2011)	Padaczka przebiegająca w postaci krótkotrwałych (20 – 50 s), gwałtownych napadów nocnych, objawiających się zaburzeniami ruchowymi, ruchami dystonicznymi i/lub tonicznymi. Świadomość zwykle nie zostaje utracona. U części pacjentów obserwuje się aurę przednapadową czuciową, psychiczną lub autonomiczną. U części chorych występują napady wtórnie uogólnione. Napady przeważnie utrzymują się przez cały okres życia i często stają się oporne na leczenie. (Steinborn 2011)
Leczenie	W leczeniu stosuje się lewetyracetam, rufinamid, wigabatrynę, karbamazepinę, bromki, sterypentol, lakozamid. W dalszym leczeniu stosuje się dietę ketogenną oraz stymulację	Celem leczenia jest nie tylko minimalizacja napadów, ale i optymalizacja funkcjonowania emocjonalnego i społecznego dziecka. W	Brak jest skutecznych metod leczenia. W terapii najczęściej stosuje się ACTH, czasem benzodiazepin (klonazepam lub nitrazepam), witaminę	W leczeniu ADNFLE stosuje się te same zasady co w leczeniu padaczek ogniskowych. Karbamazepina stanowi złoty standard leczenia. W terapii stosuje się

⁴https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=889&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=ohtahara&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease%28s%29%20concerned=Early-infantile-epileptic-encephalopathy--Ohtahara-syndrome-&title=Early-infantile-epileptic-encephalopathy--Ohtahara-syndrome-&search=Disease_Search_Simple

² [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=20841&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=293181&Disease_Disease_Search_diseaseType=ORPHA&Disease\(s\)/group%20of%20diseases=Malignant-migrating-partial-seizures-of-infancy&title=Malignant-migrating-partial-seizures-of-infancy&search=Disease_Search_Simple](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=20841&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=293181&Disease_Disease_Search_diseaseType=ORPHA&Disease(s)/group%20of%20diseases=Malignant-migrating-partial-seizures-of-infancy&title=Malignant-migrating-partial-seizures-of-infancy&search=Disease_Search_Simple)

³https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_decreasing_prevalence_or_cases.pdf

	Encefalopatie padaczkowe			Idiopatyczne padaczki ogniskowe
	MPSI	Zespół Westa	Zespół Ohtahara	ADNFLE/NFLE
	nerwu błędnego, (Shabrou 2016, Opinia ekspercka prof. Steinborn).	leczeniu ZW najczęściej stosuje się farmakoterapię. Lekami pierwszego wyboru są: wigabatryna, hormon adrenokortykotropowy (ACTH), II wyboru: kwas walproinowy, topiramát. Można rozważyć także użycie: benzodiazepin, pirodoksyny, lamotryginy, zonisamidu, lewetyracetamu lub diety ketogennej. (Mojs 2007, Szczudlik 2011)	B6. Istnieją również doniesienia o zastosowaniu walproinianów, wigabatryny i zonisamidu. W przypadku wystąpienia dysplazji ogniskowych skuteczne może być leczenie operacyjne. (Steinborn 2011)	również okskarbazepinę oraz lamotryginę. W terapii dodanej stosuje się również klobazam, lamotryginę lub topiramát. Pewne doniesienia wskazują na skuteczność zastosowania stymulacji nerwu błędnego. (Steinborn 2011)

EP – encefalopatia padaczkowa; EEG – elektroencefalografia; ACTH – hormon adrenokortykotropowy; ADNFLE – autosomalna dominująca padaczka nocna płata czołowego; NFLE – nocna padaczka czołowa; ZW- zespół Westa

Leczenie

Gwałtowny postęp technologiczny w zakresie sekwencjonowania DNA, głównie poprzez wzrost liczby zidentyfikowanych genów sprawczych, których mutacje stanowią podłoże chorób z grupy padaczek wpłynął na zmiany w zakresie oceny roli genetyki padaczek. Analiza podłoża genetycznego odgrywa coraz bardziej istotną rolę w rozpoznaniu patogenezы padaczki, szczególnie w przypadku pacjentów z ciężkimi lekoopornymi zespołami o wczesnym wieku zachorowania. Coraz więcej badań wskazuje, iż biorąc pod uwagę pacjentów z encefalopatią padaczkową/ padaczką z encefalopatią, skuteczna diagnostyka genetyczna może wpływać na dobór odpowiedniego, celowanego schematu leczenia. (Hoffman-Zacharska 2017a)

██████████ w swojej opinii również wskazuje, iż wyniki obecnych badań nad genetyką mogą umożliwić opracowanie nowych strategii terapeutycznych dla padaczek określanych jako „katastroficzne”. Przy czym zaznacza, że w Polsce istnieją znaczne trudności przede wszystkim w diagnozowaniu tych chorych, to znaczy w dostępie i finansowaniu paneli genetycznych.

W odnalezionej monografii Gerlter 2018 oraz otrzymanej opinii eksperckiej przekazanej przez ██████████ wskazuje się, iż padaczki związane z genem KCNT1 wykazują lekooporność w terapii konwencjonalnymi lekami przeciwdrgawkowymi oraz lekami nowej generacji stosowanymi w innych dziecięcych zespołach padaczkowych, takimi jak: lakoamid, wigabatryna, styrypentol, benzodiazepiny, lewetyracetam oraz dieta ketogenna (opinia ██████████, Gertler 2018).

W populacji Hoffman-Zacharska 2017 oraz Poduri 2017 przedstawiono zespoły padaczkowe uwarunkowane genetycznie, w przypadku których jednoznaczna diagnoza molekularna ma wpływ na stosowaną terapię. W powyższych publikacjach jako terapię do rozważenia w przypadku mutacji genu KCNT1 prowadzącej do zmiany funkcji napięciowo zależnych kanałów potasowych przedstawiono jedynie chinidynę. Zaznaczono jednak konieczność przeprowadzenia badań.

3.2. Liczebność populacji

W toku postępowania analitycznego Agencja wystąpiła do Ministerstwa Zdrowia o dane dotyczące liczby pacjentów, którzy uzyskali zgodę na import docelowy oraz na refundację produktów Kinidinesulfaat oraz Quinidine Sulfate oraz innych produktów leczniczych sprowadzanych w leczeniu padaczki lekoopornej w przebiegu mutacji KCNT1. W odpowiedzi wskazano, iż w latach 2016-2018 dla w analizowanym wskazaniu nie wydano żadnych zgód na import docelowy oraz refundację. W poniższej tabeli przedstawiono dane załączone do zlecenia MZ.

Tabela 2. Podsumowanie danych MZ dotyczących liczebności populacji

Rok	Nazwa produktów leczniczego	Liczba wniosków o import docelowy	Liczba zgód na import docelowy	Liczba unikalnych numerów PESEL (we wnioskach)	Wiek pacjenta (lata)
2018	Kinidinesulfaat (chinidinum), tabletki á 200 mg	1	0	1	1
	Quinidine Sulfate (chinidinum), tabletki á 200 mg	1	0	1	1

4. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne

4th1st Technologia oceniana – Quinidine Sulfate (chinidinum), Kinidinesulfaat (chinidinum)

Status rejestracyjny i refundacyjny

Produkty lecznicze Kinidinesulfaat i Quinidine Sulfate nie są dopuszczone do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej.

Nie odnaleziono Charakterystyki Produktu Leczniczego w języku angielskim lub polskim dla produktu Kinidinesulfaat. Zidentyfikowano jedynie ulotkę w języku holenderskim. W związku z powyższym, w tabeli poniżej przedstawiono informacje o analizowanych produktach leczniczych głównie na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Quinidine Sulfate 200 mg zarejestrowanego w Wielkiej Brytanii oraz Izraelu (ChPL Quinidine Sulfate, Izrael, ChPL Quinidine Sulfate, UK).

Tabela 3. Informacje dotyczące produktów leczniczych Quinidine Sulfate (chinidinum) 200 mg oraz Kinidinesulfaat (chinidinum) 200 mg

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie	Quinidine Sulfate, 200 mg, tabletki, 100 szt. Kinidinesulfaat, 200 mg, tabletki, 250 szt.
Kod ATC Grupa farmakoterapeutyczna DDD*	C01BA01 Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwaritmiczne, klasa I i III DDD – 1,2 g
Substancja czynna	Quinidine sulfate
Wnioskowane wskazanie	<ul style="list-style-type: none"> • Padaczka lekooporna w przebiegu mutacji KCNT1
Wskazania zarejestrowane	<ul style="list-style-type: none"> • Kardiowersja migotania/ trzepotania przedsionków, zmniejszenie częstości nawrotów migotania trzepotania przedsionków; • Tłumienie komorowych zaburzeń serca; • Leczenie malarii; • Leczenie nocnych kurczy mięśni nóg
Dawkowanie	<ul style="list-style-type: none"> • Migotania/ trzepotanie przedsionków – 200 mg doustnie co 6 godzin (dorośli), u dzieci niezalecane • Arytmia komorowa, zagrażająca życiu: 200 mg na dobę co 6 godzin; u dzieci niezalecane • Leczenie malarii: dorośli i dzieci >12 r.ż.: 600 mg co 8 godz. przez 7 dni; dzieci w wieku 10-12 lat: 10 mg/kg co 8 godz. przez 7 dni, dzieci <10 r.ż.: niezalecane • Leczenie nocnych kurczy mięśni nóg: 200 mg przed snem, 300 mg – dawka maksymalna
Mechanizm działania	<p>Chinidyna to alkaloid otrzymany z kory drzewa chinowego (Cinchona). Chinidyna jest prawoskrętnym izomerem chininy o działaniu przeciwmalarycznym wykazującym aktywność przeciw Plasmodium falciparum, P. vivax, P. ovale oraz P. malariae. Mechanizm nie jest dokładnie poznany, ale prawdopodobnie zaburza funkcjonowanie lizosomów komórkowych oraz produkcję kwasów nukleinowych w komórkach pasożyta.</p> <p>Podobnie do chininy jest blokerem kanału sodowego, dlatego wykazuje działanie miejscowo znieczulające, a także aktywność antyarytmiczną i proarytmiczną. W zakresie leczenia arytmii mechanizm działania polega na zmniejszeniu przewodnictwa i kurczliwości mięśnia sercowego, zmniejszeniu wrażliwości węzła zatokowego, przedłużeniu okresu refrakcji. Ponadto chinidyna zwalnia przewodnictwo włókien przedsionkowych i pęczka Hisa.</p>
Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Brak możliwości określenia.
Podmiot odpowiedzialny	<ul style="list-style-type: none"> • Quinidine Sulfate, 200 mg – Teva Pharmaceuticals (UK); Rekah (Israel) • Kinidinesulfaat, 200 mg – Teva Pharmachemie, Holandia

*dane na podstawie https://www.whooc.no/atc_ddd_index/?code=C01BA01&showdescription=yes; data dostępu: 31.08.2018 r.

Komentarz analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie leków zawierających siarczan chinidyny stanowi wskazanie pozarejestracyjne. W związku z tym brak jest zatwierzonego opisu mechanizmu działania oraz opisu dawkowania w ocenianym wskazaniu. Dodatkowo warto zauważyć, że ChPL ocenianych leków nie zalecają stosowania chinidyny

w populacji pediatrycznej (szczególnie poniżej 10 r.ż.), tymczasem wnioskowane wskazania terapeutyczne, jak opisano w problemie zdrowotnym, w głównej mierze będą dotyczyć tej właśnie populacji pacjentów.

Zgodnie z opinią prof. Steinborn – Przewodniczącej Polskiego Towarzystwa Neurologów Dziecięcych *w dostępnym piśmiennictwie zwraca się uwagę na trudności w osiągnięciu prawidłowych poziomów chinidyny w surowicy krwi ze względu na możliwość wystąpienia zaburzeń rytmu. W pracy Mikati 2015 podawano dawki nawet powyżej 50 µg/kg/dobę lub 70 mg/kg/dobę pod kontrolą poziomu surowicy i badania EKG.*

4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

Produkty lecznicze Kinidinesulfaat i Quinidine Sulfate w leczeniu padaczki lekoopornej nie podlegały dotychczas ocenie Agencji. Ocenie w ramach importu docelowego w 2014 r. podlegał natomiast produkt Kinduron, również zawierający chinidynę w leczeniu arytmii i napadowego migotania przedsionków (wskazania zarejestrowane). Zarówno stanowisko Rady Przejrzystości, jak i rekomendacja Prezesa w tym zakresie były pozytywne.


Tabela 4. Wcześniejsze rekomendacje Agencji dotyczące substancji czynnej *chinidinum*


Rok oceny	Stanowisko RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTM/AOTMiT
	Pozytywne	
2014 r.	<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 169/2014 z dnia 2 czerwca 2014 r.</p> <p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne wydawanie zgody na refundację produktu leczniczego Kiniduron (chinidinum) tabletki a 200 mg we wskazaniu: arytmia, napadowe migotanie przedsionków, przy założeniu, że wykorzystano u pacjenta dostępne alternatywne metody leczenia lub istnieją przeciwwskazania do prowadzenia terapii z użyciem takich metod.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Wskazanie „arytmia”:</p> <p>Wydaje się (...), że ze względu na prawdopodobną skuteczność leku w niektórych rzadkich kanałopatiach, takich jak zespół krótkiego QT czy zespół Brugadów wybiórcza refundacja leku z tak ograniczonych wskazań jest zasadna u starannie wyselekcjonowanych chorych, pozostających pod opieką ośrodków referencyjnych (...).</p> <p>Wskazanie „napadowe migotanie przedsionków”:</p> <p>U pojedynczych chorych, właściwości farmakologiczne chinidyny mogą okazać się klinicznie przydatne. Podawanie chinidyny w migotaniu przedsionków wydaje się akceptowalne u starannie wyselekcjonowanych chorych (...).</p>	<p>Rekomendacja nr 143/2014 z dnia 2 czerwca 2014 r. Prezesa AOTM</p> <p>Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację w ramach procedury zapotrzebowania na sprowadzenie z zagranicy produktu leczniczego nieposiadającego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, niezbędnego dla ratowania życia lub zdrowia pacjenta dla produktu leczniczego Kiniduron (chinidinum) tabletki a 200 mg we wskazaniach: arytmia i napadowe migotanie przedsionków przy założeniu, że wykorzystano u pacjenta dostępne alternatywne metody leczenia lub istnieją przeciwwskazania do prowadzenia terapii z użyciem takich metod.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji</u></p> <p>Dostępne dane naukowe wskazują na zasadność stosowania chinidyny w niektórych rzadkich kanałopatiach takich jak: zespół krótkiego QT czy zespół Brugadów. Wskazanie arytmia jest zbyt szerokim określeniem obejmującym liczną i różnorodną grupę zaburzeń rytmu serca, również tych, w których lek ten nie powinien być stosowany.</p> <p>Chinidyna ma potwierdzoną skuteczność w terapii migotania przedsionków, porównywalną do innych leków antyarytmicznych.</p> <p>Liczne doniesienia dotyczące bezpieczeństwa stosowania chinidyny, w szczególności ze względu na obawy dotyczące jej działania proarytmicznego oraz związanego z jej stosowaniem możliwego wzrostu liczby zgonów, przede wszystkim u chorych z komorowymi zaburzeniami rytmu/uszkodzeniem mięśnia lewej komory wskazują na potrzebę stosowania leku w ścisłej kontroli lekarskiej.</p>

5. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac Agencja otrzymała opinie dotyczące stosowania produktów Kinidinesulfaat i Quinidine Sulfate od 2 ekspertów. Opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych. Odpowiedź ekspertów prezentuje poniższa tabela.

Tabela 5. Opinie ekspertów dotyczące finansowania analizowanych technologii medycznych

Dane eksperta	Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych	Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych	Stanowisko własne ws. finansowania ze środków publicznych
	Nie podano.	Nie podano.	<i>W pełni popieram refundację produktów chinidyny, bowiem tylko stale poszerzone spectrum i większa dostępność metod terapeutycznych jest jedyną szansą dla pacjentów z padaczką, szczególnie lekooporną, dla uzyskania poprawy stanu klinicznego w określonych subpopulacjach pacjentów. Nie ma bowiem jednego leku przeciwpadaczkowego dla wszystkich pacjentów. Od dawna w leczeniu padaczki obowiązuje zasada indywidualnego doboru leku dla konkretnego pacjenta. W tym konkretnym przypadku chinidyna może być lekiem nie tylko indywidualnego wyboru, ale i personalizacji terapii, przykładem bardzo rzadkiego postępowania terapeutycznego nie tylko objawowego, ale przede wszystkim przyczynowego.</i>
Prof. B. Steinborn Przewodnicząca Polskiego Towarzystwa Neurologów Dziecięcych	Nie znam takich przyczyn.	<i>Dwa zespoły padaczkowe: encefalopatia padaczkowa tj. ogniskowa padaczka niemowlęca z migrującymi ogniskami (MPSI – migrating partial seizures of infancy, malignant migrating partial seizures of infancy) oraz padaczka płata czołowego (autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy – ADNFLE) charakteryzują się znaczną lekoopornością. Stosowanie wielu leków przeciwpadaczkowych oraz implantacja stymulatora nerwu błędnego nie przynosi efektu w postaci dostatecznego tłumienia napadów padaczkowych. W wielu wypadkach przyczyną napadów padaczkowych w tych zespołach padaczkowych (MPSI i ADNFLE) jest mutacja w genie KCNT1. Zastosowanie chinidyny, jak przedstawiono to w opisach wielu przypadków, może doprowadzić do znacznej poprawy tj. tłumienia napadów padaczkowych.</i>	<i>Patrz kolumna z lewej. Chinidyna jest inhibitorem kanałów potasowych, także KCNT1. Mimo że jest to zastosowanie tzw. off label i wymaga ostrożnego planowania dawkowania, z oceną kardiologiczną i monitorowaniem poziomów chinidyny taki sposób terapii może być dla wielu chorych alternatywą w leczeniu innymi lekami. Podkreśla się także konieczność stosowania chinidyny u dzieci młodszych niż 4 r.ż. oraz brak oczekiwanej skuteczności u starszych dzieci. Przeprowadzone jedyne badanie randomizowane na 6 chorych (dorosłych i nastolatków) z ADNFLE nie przyniosły oczekiwanego rezultatu. Rokowanie zarówno MPSI i ADNFLE jest poważne tak więc możliwość zastosowania kolejnego leku tj. chinidyny jest bardzo obiecująca, mimo znanych objawów niepożądanych.</i>

 dodatkowo wskazała, iż na podstawie dostępnego piśmiennictwa można stwierdzić, iż chinidyna może być stosowana w leczeniu padaczki wieku niemowlęcego z migrującymi napadami ogniskowymi (MPSI, ang. migrating partial seizures of infancy) związanej z mutacją KCNT1, *dostarczając znakomitego przykładu medycyny spersonalizowanej*. Ponadto zgodnie z opinią profesora uzyskane dotychczas kazuistyczne wyniki wskazują, że chinidyna znacząco zmniejszyła liczbę napadów (u około 90%) i poprawiła jakość życia u pacjentów, ale nie udało się znormalizować etapów rozwojowych, i nadal utrzymywało się upośledzenie rozwojowe. Istotny może się okazać moment włączenia leku. W oparciu o obecne doświadczenia, wczesna interwencja chinidyną jest jednym z kluczowych czynników skuteczności terapii u pacjentów z wariantami KCNT1.

Prof. Steinborn zauważyła, iż *nie ma badań opisujących skuteczność chinidyny na dużych populacjach, nie prowadzono też badań klinicznych na dużych populacjach. Wszystkie opisy przypadków to publikacje dotyczące obserwacji od 1 do kilkunastu chorych, chinidynę stosowano off-label, po wykorzystaniu wielu innych leków, a nawet diety ketogennej.*

6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dot. ocenianych technologii medycznych

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Guidelines International Network, (<http://www.g-i-n.net/>);
- National Institute for Health and Care Excellence, (<https://www.nice.org.uk/guidance>);
- National Guideline Clearinghouse przy Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) (www.guideline.gov);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network, (<http://www.sign.ac.uk>);
- Belgian Health Care Knowledge Centre, (<https://kce.fgov.be/>);
- Tripdatabase. (<https://www.tripdatabase.com/>);
- strony towarzystw naukowych:
 - <http://www.epilepsy.org.pl/>, <http://epilepsy.org.nz/>,
 - Indian Academy of Pediatrics - Expert Committee on Pediatric Epilepsy,
 - Polskie Towarzystwo Neurologów Dziecięcych,
 - Royal Collage of Paediatrics and Child Health,
 - International League Against Epilepsy (ILAE),
 - Child Neurology Society,
 - American Academy of Neurology,
 - American Epilepsy Society,
- European Paediatric Neurology Society;
- google.com.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 11-12.10.2018 r. Ograniczono się do wytycznych opublikowanych w języku polskim i angielskim. W celu przedstawienia najbardziej aktualnych zaleceń wyszukiwano wytyczne opublikowane w latach 2014-2018. Wyszukiwanych rekomendacji nie ograniczono do populacji dziecięcej, ze względu na fakt, iż padaczki lekooporne z mutacją KCNT1 mogą występować również w populacji dorosłej (autosomalna dominująca padaczka nocna płata), pomimo iż ich początek ma miejsce we wczesnym dzieciństwie.

Wyszukiwanie przeprowadzono dla wskazań: padaczka lekooporna u dzieci i dorosłych, padaczka z migrującymi napadami ogniskowymi u niemowląt (MPSI); zespół Westa; zespół Ohtahara; autosomalna dominująca padaczka nocna płata czołowego (ADNFLE)/ nocna padaczka czołowa (NFLE). Opracowania zanalizowano w kontekście informacji dotyczących chinidyny oraz terapii pacjentów z mutacją KCNT1.

- Padaczka lekooporna

Odnaleziono 7 rekomendacji klinicznych: amerykańskie (AAN/AES 2018), kanadyjskie (CCSO 2016), 2 polskie (PTN 2016, PTE 2014), brytyjskie (NICE 2012 – aktualizacja 2016), szkockie (SIGN 2015) i międzynarodowe (ILAE 2015) dotyczące leczenia padaczki lekoopornej.

Żadne opracowanie nie odnosiło się bezpośrednio do postępowania w przebiegu mutacji KCNT1. Nie przedstawiono jakichkolwiek informacji dotyczących stosowania chinidyny w leczeniu padaczki lekoopornej.

Poszczególne leki zaleca się do zastosowania w zależności od typów padaczek.

- Padaczka lekooporna u dzieci

Wytyczne z 2018 r. dotyczące lekoopornych padaczek u dzieci zalecają stosowanie głównie: karbamazepiny, klobazamu, gabapentyny, lamotryginy, lewetyracetamu, okskarbazepiny, walproinianu sodu i topiramatu. Lewetyracetam zalecany jest w leczeniu napadów ogniskowych u niemowląt (ILAE 2015). Wytyczne NICE 2016 wymieniają eslikarbazepinę, lakozamid, fenobarbital, fenytoinę, pregabalinę, tiagabinę, wigabatrynę oraz

zonisamid jako terapię napadów ogniskowych do stosowania w specjalistycznych ośrodkach (terapia dalszego rzutu).

- Padaczka lekooporna u dorosłych

Zalecenia odnoszące się do leczenia padaczki lekoopornej u dorosłych różnią w zależności od typu napadów i linii leczenia. Większość opracowań w leczeniu skojarzonym lekoopornej padaczki ogniskowej wskazuje na zastosowanie karbamazepiny, walproinianów, eslikarbazepiny, gabapentyny, lakozamidu, lamotryginy, tiagabiny, lewetyracetamu, okskarbazepiny, perampanelu, pregabaliny, topiramatu i zonisamidu. Wigabatryna i rufinamid są zalecane jako leki kolejnych rzutów.

- Padaczka z migrującymi napadami ogniskowymi u niemowląt (MPSI)

Nie odnaleziono wytycznych odnoszących się do postępowania w złośliwej ogniskowej migrującej padaczce u niemowląt.

Na stronie Epilepsy Foundation (krajowa organizacja non-profit działająca na terenie USA) (dane nie zostały przedstawione w tabeli ze względu na fakt, iż nie stanowią wytycznych) odnaleziono informacje, iż napady w przypadku MPSI bywają zwykle odporne na leczenie przeciwpadaczkowe. Pośród różnych leków często podejmuje się próby leczenia fenobarbitem, topiramatem, lewetyracetamem, zonisamidem, felbamatem, kwasem walproinowym, rufinamidem, klonazepamem, klobazamem. Istnieją doniesienia, że styrypentol pomaga niektórym niemowlętom z migrującą ogniskową padaczką. Innymi lekami stosowanymi w leczeniu tego zespołu padaczkowego są hormony adenokortykotropowe i prednizon. Jako dodatkowe opcje terapeutyczne wskazano stymulację nerwu błędnego oraz dietę ketogenną^{5,6}

Ponadto odnaleziono monografię książkową, Panayiotopoulos 2010, w której przedstawiono informacje na temat leczenia zespołów padaczkowych w tym MPSI. Opracowanie wskazuje, iż leki przeciwpadaczkowe i dieta ketogeniczna są nieskuteczne w leczeniu migrującej padaczki u dzieci. Tymczasowe korzyści w indywidualnych przypadkach zaobserwowano po zastosowaniu bromku potasu, lewetyracetamu i styrypentolu w skojarzeniu z klonazepamem.

Zgodnie z opinią ekspercką otrzymaną podczas prac nad zleceniem OT.434.10.2017, w leczeniu MPSI jako terapia pierwszego wyboru rekomendowane są leki: lewetyracetam, rufinamid, wigabatryna, klobazam, bromki, styrypentol oraz lakozamid. Jako leczenie drugiego wyboru wskazane są natomiast: stymulacja nerwu błędnego oraz dieta ketogenna.

- Autosomalna dominująca padaczka nocna płata czołowego (ADNFLE)/ nocna padaczka czołowa (NFLE)

Nie odnaleziono wytycznych odnoszących się do postępowania w autosomalnej padaczce nocnej płata czołowego (ADNFLE) lub nocnej padaczce czołowej (NFLE).

- Zespół Westa

Zidentyfikowano 5 opracowań dotyczących leczenia zespołu Westa: polskie (PGE 2014), międzynarodowe (ILAE 2016), brytyjskie (NICE 2016), kanadyjskie (CCSO 2016) i niemieckie (GSSSN 2015). W wytycznych nie odniesiono się do występowania u pacjentów mutacji KCNT1 oraz do możliwości leczenia pacjentów z zastosowaniem chinidyny.

Wszystkie wytyczne wskazują na zastosowanie: wigabatryny, szczególnie w postaci związanej ze stwardnieniem guzowatym, ACTH lub kortykosteroidów doustnych, zwłaszcza w postaciach o nieznannej etiologii. Większość wytycznych nie wskazuje preferowanych terapii w przypadku niepowodzenia terapii I linii. Jedynie niemieckie wytyczne proponują w dalszych liniach leczenia: walproinian sodu, sultiam, topiramatu, zonisamid i benzodiazepiny, natomiast wytyczne NICE 2016 wskazują na możliwość zastosowania kortykosteroidów.

- Zespół Ohtahara

Zidentyfikowano 1 opracowanie wytycznych klinicznych dotyczące leczenia zespołu Ohtahara (ILEA 2015). Nie odniesiono się w nim do możliwości stosowania chinidyny. Słabej jakości dowody wskazują na ograniczoną skuteczność większości leków przeciwpadaczkowych w tym zespole. Jako leki możliwe do zastosowania wskazano: topiramatu; konwencjonalne leki przeciwpadaczkowe, hormon adrenokortykotropowy, prednizon oraz pirydoksynę.

⁵ <http://www.epilepsy.com/learn/types-epilepsy-syndromes/epilepsy-infancy-migrating-focal-seizures>

⁶ <http://www.epilepsy.com/information/professionals/about-epilepsy-seizures/severe-neocortical-epileptic-syndromes-infancy-a-0>

Tabela 6. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej w analizowanych wskazaniach

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje															
Padaczka lekooporna																
<p>PTN 2016 (Polska) <u>Padaczka lekooporna u dorosłych</u></p>	<p>Brak informacji na temat terapii padaczki lekoopornej w przebiegu mutacji KCNT1, w tym w zakresie stosowania chinidyny.</p> <ul style="list-style-type: none"> Leki II rzutu <p>Brak pozytywnego efektu leczenia 2 lekami o różnych mechanizmach działania jest podstawą do włączenia leku II linii, przeważnie w politerapii. Do leków II linii zalicza się: topiramát, gabapentynę, fenobarbital, wigabatrynę, fenytoinę, tiagabinę, prymidon oraz okskarbazepinę.</p> <ul style="list-style-type: none"> Leki III rzutu <p>W sytuacji gdy 2 kolejne próby politerapii z wykorzystaniem leków I i/lub II rzutu nie dają oczekiwanego efektu terapeutycznego, można rozważyć włączenie w politerapii leku III linii. Do grupy leków III rzutu refundowanych przez Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ) zalicza się: lakozamid i retigabinę. Dodatkowo w tej grupie należy rozważyć zastosowanie klonazepamu, klobazamu, zonisamidu (lek nierefundowany w Polsce) i rufinamidu (lek nierefundowany w Polsce). Należy zaznaczyć, że retigabina jest przeznaczona dla pacjentów z ciężkimi zespołami padaczkowymi przy dużego stopnia lekooporności, jako terapia ratunkowa, gdyż jej szersze zastosowanie ograniczają poważne działania niepożądane.</p>															
	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th data-bbox="368 730 679 775">Typ napadu</th> <th data-bbox="679 730 1086 775">Leki II rzutu</th> <th data-bbox="1086 730 1477 775">Leki III rzutu</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="368 775 679 913">Uogólniony toniczno-kloniczny</td> <td data-bbox="679 775 1086 913">Topiramát Lewetyracetam**</td> <td data-bbox="1086 775 1477 913">Fenobarbital Klobazam Klonazepam Prymidon</td> </tr> <tr> <td data-bbox="368 913 679 987">Toniczny lub atoniczny</td> <td data-bbox="679 913 1086 987">Lewetyracetam Topiramát</td> <td data-bbox="1086 913 1477 987">Rufinamid*</td> </tr> <tr> <td data-bbox="368 987 679 1160">Miokloniczny</td> <td colspan="2" data-bbox="679 987 1477 1160">Topiramát Klonazepam Klobazam Piracetam Zonisamid</td> </tr> <tr> <td data-bbox="368 1160 679 1429">Ogniskowy</td> <td data-bbox="679 1160 1086 1429">Gabapentyna Topiramát</td> <td data-bbox="1086 1160 1477 1429">Fenobarbital Klobazam Lakozamid Tiagabina Wigabatryna^a Prymidon Pregabalina Retigabina</td> </tr> </tbody> </table>	Typ napadu	Leki II rzutu	Leki III rzutu	Uogólniony toniczno-kloniczny	Topiramát Lewetyracetam**	Fenobarbital Klobazam Klonazepam Prymidon	Toniczny lub atoniczny	Lewetyracetam Topiramát	Rufinamid*	Miokloniczny	Topiramát Klonazepam Klobazam Piracetam Zonisamid		Ogniskowy	Gabapentyna Topiramát	Fenobarbital Klobazam Lakozamid Tiagabina Wigabatryna ^a Prymidon Pregabalina Retigabina
	Typ napadu	Leki II rzutu	Leki III rzutu													
	Uogólniony toniczno-kloniczny	Topiramát Lewetyracetam**	Fenobarbital Klobazam Klonazepam Prymidon													
	Toniczny lub atoniczny	Lewetyracetam Topiramát	Rufinamid*													
Miokloniczny	Topiramát Klonazepam Klobazam Piracetam Zonisamid															
Ogniskowy	Gabapentyna Topiramát	Fenobarbital Klobazam Lakozamid Tiagabina Wigabatryna ^a Prymidon Pregabalina Retigabina														
<p>^akonieczne rozważenie relacji korzyści do ryzyka; *leki, które w Polsce nie są refundowane w tym wskazaniu lub są dostępne tylko w ramach importu docelowego (w momencie opracowania publikacji); **w charakterystyce produktu leczniczego dopuszcza się stosowanie lewetyracetamu w terapii dodanej</p>																
<ul style="list-style-type: none"> Brak skuteczności farmakoterapii <p>Najważniejszym postępowaniem jest leczenie operacyjne. W przypadkach padaczki wieloogniskowej lub gdy nie udało się ustalić ogniska padaczkorodnego stosowane są metody alternatywne, takie jak stymulacja nerwu błędnego czy głęboka stymulacja mózgu.</p> <p><i>Źródła finansowania: brak informacji</i></p> <p><i>Konflikt interesów: brak informacji</i></p>																
<p>PTE 2014 (Polska) <u>Padaczka lekooporna u dorosłych</u></p>	<p>Brak informacji na temat terapii padaczki lekoopornej w przebiegu mutacji KCNT1, w tym w zakresie stosowania chinidyny.</p> <p>Leczenie farmakologiczne padaczki powinno być indywidualnie dobrane do rodzaju napadu padaczkowego i (lub) zespołu padaczkowego, współistniejących chorób i innych przyjmowanych leków. Terapia dodana jest zalecana, jeśli monoterapia lekami przeciwpadaczkowymi nie przyniosła ustąpienia napadów. Jeśli terapia dodana jest nieskuteczna lub źle tolerowana, można rozważyć podanie innych leków II rzutu lub leków III rzutu.</p> <p><i>Źródła finansowania: brak informacji</i></p> <p><i>Konflikt interesów: brak informacji</i></p>															
<p>ILAE 2015 (Międzynarodowe) <u>Padaczka lekooporna</u></p>	<p>Brak informacji na temat terapii padaczki lekoopornej w przebiegu mutacji KCNT1, w tym w zakresie stosowania chinidyny.</p> <p>Wytyczne wskazują na ogólny brak dowodów dla poparcia skuteczności współcześnie stosowanych terapii</p>															

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje											
<p><u>u niemowląt</u></p>	<p>padaczki u niemowląt.</p> <p>Lewetyracetam został wskazany jako skuteczny w terapii napadów ogniskowych (poziom A). Topiramát, lamotryginę, gabapentynę, okskarbazepinę określono jako nieskuteczne (poziom A). Brak danych dla felbamat, tiagabiny oraz zonisamidu (poziom U).</p> <p>W leczeniu napadów uogólnionych jako potencjalnie skuteczne wymieniono: lewetyracetam, walproinian, lamotryginę, topiramát i klobazam (poziom C).</p> <p><i>Źródła finansowania: różne źródła, w tym przemysł farmaceutyczny</i></p> <p><i>Konflikt interesów: przedstawiono zakres konfliktu interesów</i></p>											
<p>AAN/AAS 2018 (Stany Zjednoczone) <u>Padaczka lekooporna u dorosłych i dzieci</u></p>	<p><u>Brak informacji na temat terapii padaczki lekoopornej w przebiegu mutacji KCNT1, w tym w zakresie stosowania chinidyny.</u></p> <p><u>Lekooporna padaczka u dzieci</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <u>Oporna padaczka ogniskowa</u> – w terapii skojarzonej: gabapentyna, lamotrygina, topiramát (poziom A), okskarbazepina (wiek pacjentów: 1 miesiąc – 4 lata), zonisamid (wiek pacjentów: 6 – 17 lat), lewetyracetam (wiek pacjentów 1 – 16 lat) (poziom B), Uogólnione napady padaczkowe toniczno-kloniczne – topiramát (poziom A). <p>Topiramát i lewetyracetam mogą być stosowane w leczeniu wspomagającym w terapii opornych, uogólnionych napadów padaczkowych toniczno-klonicznych u dorosłych i dzieci (poziom B).</p> <p><u>Lekooporna padaczka u dorosłych</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <u>Oporna padaczka ogniskowa</u> – terapia wspomagająca pregabalina o natychmiastowym uwalnianiu, perampanel (poziom A), lacosamid, eslikarbazepina, topiramát o przedłużonym uwalnianiu, ezogabina (poziom B), gabapentyna, tiagabina, lamotrygina, topiramát, okskarbazepina, zonisamid, lewetyracetam, (poziom A). <p>Wigabatryna i rufinamid są zalecane jako leki kolejnych rzutów (poziom A). Okskarbazepina, topiramát (poziom A), lamotrygina (poziom B) lub eslikarbazepina (poziom C) mogą być stosowane w monoterapii.</p> <p><i>Źródła finansowania: American Academy of Neurology, brak komercyjnego wsparcia</i></p> <p><i>Konflikt interesów: złożono deklaracje konfliktu</i></p>											
<p>CCSO 2016 (Kanada) <u>Padaczka lekooporna u dorosłych i dzieci</u></p>	<p><u>Brak informacji na temat terapii padaczki lekoopornej w przebiegu mutacji KCNT1, w tym w zakresie stosowania chinidyny.</u></p> <p>Leki wymieniane w terapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> Padaczka lekooporna: fenytoina, karbamazepina, okskarbazepina, eslikarbazepina, lamotrygina, lacosamid, zonisamid, lewetyracetam, perampanel, retigabina, etosuksymid, retygabina, gabapentyna, pregabalina, tiagabina, benzodiazepiny, barbiturany oraz wigabatryna, walproinian, topiramát, felbamat. Padaczki dziecięce: lewetyracetam, walproinian, lamotrygina, topiramát, klobazam. <p><i>Źródła finansowania: Government of Ontario, brak komercyjnego wsparcia</i></p> <p><i>Konflikt interesów: brak informacji</i></p>											
<p>NICE 2012 (aktualizacja 2016) (Wielka Brytania) <u>Padaczka u dorosłych i dzieci</u></p>	<p><u>Brak informacji na temat terapii padaczki lekoopornej w przebiegu mutacji KCNT1, w tym w zakresie stosowania chinidyny.</u></p> <p>W przypadku lekoopornej padaczki dzieci, młodzież i dorośli powinni mieć dostęp do specjalisty w specjalistycznych ośrodkach.</p> <ul style="list-style-type: none"> Oporna padaczka ogniskowa <ul style="list-style-type: none"> Farmakoterapia <p>W przypadku braku skuteczności pierwszej linii leczenia ogniskowej padaczki dzieci, młodzieży i dorosłych jako zalecane w terapii dodanej wskazano: karbamazepinę, klobazam, gabapentynę, lamotryginę, lewetyracetam, okskarbazepinę, walproinian sodu, lub topiramát.</p> <p>Lekami, które można rozważyć przy skierowaniu do specjalistycznych ośrodków mogą być: octan eslikarbazepiny, lacosamid, fenobarbital, fenytoina, pregabalina, tiagabina, wigabatryna, zonisamid w napadach ogniskowych; rufinamid, topiramát w napadach tonicznych lub atonicznych, klobazam, klonazepam, lewetyracetam, topiramát, zonisamid przy braku napadów (<i>absence</i>), klobazam, klonazepam, poracetam, zonisamid w napadach mioklonicznych.</p> <table border="1" data-bbox="384 1756 1461 2029"> <thead> <tr> <th data-bbox="384 1756 616 1818">Typ napadu</th> <th data-bbox="616 1756 975 1818">Terapia skojarzona</th> <th data-bbox="975 1756 1461 1818">Inne leki proponowane przy skierowaniu do ośrodka o trzecim stopniu referencyjności</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="384 1818 616 1995">Uogólniony toniczno-kloniczny</td> <td data-bbox="616 1818 975 1995">Klobazam Lamotrygina Lewetyracetam Walproinian Topiramát</td> <td data-bbox="975 1818 1461 1995">-</td> </tr> <tr> <td data-bbox="384 1995 616 2029">Toniczny lub</td> <td data-bbox="616 1995 975 2029">Lamotrygina</td> <td data-bbox="975 1995 1461 2029">Rufinamid*</td> </tr> </tbody> </table>			Typ napadu	Terapia skojarzona	Inne leki proponowane przy skierowaniu do ośrodka o trzecim stopniu referencyjności	Uogólniony toniczno-kloniczny	Klobazam Lamotrygina Lewetyracetam Walproinian Topiramát	-	Toniczny lub	Lamotrygina	Rufinamid*
Typ napadu	Terapia skojarzona	Inne leki proponowane przy skierowaniu do ośrodka o trzecim stopniu referencyjności										
Uogólniony toniczno-kloniczny	Klobazam Lamotrygina Lewetyracetam Walproinian Topiramát	-										
Toniczny lub	Lamotrygina	Rufinamid*										

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje		
	atoniczny		Topiramát*
	Miokloniczny	Lewetiracetam Walproinian Topiramát	Klobazam* Klonazepam Piracetam <u>Zonisamid*</u>
	Ogniskowy	Karbamazepina Klobazam Gabapentyna Lamotrygina Lewetiracetam Okskarbazepina Walproinian Topiramát	Octan eslikarbazepiny* Lakozamid Fenobarbital Fenytoina Pregabalina* Tiagabina Wigabatryna <u>Zonisamid*</u>
<p>* w momencie przygotowania niniejszych wytycznych wskazane substancje czynne nie były zarejestrowane w Wielkiej Brytanii w wybranym wskazaniu i/lub populacji</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Stymulacja nerwu błędnego <p>U osób z zaburzeniem padaczkowym zdominowanym przez napady ogniskowe (z lub bez wtórnej generalizacji) lub uogólnione, którzy są oporni na leki przeciwpadaczkowe i nie kwalifikują się do operacji, można zastosować wspomagająco stymulację nerwu błędnego.</p> <p><i>Źródła finansowania: brak informacji</i></p> <p><i>Konflikt interesów: złożono deklarację konfliktu</i></p>			
<p>SIGN 2015 (Szkocja) <u>Padaczka lekooporna u dorosłych</u></p>	<p><u>Brak informacji na temat terapii padaczki lekoopornej w przebiegu mutacji KCNT1, w tym w zakresie stosowania chinidyny.</u></p> <p>Wybór leku przeciwpadaczkowego powinien być oparty na znajomości jego profilu farmakologicznego oraz potencjalnych działań niepożądanych. Powinno się również uwzględnić indywidualne cechy pacjenta (w tym m. in.: płeć, wiek, potencjał reprodukcyjny, przyjmowane leki, przebyte lub współistniejące choroby oraz inne schorzenia medyczne lub psychiatryczne).</p> <p>W leczeniu skojarzonym lekoopornej padaczki ogniskowej zalecane jest zastosowanie karbamazepiny, eslikarbazepiny, gabapentyny, lakozamidu, lamotryginy, lewetyracetamu, okskarbazepiny, perampnelu, pregabaliny, topiramatu lub zonisamidu (siła rekomendacji: A). Lamotrygina, lewetyracetam, etosuksymid, walproinian sodu lub topiramát wskazane są do stosowania w terapii skojarzonej napadów uogólnionych (siła rekomendacji: A).</p> <p><i>Źródła finansowania: Healthcare Improvement Scotland</i></p> <p><i>Konflikt interesów: złożono deklarację konfliktu interesów</i></p>		
Zespół Westa			
<p>PGE 2014 (Polska) <u>Napady zgięciowe u niemowląt</u></p>	<p><u>Brak informacji na temat terapii zespołu Westa w przypadku występowania mutacji KCNT1 oraz o możliwości zastosowania chinidyny.</u></p> <p>W leczeniu napadów zgięciowych jako leczenie z wyboru stosuje się wigabatrynę, a w kolejnych liniach leczenia walproinian sodu lub ACTH.</p> <p><i>Źródła finansowania: UCB Pharma, Brussels, Belgia</i></p> <p><i>Konflikt interesów: brak informacji w zakresie autorów, zarządzanie i analiza danych, opracowanie wykresów, wsparcie redakcyjne: przedstawiciele UCB Pharma</i></p>		
<p>ILAE 2015 (Międzynarodowe) <u>Padaczka lekooporna u niemowląt</u></p>	<p><u>Brak informacji na temat terapii zespołu Westa w przypadku występowania mutacji KCNT1.</u></p> <p>ACTH jest preferowane w krótkookresowej kontroli <u>napadów zgięciowych</u> (poziom dowodów B). Doustne kortykosteroidy są prawdopodobnie skuteczne w krótkookresowej kontroli napadów (poziom dowodów C). Wigabatryna może być skuteczna w krótkookresowej kontroli napadów (poziom dowodów C), szczególnie w przypadkach ze stwardnieniem guzowatym (poziom dowodów C). Leczenie ACTH/doustnymi kortykosteroidami w porównaniu do wigabatryny może poprawiać długoterminowe wyniki neurorozwojowe u dzieci z napadami zgięciowymi o nieznannej etiologii (poziom dowodów C). Krótsza przerwa od początku napadów do rozpoczęcia leczenia może poprawić długookresowe wyniki neurorozwojowe, szczególnie w przypadkach o nieokreślonej etiologii (poziom dowodów C).</p> <p><i>Źródła finansowania: różne źródła, w tym przemysł farmaceutyczny</i></p> <p><i>Konflikt interesów: przedstawiono zakres konfliktu interesów</i></p>		
<p>NICE 2012 aktualizacja 2016 (Wielka Brytania) <u>Padaczka u dorosłych i dzieci</u></p>	<p><u>Brak informacji na temat terapii zespołu Westa w przypadku występowania mutacji KCNT1 oraz o możliwości zastosowania chinidyny.</u></p> <p>W I linii leczenia niemowląt z napadami zgięciowymi (zespołem Westa), które nie są spowodowane stwardnieniem guzowatym oferuje się kortykosteroidy (prednizon lub tetrakozaktyd*) lub wigabatrynę. W I linii leczenia niemowląt z napadami zgięciowymi (zespołem Westa), które są spowodowane stwardnieniem guzowatym zaleca się stosowanie wigabatryny. W przypadku jej nieskuteczności oferuje się kortykosteroidy</p>		

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>(prednizon lub tetrakozaktyd*). Stosując te leki należy dokładnie rozważyć stosunek ich korzyść do ryzyka. Ampułki zawierające tetrakozaktyd depot nie są zalecane u dzieci młodszych niż 3 lata, z uwagi na zawartość z powodu alkoholu benzylowego w jego składzie.</p> <p>*w momencie przygotowania niniejszych wytycznych wskazane substancje czynne nie były zarejestrowane w Wielkiej Brytanii.</p> <p><i>Źródła finansowania: brak informacji</i> <i>Konflikt interesów: złożono deklaracje konfliktu</i></p>
<p>CCSO 2016 (Kanada) <u>Padaczka lekooporna u dorosłych i dzieci</u></p>	<p><u>Brak informacji na temat terapii zespołu Westa w przypadku występowania mutacji KCNT1 oraz o możliwości zastosowania chinidyny.</u></p> <p>W leczeniu napadów zgięciowych wymienione zostały: ACTH, wysokie dawki prednizonu/prednizolonu oraz wigabatryna.</p> <p><i>Źródła finansowania: Government of Ontario, brak komercyjnego wsparcia</i> <i>Konflikt interesów: brak informacji</i></p>
<p>GSSN 2015 (Niemcy) <u>Padaczka lekooporna u dorosłych i dzieci</u></p>	<p><u>Brak informacji na temat terapii zespołu Westa w przypadku występowania mutacji KCNT1 oraz o możliwości zastosowania chinidyny.</u></p> <p>W przypadku rozpoznania padaczki lekoopornej pod postacią zespołu Westa leczenie powinno być wdrożone niezwłocznie (poziom rekomendacji B). W pierwszej linii powinno się stosować ACTH, kortykosteroidy lub wigabatrynę (poziom rekomendacji A). W przypadku niepowodzenia leków pierwszej linii można zastosować sultiam, topiramát, kwas walproinowy, zonisamid i benzodiazepiny. Dodatkowo można rozważyć dietę ketogenną (poziom rekomendacji C). Dieta ketogenna lub modyfikowana dieta Atkinsa są alternatywnymi opcjami leczenia w przypadku, gdy leczenie kortykosteroidami lub ACTH i wigabatryną są nieskuteczne.</p> <p><i>Źródła finansowania: brak</i> <i>Konflikt interesów: przedstawiono zakres konfliktu interesów</i></p>
Zespół Ohtahara	
<p>ILAE 2015 (Międzynarodowe) <u>Padaczka lekooporna u niemowląt</u></p>	<p><u>Brak informacji na temat terapii zespołu Ohtahara w przebiegu mutacji KCNT1, w tym o możliwości terapii z zastosowaniem chinidyny.</u></p> <p>Słabej jakości dowody wskazują niską skuteczność większości leków przeciwpadaczkowych. Jako leki możliwe do stosowania wskazuje się: topiramát; konwencjonalne leki przeciwpadaczkowe*, hormon adrenokortykotropowy, prednizon oraz pirydoksynę.</p> <p>*w opracowaniu nie sprecyzowano pojęcia „konwencjonalne leki przeciwpadaczkowe”</p> <p><i>Źródła finansowania: różne źródła, w tym przemysł farmaceutyczny</i> <i>Konflikt interesów: przedstawiono zakres konfliktu interesów</i></p>

Siła i stopnie rekomendacji:

AAN/AAS – stopnie rekomendacji: poziom A: ustalenie, że technologia jest skuteczna, nieskuteczna lub szkodliwa w określonym stanie w specyficznej populacji; poziom B: technologia prawdopodobnie skuteczna, nieskuteczna lub szkodliwa w określonym stanie w specyficznej populacji; poziom C: technologia może być skuteczna, nieskuteczna lub szkodliwa w określonym stanie w specyficznej populacji; poziom U: dane nieadekwatne lub sprzeczne; biorąc pod uwagę aktualną wiedzę, leczenie jest niezatwierdzone.

ILEA – Siła rekomendacji w oparciu o przegląd literatury: poziom A: ustalenie, że technologia jest skuteczna, nieskuteczna lub szkodliwa w określonym stanie w specyficznej populacji; poziom B: technologia prawdopodobnie skuteczna, nieskuteczna lub szkodliwa w określonym stanie w specyficznej populacji; poziom C: technologia może być skuteczna, nieskuteczna lub szkodliwa w określonym stanie w specyficznej populacji; poziom U: dane nieadekwatne lub sprzeczne; biorąc pod uwagę aktualną wiedzę, leczenie jest niezatwierdzone.

SIGN – siła rekomendacji: poziom A: wyniki w oparciu o przynajmniej jedną metaanalizę, przegląd systematyczny lub RCT oceniane jako 1++ (1++: Wysokiej jakości metaanalizy, systematyczne przeglądy RCT lub RCT z bardzo małym ryzykiem wystąpienia błędu) dotyczące bezpośrednio populacji docelowej lub odnalezione dowody należą do badań ocenionych jako 1** (1++: dobrze przeprowadzone metaanalizy, przeglądy systematyczne lub RCT z niskim ryzykiem wystąpienia błędu) dotyczące bezpośrednio populacji docelowej wykazujące ogólną spójność wyników.

GSSN – siła rekomendacji: poziom A: silne rekomendacja za stosowaniem, głównie na podstawie dowodów 1++ oraz 1++ (1++: Wysokiej jakości metaanalizy, systematyczne przeglądy RCT lub RCT z bardzo małym ryzykiem wystąpienia błędu), poziom B: rekomendacja za stosowaniem, głównie na podstawie dowodów 2++ oraz 2++ (2++: wysokiej jakości metodyczne prace przeglądowe badań kliniczno-kontrolnych lub kohortowych; wysokiej jakości badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe z bardzo niskim ryzykiem mylących lub stronicznych wniosków i dużym prawdopodobieństwem, że związek jest przyczynowy, 2+: Dobrze przeprowadzone badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe z niskim ryzykiem mylących lub stronicznych wniosków i umiarkowanym prawdopodobieństwem, że związek jest przyczynowy, poziom C: do rozważenia jako opcja, głównie na podstawie dowodów ocenionych jako 3 (3: nieanalityczne badania (np. opisy przypadków, serie przypadków).

6.1. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac nad zleceniem wystąpiono z prośbą o opinie eksperckie z zakresu ocenianego zagadnienia. Do momentu przekazania opracowania otrzymano 2 opinie.

w swojej opinii nie odniosła się do innych technologii lekowych stosowanych w analizowanym wskazaniu.

W poniższej tabeli przedstawiono natomiast opinię prof. Barbary Steinborn.

Tabela 7. Przegląd interwencji stosowanych, najtańszych i najskuteczniejszych w analizowanych wskazaniach według opinii eksperta klinicznego

Wskazanie	Prof. Barbara Steinborn Przewodnicząca Polskiego Towarzystwa Neurologów Dziecięcych	
	Produkty stosowane	Technologie, które mogą zostać zastąpione przez chinidynę
Padaczka lekooporna w przebiegu mutacji KCNT1	<i>Stosowanie innych leków przeciwpadaczkowych, implantacja stymulatora nerwu błędnego.</i>	<i>W przypadku mutacji w genie KCNT1 – nie są znane.</i>

Jako problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia prof. Barbara Steinborn zaznaczyła, iż w leczeniu encefalopatii padaczkowych stosowane są różne terapie farmakologiczne i nefarmakologiczne np. dieta ketogenna.

Jako potencjalne problemy ze stosowaniem ocenianej technologii ekspertka wskazała: brak badań genetycznych, które umożliwiłyby dokładne określenie etiologii napadów, brak możliwości oznaczenia poziomów chinidyny, ryzyko występowania arytmii.

6.1.1. Opinie organizacji reprezentujących pacjentów

W procesie przygotowywania raportu nie zwrócono się o opinię do organizacji reprezentujących pacjentów.

6.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W celu odnalezienia rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych zawierających chinidynę przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA i organizacji ochrony zdrowia:

- HAS – Haute Autorité de Santé – Francja;
- NICE – National Institute for Health and Clinical Excellence – Wielka Brytania;
- Department of Health – Wielka Brytania;
- NHSC – National Horizon Scanning Centre – Wielka Brytania;
- NHS – East Lancashire MMB – Wielka Brytania;
- NHS – Salford Royal – Wielka Brytania;
- CRD – Centre for Reviews and Dissemination – Wielka Brytania;
- GMMM – Greater Manchester Medicines Management Group – Wielka Brytania;
- AWMSG – All Wales Medicines Strategy Group – Walia;
- SMC – Scottish Medicines Consortium – Szkocja;
- NCPE – National Centre for Pharmacoeconomics – Irlandia;
- IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen – Niemcy;
- INAMI – Institut national d'assurance maladie-invalidité – Belgia;
- KCE – Belgian Federal Health Care Knowledge Centre – Belgia;
- CVZ – College Voor Zorgverzekeringen – Holandia;
- Gezondheidsraad – Holandia;
- the Medical and Health Research Council of The Netherlands – Holandia;

- SBU – Swedish Council on Health Technology Assessment – Szwecja;
- TLV – The Dental and Pharmaceutical Benefits Agency – Szwecja;
- DACEHTA – Danish Centre for Health Technology Assessment – Dania;
- DKMA – Danish Medicines Agency – Dania;
- SUKL – Státní ústav pro kontrolu léčiv – Czechy;
- Ministry of Health and Long-Term Care – Kanada;
- CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health – Kanada;
- AHRQ – Agency for Healthcare Research and Quality – USA;
- IECS – Institute for Clinical Effectiveness and Health Policy – Argentyna;
- DECIT–CGATS – Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia – Brazylia;
- PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee – Australia;
- MSAC – Medical Services Advisory Committee – Australia;
- PTAC – Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee – Nowa Zelandia.

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego w dniu 11.10.2018 r. nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dla stosowania chinidyny w leczeniu padaczki lekoopornej w przebiegu mutacji KCNT1.

6.3. Alternatywne technologie medyczne

Wyboru alternatywnych technologii medycznych dokonano na podstawie wytycznych klinicznych, opinii ekspertów oraz Obwieszczenia MZ z dnia 26 października 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2018 roku (DZ. Urz. Min. Zdr. 2017.129).

Obecnie w Polsce finansowaniem we wskazaniu: padaczka oporna na leczenie objętych jest osiem substancji czynnych, których przeznaczenie zgodnie z ChPL obejmuje:

- gabapentyna – w leczeniu wspomagającym napadów częściowych i wtórnie uogólnionych u dorosłych i dzieci w wieku 6 lat i starszych, w monoterapii napadów częściowych i wtórnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej;
- lewetyracetam – jako monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką; jako terapia wspomagająca: w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych, dzieci i niemowląt w wieku od 1 miesiąca z padaczką, w leczeniu napadów mioklonicznych u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat z młodzieńczą padaczką miokloniczną, w leczeniu napadów toniczno-klonicznych pierwotnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat z idiopatyczną padaczką uogólnioną;
- lamotrygina – w leczeniu padaczki:
 - dorośli i młodzież w wieku 13 lat i powyżej: w leczeniu skojarzonym lub w monoterapii napadów częściowych i uogólnionych, w tym napadów toniczno-klonicznych, napadów związanych z zespołem Lennox-Gastaut. Lamotrygina jest stosowana w leczeniu skojarzonym, jednak może zostać zastosowana jako pierwszy lek przeciwpadaczkowy włączany do leczenia zespołu Lennox-Gastaut;
 - dzieci i młodzież w wieku od 2 do 12 lat: w leczeniu skojarzonym napadów częściowych i uogólnionych, w tym napadów toniczno-klonicznych oraz napadów związanych z zespołem Lennox-Gastaut, monoterapia w typowych napadach nieświadomości;
- lakoamid – wskazany jest w terapii wspomagającej w leczeniu napadów padaczkowych częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat;
- okskاربazepina – leczenie napadów padaczkowych częściowych z towarzyszącymi lub nie – wtórnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi. Może być stosowana w monoterapii lub leczeniu skojarzonym u dorosłych i dzieci w wieku 6 lat i starszych;

- tiagabina – stosowana jest w leczeniu skojarzonym z innymi lekami przeciwpadaczkowymi napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych, które nie poddawały się leczeniu po zastosowaniu innych leków przeciwpadaczkowych. Lek można podawać tylko dorosłym i dzieciom powyżej 12 lat;
- topiramata – wskazany jest w monoterapii częściowych napadów padaczkowych, z wtórnym uogólnieniem lub bez oraz pierwotnie uogólnionych napadów kloniczno-tonicznych u osób dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku powyżej 6 lat; w terapii uzupełniającej u dzieci (w wieku 2 lat i powyżej), młodzieży i osób dorosłych z częściowymi napadami padaczkowymi z wtórnym uogólnieniem lub bez albo z pierwotnie uogólnionymi napadami padaczkowymi toniczno-klonicznymi oraz w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennox-Gastauta;
- wigabatryna – stosowana jest w leczeniu w skojarzeniu z innymi lekami przeciwpadaczkowymi u pacjentów z napadami częściowymi opornymi na leczenie, które są lub nie są wtórnie uogólnione, w przypadku gdy wszystkie inne leki przeciwpadaczkowe stosowane w skojarzeniu są niewystarczające lub źle tolerowane; Monoterapia napadów padaczkowych u niemowląt (zespół Westa).

Ponadto, lakozamid został objęty w 2016 r. refundacją w trybie art. 40 ustawy refundacyjnej we wskazaniu innym niż określony w ChPL – terapia dodana u chorych poniżej 16. roku życia z padaczką ogniskową z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej trzech prób terapii dodanej.

Brak jest obecnie produktów refundowanych w leczeniu padaczek lekoopornych w przebiegu mutacji KCNT1. Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi oraz otrzymaną opinią ekspercką zasady leczenia padaczek, powinny uwzględniać między innymi rodzaj napadów padaczkowych, wiek chorego, współistnienie innych chorób oraz dostępność form do podawania ich u chorych w wieku rozwojowym. Ze względu na fakt, iż odpowiedź na leczenie w padaczce lekoopornej jest kwestią indywidualną dobór leczenia jest często odmienny. W ocenianym wskazaniu kryterium wyboru terapii stanowi występowanie mutacji KCNT1. Brak jest obecnie dostępnych leków innych niż chinidyna stosowanych w terapii celowanej u pacjentów z powyższą mutacją. Niemniej biorąc pod uwagę fakt, iż w przypadku padaczek lekoopornych stosuje się różne połączenia leków przeciwpadaczkowych I, II, III rzędu należy uznać, iż różne połączenia leków mogą stanowić komparator dla terapii chinidyną we wnioskowanym wskazaniu. Należy zauważyć, iż w związku z ograniczeniem wiekowym wskazanym w charakterystykach ww. produktów leczniczych należy mieć na uwadze, iż w populacji niemowląt i dzieci część leków będzie stosowana we wskazaniu off-label.

7. Wskazanie dowodów naukowych

7.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu identyfikacji badań pierwotnych oraz wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania chinidyny w analizowanych wskazaniach w dniu 27 sierpnia 2018 roku przeprowadzono wyszukiwanie w bazach: Medline, Embase i Cochrane Library.

Podczas wyszukiwania wykorzystano strategie opisane w załączniku 11.1. Zastosowano kwerendy dotyczące ocenianej interwencji i populacji. Selekcji abstraktów dokonało dwóch analityków. W przypadku niezgodności wątpliwości rozstrzygano z udziałem trzeciego analityka.

Ponadto w celu odnalezienia obecnie trwających badań przeszukano stronę clinicaltrials.gov. W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono żadnych doniesień o trwających lub zakończonych badaniach prowadzonych w populacji pacjentów z padaczką lekooporną u pacjentów z mutacją KCNT1.

Zgodnie z analizą problemu decyzyjnego, w ramach zgłoszonego w zleceniu wskazania, tj. padaczka lekooporna w przebiegu mutacji KCNT1 można wyróżnić kilka rodzajów zaburzeń padaczkowych. Na tej podstawie zdecydowano o przeprowadzeniu wyszukiwania dla następujących wskazań należących grupy encefalopatii padaczkowych oraz zespołów padaczkowych w przebiegu mutacji KCNT1:

- padaczka z migrującymi napadami ogniskowymi u niemowląt (MPSI);
- zespół Westa;
- zespół Ohtahara;
- autosomalna dominująca padaczka nocna płata czołowego (ADNFLE)/ nocna padaczka czołowa (NFLE);
- inne padaczki lekooporne w przebiegu mutacji KCNT1.

Do analizy klinicznej włączano badania spełniające kryteria przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 8. Kryteria włączenia badań do analizy klinicznej

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
Populacja	Pacjenci cierpiący na: <ul style="list-style-type: none"> • padaczkę z migrującymi napadami ogniskowymi u niemowląt; • zespół Ohtahara; • zespół Westa; • autosomalną dominującą padaczkę nocną płata czołowego (ADNFLE) lub nocną padaczką czołową (NFLE); • inny rodzaj padaczki lekoopornej w przebiegu mutacji KCNT1. 	Populacja inna niż w kryteriach włączenia badań do analizy klinicznej.
Interwencja	Quinidine Sulfate, chinidinum Kinidinesulfaat, chinidinum Chinidyna (niezależnie od dawki) Ze względu na fakt, iż oceniane wskazanie stanowi wskazanie pozarejestracyjne dla stosowania chinidyny, a co za tym idzie trudną do określenia dawkę oraz bardzo małą liczebność ocenianej populacji zdecydowano o niezawężaniu wyszukiwania do postaci i dawek wskazanych w zleceniu tj. chinidinum tabletki à 200 mg	Nie zdefiniowano.
Komparator	Dowolny (nie ograniczono)	Gdy w wyniku wyszukiwania nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących oceniane interwencje z komparatorem, do analizy włączano badania bez grupy kontrolnej.
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji dotyczące	Doniesienia dotyczące mechanizmów choroby oraz mechanizmów leczenia.

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
	odpowiedzi na leczenia oraz objawów charakterystycznych dla analizowanych wskazań.	
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez, randomizowane, kontrolowane badania kliniczne. <p>W przypadku gdy nie odnaleziono przeglądów systematycznych oraz badań RCT włączano następujące typy badań:</p> <ul style="list-style-type: none"> badania kliniczne kontrolowane, nierandomizowane, badania kliniczne jednoramienne badanie obserwacyjne z grupą kontrolną, serie przypadków, w których wzięło udział co najmniej 10 pacjentów. <p>W przypadku gdy nie odnaleziono badań wskazanych powyżej zdecydowano o możliwości włączenia serii i opisów przypadków.</p>	<ul style="list-style-type: none"> publikacje pogładowe i przeglądy niesystematyczne, publikacje dostępne jedynie w postaci abstraktu, publikacje dotyczące farmakokinetyki lub mechanizmu działania, doniesienia konferencyjne, listy do redakcji.
Inne	Publikacje w języku polskim lub angielskim.	Nie zdefiniowano.

7.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

W poniższych rozdziałach przedstawiono wyniki badań spełniających kryteria włączenia do analizy klinicznej.

Nie odnaleziono badań, w których porównywano skuteczność i bezpieczeństwo chinidyny względem innej aktywnej terapii.

Nie odnaleziono również badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa komparatorów w terapii padaczki lekoopornej z mutacją KCNT1.

Do oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii z zastosowaniem chinidyny u pacjentów z padaczką lekooporną w przebiegu mutacji KCNT1 włączono jedno RCT oceniające skuteczność chinidyny vs placebo w populacji pacjentów z autosomalną dominującą padaczką nocną płata czołowego (Mullen 2018) oraz jednoramienne prospektywne badanie kliniczne w populacji pacjentów z ogniskową padaczką niemowląt (Numis 2018).

Ze względu na bardzo małą liczebność populacji badania Numis 2018 (n=4) do analizy skuteczności dodatkowo włączono 8 publikacji przedstawiających opisy leczenia serii/pojedynczych przypadków pacjentów z padaczką lekooporną w przebiegu mutacji KCNT1 z:

- ogniskową migrującą padaczką niemowląt (n=12) oraz napadami ogniskowymi (n=2): Abdelnour 2018, Dilena 2018, McTague 2018, Ko 2018, Madaan 2017, Mikati 2015, Bearden 2014,

- zespołem Westa (n=1): Fukuoka 2016.

Nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia dla zespołu Ohtahara oraz innych zespołów padaczkowych z mutacją KCNT1.

W ramach analizy bezpieczeństwa przedstawiono dodatkowo opis przypadku stanowiący doniesienie o zdarzeniu niepożądanym obserwowanym podczas terapii chinidyną ogniskowej migrującej padaczki niemowląt (Baumer 2017).

Charakterystykę włączonych badań przedstawiają poniższe tabele.

Tabela 9. Charakterystyka badań wyższej jakości przeprowadzonych w populacji z pacjentów z padaczką w przebiegu mutacji KCNT1 włączonych do analizy klinicznej

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Autosomalna dominująca padaczka nocna płata czołowego ADNPLE			
Mullen 2018 <u>Źródło finansowania:</u> Grant NHMRC, National Health	<u>Typ badania:</u> randomizowane, dwuramienne (kontrolowane placebo), jednoosrodkowe, podwójnie zaślepienie, typu cross-over, przeprowadzone w warunkach szpitalnych.	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci z autosomalną dominującą padaczką nocną płata czołowego aktualnie występujące napady 	<u>Pierwszorządowe punkty końcowe</u> <ul style="list-style-type: none"> różnica w częstości występowania napadów ogniskowych mierzonych z zastosowaniem ciągłego zapisu video-EEG (zdefiniowane jako

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><i>and Medical Research Council, brak komercyjnego wsparcia</i></p> <p><u>Konflikt interesów:</u></p> <p><i>Przedstawiono deklaracje konfliktu interesów.</i></p>	<p><u>Interwencja:</u> chinidyna, doustnie 100 mg lub 300 mg</p> <p><u>Komparator:</u> placebo</p> <p>Uczestnicy otrzymywali lek lub placebo w 2 blokach po 4 dni z 2-dniowym okresem wash-out.</p> <p>Dawka dla pierwszych pacjentów wynosiła 900mg/dobę (podzielona w trzech podaniach), dla pozostałych pacjentów dawkę można było zmniejszyć do 600 mg/dobę lub 300 mg/dobę, jeśli u pierwszych uczestników obserwowano zdarzenia niepożądane wskazujące na konieczność redukcji dawki.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u></p> <p>Częstość napadów oceniano przez 3 dni, po przyjęciu czwartej dawki (rano drugiego dnia leczenia).</p> <p><u>Terapie towarzyszące</u></p> <p>Dotychczas stosowana terapia przeciwpadaczkowa nie była przerywana lub zmieniana.</p>	<p>padaczkowe</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> występowanie chorób sercowo-naczyniowych, alergii na chinidynę lub tocznia polekowego, miastenii, małopłytkowości immunologicznej lub zakrzepowej płamicy małopłytkowej w historii choroby; zaburzenia w długości odstępu QT; niewydolność wątroby lub marskość wątroby; obecne stosowanie (ostatnie 4 tygodnie) innych leków, o których wiadomo, że wydłużają odstęp QT <p><u>Liczba pacjentów włączonych do badania:</u></p> <p>Analiza ITT: 6</p> <p>Analiza PP: 4</p> <p><u>Przyczyny utraty pacjentów z badania:</u></p> <p>utracono 2 pacjentów ze względu na wydłużenie odcinka QT (kardiotoksyczność).</p> <p>Średni wiek: 23 lata</p>	<p>napady ogniskowe z przedłużonymi ruchami dystonicznymi (> 20 sekund), zmiany widoczne w EEG występują rzadziej w stanie czuwania i snu.</p> <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe</u></p> <ul style="list-style-type: none"> różnica w częstości występowania pobudzeń napadowych (paroxysmal arousals) zdefiniowanych jako napady krótkie (<20s), brak zmian w EEG, występujące wielokrotnie podczas snu (ilość pobudzeń/godzinę snu). ≥ 50% odpowiedź na leczenie; Bezpieczeństwo.
MPSI			
<p>Numis 2018</p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <p><i>Brak informacji</i></p> <p><u>Konflikt interesów:</u></p> <p><i>Przedstawiono zakres konfliktu interesów.</i></p>	<p><u>Typ badania:</u> otwarte badanie kliniczne, prospektywne, jednoosrodkowe</p> <p><u>Interwencja:</u> chinidyna</p> <p><u>Komparator:</u> brak</p> <p>Pacjenci otrzymali dawkę wstępną 15mg/kg/dobę. Dawka maksymalna wynosiła od 60mg/kg/dobę do 100 mg/kg/dobę.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u></p> <p>12-24 mies.</p> <p><u>Terapie towarzyszące:</u></p> <p>fenobarbital, karbamazepina, bromek potasu, lewetyracetam lub dieta ketogenna</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Ogniskowa migrująca padaczka niemowląt z mutacją KCNT1; niepowodzenie wcześniejszej wielolekowej terapii przeciwpadaczkowej. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> nie sprecyzowano</p> <p><u>Liczba pacjentów włączonych do badania:</u> 4</p> <p>Wiek pacjentów: 5; 30; 2; 1,5 mies.</p>	<p><u>Punkty końcowe"</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ocena częstości i nasilenia napadów ogniskowych mierzonych z zastosowaniem zapisu video-EEG, ocena MRI; ocena stopnia rozwoju i upośledzenia funkcji poznawczych.

Tabela 10. Zestawienie opisów serii/pojedynczych przypadków przedstawionych w analizie klinicznej

Lp.	Publikacja	Wskazanie	Liczba pacjentów
1.	Abdelnour 2018	Ogniskowa migrująca padaczka niemowląt	n=1
		Napady ogniskowe	n=1
		Drgawki toniczne	n=1
2.	Dilena 2018	Ogniskowa migrująca padaczka niemowląt	n=2
3.	McTaque 2018*		n=3
4.	Ko 2018*		n=2
5.	Madaan 2017		n=1
6.	Bumer 2017**		n=1
7.	M kati 2015		Napady ogniskowe w czasie snu oraz napady wtórnie uogólnione

Lp.	Publikacja	Wskazanie	Liczba pacjentów
8.	Bearden 2014	Ogniskowa migrująca padaczka niemowląt	n=1
9.	Fukuoka 2016	Zespół Westa	n=1

*badanie kohortowe dotyczące głównie implikacji molekularnych dla przebiegu padaczki, dodatkowo przedstawiono opis wyników leczenia poszczególnych pacjentów, w tym terapii chinidyną; **doniesienie o zdarzeniu niepożądanym włączone w ramach analizy bezpieczeństwa

Ocena jakości badań włączonych do analizy

Ryzyko błędu systematycznego badania RCT – Mullen 2018 zostało ocenione narzędziem Cochrane Collaboration jako niskie.

Tabela 11. Ocena ryzyka błędu wg Cochrane Collaboration

Oceniany element	Mullen 2018
Metoda randomizacji	Nieznane
Ukrycie kodu randomizacji	Niskie
Zaślepienie badaczy i pacjentów	Niskie
Zaślepienie oceny efektów	Niskie
Niekompletne dane zaadresowane	Niskie
Selektywne raportowanie	Niskie
Inne czynniki	Niskie

Jakość badania Numis 2018 zostało ocenione w skali NICE. Badanie uzyskało 6 na 8 możliwych do uzyskania punktów. Punktacje obniżono ze względu na brak wskazania kryteriów wykluczenia oraz brak informacji o kolejnym włączaniu pacjentów.

Tabela 12. Ocena jakości badań wg skali NICE⁷

Pytanie	Numis 2018
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?	Tak
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?	Tak
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?	Nie
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?	Tak
5. Czy dane były gromadzone w sposób prospektywny?	Tak
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?	Nie
7. Czy opisano jasno wyniki badania?	Tak
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?	Tak
Podsumowanie wyników (za każdą odpowiedź twierdzącą przyznaje się 1 punkt, maksymalna liczba punktów wynosi 8)	6/8

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa

Mullen 2018 – RCT – wskazanie ADNFLE

- Skuteczność

4 pacjentów, u których zastosowano dawkę 300 mg/dobę ukończyło badanie. Średnia liczba drgawek ogniskowych notowanych w ciągu dnia w ramieniu chinidyny wynosiła 14 (SD=7,4, mediana 13, IQR 9,8-18,5). Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między badanymi grupami ($p=0,15$, 95%CI 1,5; 5). U 3 z 4 pacjentów w trakcie terapii chinidyną notowano wzrost częstości występowania drgawek ogniskowych, przy

⁷ Quality assessment for Case series. NICE guidelines (CG3); June 2003 <http://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2>

czym wynik nie osiągnął istotności statystycznej. Żaden z uczestników badania nie osiągnął 50% odpowiedzi na leczenie.

Szczegółowe wyniki w zakresie liczby napadów drgawkowych u pacjentów z badania Mullen 2018 przedstawia poniższa tabela.

Tabela 13. Liczba drgawek ogniskowych oraz pobudzeń notowanych u badanych pacjentów

Pacjent	Dawka	Drgawki ogniskowe w ciągu 3 dni			Pobudzenia napadowe (paroxysmal arousals)/h		
		chinidyna	placebo	różnica %	chinidyna	placebo	różnica %
1*	900	-	-		5,2	3,8	+37
2*	600	-	-		4,2	6,2	-32
3	300	58	50	+16	2,7	6	-55
4		59	63	-6	8,5	4,8	+77
5		47	32	+47	7	6,7	+4
6		16	14	+14	5	6,7	-25

*pacjenci wykluczeni z badania

Szczegółowe oszacowania dotyczące średniej liczby drgawek u jednego pacjenta obserwowanych w ciągu doby wskazują na brak istotnych statystycznie różnic między chinidyną a placebo w zakresie częstości występowania drgawek ogniskowych w przeliczeniu na jednego pacjenta w ciągu doby (MD=1,75 (95% CI: -7,82; 11,32)).

Tabela 14. Analiza skuteczności chinidyna vs placebo – częstość występowania napadów w przeliczeniu na jednego pacjenta w ciągu doby (oszacowania własne analityków Agencji)

Badanie	Chinidyna			Placebo			MD (95% CI) p-wartość
	Średnia liczba drgawek /pacjent /dobę	Odchylenie standardowe (SD)	N	Średnia liczba drgawek /doba/pacjent	Średnia liczba drgawek/pacjent /dobę	N	
Drgawki ogniskowe							
Mullen 2018	15,00	6,69	4	13,25	7,12	4	1,75 (95% CI: -7,82; 11,32) p=0,72

- Bezpieczeństwo

U 2 pacjentów leczonych chinidyną w dawkach 900 i 600 mg obserwowano wystąpienie wydłużenia odstępu QT, pomimo iż terapeutyczny zakres poziomu chinidyny w surowicy był poniżej wartości referencyjnych (0,61 i 0,51 µg/ml, zakres wartości referencyjnych: 1,3-5,0 µg/ml). Nie raportowano zdarzeń niepożądanych u 4 pacjentów leczonych dawką 300mg/dobę.

Numis 2018 – badanie jednoramienne – wskazanie MPSI

- Skuteczność

U wszystkich badanych pacjentów nie obserwowano znaczących zmian w ocenie częstości występowania i nasilenia drgawek (>1-2 drgawek/h przed, w trakcie i po leczeniu). Ze względu na brak skuteczności leczenie chinidyną przerwano. U 3 z 4 pacjentów obserwowano aktywną padaczkę (1 pacjent zmarł). Nie obserwowano znaczących zmian w ocenie stopnia rozwoju i funkcji poznawczych jako wyniku leczenia chinidyną.

- Bezpieczeństwo

W trakcie 12-24 miesięcznego okresu obserwacji 1/4 pacjentów (wiek:15 mies.) zmarł w wyniku zatrzymania akcji serca, przy czym leczenie chinidyną przerwano ponad 6 mies. wcześniej. Przyczynę śmierci uznano za niezwiązaną z chinidyną. Nie raportowano znaczących zdarzeń niepożądanych u leczonych pacjentów. Raportowano niewielki wzrost skorygowanego odstępu QT, przy czym nie osiągnął on wartości nieprawidłowych.

Opisy przypadków – podsumowanie – różne wskazania

- Skuteczność

W analizowanych opisach przypadków przedstawiono wyniki dla 15 pacjentów. Redukcję częstości napadów padaczkowych obserwowano u 6/11 pacjentów z lekooporną ogniskową migrującą padaczką niemowląt oraz u 1/1 pacjenta z zespołem Westa w przebiegu mutacji KCNT1. U pozostałych pacjentów odpowiedź na leczenie nie wystąpiła. U pacjentów, u których obserwowano napady ogniskowe (n=2) oraz drgawki toniczne (n=1) z wykrytą mutacją KCNT1 nie raportowano redukcji częstości napadów.

- Bezpieczeństwo

Wydłużenie odstępu QT raportowano u większości pacjentów, dla których przedstawiono dane w tym zakresie (8/13 pacjentów). Terapię chinidyną z tego powodu przzerwano u 2 pacjentów. 2/15 pacjentów zmarło podczas trwania terapii, przy czym stosowanie chinidyny nie zostało wskazane jako bezpośrednia przyczyna zgonu.

Wyniki oraz charakterystyki włączonych opisów/serii przypadków przedstawia tabela poniżej.

Tabela 15. Zestawienie wyników poszczególnych pacjentów z diagnozowaną padaczką w przebiegu mutacji KCNT1 przedstawionych we włączonych opisach przypadków

Publikacja	Wiek początkowy	Terapia skojarzona	Rodzaj napadów	Częstość napadów		Odpowiedź na leczenie	Końcowa dawka CHI (mg/kg/dobę)	Wydłużenie odstępu QT	Uwagi/ dodatkowe informacje
				przed terapią CHI	po terapii CHI				
Abdelnour 2018	13 lat	Brak informacji	Napady ogniskowe	0,82/dobę	1/dobę	Nie	37,5	Tak – przyczyna przerwania leczenia	Odpowiedź na leczenie – Definiowano jako zmniejszenie częstości napadu > 50%.
	3 mies.		MPSI	3,2/godzinę	1,4/dobę	Tak	39	Tak	
	9 lat		Napady ogniskowe	1,5/noc	16-32/dobę	Nie	60	Tak	
Dilena 2018	3,5 mies.	Tak, w trakcie trwania terapii: lewetyracetam, bromek potasu, midazolam, topiramate; w dalszej terapii lewetyracetam	MPSI	bd	Redukcja o 90%	Tak	45	Tak – zmiana dawkowania	W obu przypadkach raportowano poprawę jakości życia pacjentów, ale nie udało się osiągnąć normalizacji stopnia rozwoju
	16 mies.	Tak w trakcie trwania terapii: nie sprecyzowano dokładnie leków; w dalszej terapii chinidyna była stosowana w monoterapii	MPSI	bd	Redukcja o 90%	Tak	58	Nie	
McTague 2018	bd, pp	Tak, nie sprecyzowano	MPSI	bd	bd	Nie	40	Nie	Przejsiową redukcję częstości napadów obserwowano u pacjenta leczonego dawką 30 mg/kg/dobę. Niemniej podczas terapii wystąpił nagły rozwój ciężkiej waskulopatii w

Publikacja	Wiek	Terapia skojarzona	Rodzaj	Częstość napadów		Odpowiedź	Końcowa QT	Wydłużenie QT	Uwagi/ dodatkowe informacje
	bd, pp		MPSI	bd	bd	Tak	40	Nie	płucach i śródpiersiu powodując zagrażający życiu krwotok płucny. Przerwano terapię chinidyną. Stwierdzono o wystąpieniu niezidentyfikowanego wcześniej ukrytego zapalenia naczyń. Ostatecznie pacjent zmarł.
	bd, pp		MPSI	bd	bd	Nie (zgon pacjenta)	30	Nie	
Ko 2018	bd, pp	Brak informacji	MPSI	bd	bd	Nie	bd, nie osiągnięto poziomu terapeutycznego	Tak, przyczyna przerwania stosowania	-
	bd, pp			bd	bd	Nie	bd, osiągnięto poziom terapeutyczny	bd	
Madaan 2017	6 mies.	Tak, nie sprecyzowano	MPSI	do 10/dobę	Brak redukcji	Nie (zgon w wieku 9 miesięcy)	35	Tak – przyczyna przerwania leczenia	Ze względu na wydłużenie odstępu QT przerwano leczenie chinidyną.
Mikati 2015	11 lat	Brak informacji	Nocne napady ogniskowe	3,1/dobę	2,8/dobę	Nie	35	Tak	U 1 pacjenta nie obserwowano wydłużenia odstępu QT. Terapia chinidyną nie wykazała skuteczności u drugiego pacjenta. Wydłużenie odstępu QT wykluczyło możliwość zwiększenia dawki.
	3 lata	Tak, nie sprecyzowano	MPSI	4,15/dobę	0,83/dobę	Tak	34,4	Nie	
Bearden 2014	2 lata	Tak, topiramát, lewetyracetam, klobazam, gabapentyna, dieta ketogenna	MPSI	5-20/dobę	0	Tak	42	Nie	Po około 1 tyg. od podania dawki docelowej, obserwowano ustąpienie napadów trwające przez okres 6 tyg. Po 6 tyg. nastąpił nawrót drgawek w nasileniu od 0-2 na dzień. Po zwiększeniu dawki do 42mg/kg/dobę ponownie osiągnięto kontrolę objawów. Po 7 miesiącach pacjent miał napady padaczkowe tylko w okresach współistniejących chorób. W momencie około 10 miesiąca terapii nie notowano wystąpienia napadów od 4 miesięcy. Nie odnotowano zdarzeń niepożądanych związanych z terapią chinidyną. Nie

Publikacja	Wiek	Terapia skojarzona	Rodzaj	Częstość napadów		Odpowiedź	Końcowa	Wydłużenie	Uwagi/ dodatkowe informacje
									obserwowano nieprawidłowych wyników morfologii krwi, zaburzeń funkcji wątroby oraz EKG.
Fukuoka 2017	2,5 roku	Tak, walproinian, lamotrygina (przez okres 5 mies.) walproinian w dalszej terapii	Zespół Westa	106/miesiąc	10-30/dobę	Tak	60	Tak – utrzymujące się w normie	Obserwowano zmniejszoną aktywność w EEG. W ocenie cech rozwojowych notowano poprawę z zakresie jakości mówienia, responsywności, karmienia, utrzymania pozycji siedzącej i napięcia mięśniowego. Zredukowana częstość drgawek utrzymywała się przez okres 5 miesięcy w terapii chinidyną, kwasem walproinowym i lamotryginą. Przejściowa biegunka stanowiła zaobserwowane zdarzenie niepożądane.

pp – pacjent pediatryczny, CHI - chinidyna

Dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa

Baumer 2017

W publikacji zaraportowano wystąpienie u 9 miesięcznego chłopca z MPSI w przebiegu mutacji KCNT1 niebieskiego zabarwiania (sinicy) dłoni, stóp i ust w trakcie terapii chinidyną. Chinidynę stosowano w dawce 40 mg/kg/dobę. Nie było ekspozycji na inne leki powodujące pigmentację. Przy osiągnięciu minimalnej kontroli napadów i tempa rozwoju wstrzymano podanie chinidyny. Zabarwienie utrzymywało się przez 3 miesiące, poprawa nastąpiła w ciągu 6-miesięcznego okresu obserwacji. Nie obserwowano zmian twardówki. Nie wykonano poszerzonego badania siatkówki ze względu na stan pacjenta.

Autorzy wskazują, iż zdarzenia skórne tego typu raportowane są przy stosowaniu substancji wpływających na aktywność kanałów potasowych (np. ezogabina), przy czym podczas stosowania chinidyny tego typu powikłania notowano bardzo rzadko.

7.3. Wyniki dodatkowej analizy bezpieczeństwa

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa produktów leczniczych Quinidine Sulfate, Kinidinesulfaat, w postaci tabletek w analizowanych wskazaniach przedstawiono w rozdziale dotyczącym skuteczności klinicznej 7.2.

W niniejszym rozdziale przedstawiono analizę bezpieczeństwa opracowaną na podstawie danych odnalezionych w poniższych źródłach:

- ChPL Quinidine Sulfate BP, 200 mg (UK) – chinidyna w leczeniu malarii i nocnych skurczów nóg,
- ChPL Quinidine Sulfate, 200 mg (Izrael) – chinidyna w leczeniu wybranych zaburzeń rytmu serca: migotanie przedsionków, trzepotanie przedsionków i komorowe zaburzenia rytmu.
- stronach internetowych URPL, EMA, FDA i WHO.

Nie odnaleziono charakterystyki w języku polskim lub angielskim dla produktu Kinidinesulfaat.

Informacje dotyczące bezpieczeństwa na podstawie ChPL Quinidine Sulfate, 200 mg (UK)

Szczególne ostrzeżenia dotyczą zatrucia chinidyną (ang. cinchonism), występowania zaburzeń serca, nadwrażliwości na chinidynę, niedoboru dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej oraz trombocytopenii. Szczegółowe działania niepożądane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 16. Działanie niepożądane na podstawie ChPL Quinidine Sulfate BP, 200 mg (UK)

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane [^]
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	Trombocytopenia, wykrzepianie wewnątrznaczyniowe, hipoprotrombinemia, hemoglobinuria, zespół hemolityczno-mocznicowy, pancytopenia, pancytopenia, agranulocytoza, płamica małopłytkowa
Zaburzenia układu immunologicznego	Zapalenie skóry, obrzęk, rumień, liszaj płaski, reakcje nadwrażliwości (astma, obrzęk naczynioruchowy, nadwrażliwość na światło, gorąca i zarumieniona skóra, gorączka, świąd, płamica małopłytkowa i pokrzywka)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipoglikemia
Zaburzenia psychiczne	Pobudzenie, uczucie splątania
Zaburzenie układu nerwowego	Ból głowy, zawroty głowy, podniecenie, utrata przytomności, śpiączka, śmierć
zaburzenia oka	Niewyraźne widzenie, zaburzenia widzenia barw, zwężenie pola widzenia
Zaburzenia ucha i błędnika	Szumy uszne, upośledzenie słuchu
Zaburzenia serca	Zaburzenia przewodzenia przedsionkowo-komorowego, spadek ciśnienia krwi z niskim tętnem, wydłużenie odstępu QT, poszerzenie zespołu QRS, spłylenie załamka T
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	Skurcz oskrzeli, duszność
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka, nudności, wymioty, ból brzucha*
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Rumień, wysypka, pokrzywka, wypryskowe zapalenie skóry, obrzęk, rumień, liszaj płaski, świąd, nadwrażliwość na światło, zespół Stevensa-Johnsona
Zaburzenia mięśniowo- szkieletowe i tkanki	Oslabienie mięśni, nasilenie miastonii

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane [^]
łącznie	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niewydolność nerek, ostra niewydolność nerek (może być spowodowana mechanizmem immunologicznym lub niewydolnością krążenia), skąpomocz
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Poronienie**
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zatrucie chinidyną***

* Może wystąpić po długim czasie stosowania chinidyny.

** Toksyczne dawki chinidyny mogą wywoływać poronienie, ale niezasadne jest wstrzymanie podania leku, jeśli mniej toksyczne leki przeciwmalaryczne nie są dostępne

*** Występuje częściej w przypadku przedawkowania, ale może wystąpić nawet po normalnych dawkach. W łagodnej postaci objawy obejmują szum w uszach, upośledzenie słuchu, wysypkę, ból głowy, nudności i zaburzenia widzenia. Objawy o cięższym przebiegu mogą obejmować objawy żołądkowo-jelitowe, zaburzenia oka, zaburzenia OUN, kardiotoksyczność i śmierć. Zaburzenia widzenia (niewyraźne widzenie, zaburzenia postrzegania barw, zwężenie pola widzenia i całkowita ślepota).

[^]w ChPL nie wskazano częstości występowania działań niepożądanych

Informacje dotyczące bezpieczeństwa na podstawie ChPL Quinidine Sulfate, 200 mg (Izrael)

W opisie wskazuje się, iż preparaty chinidynowe były stosowane od wielu lat, ale istnieją tylko nieliczne dane, na podstawie których można określić częstość występowania działań niepożądanych. Jako najczęstsze działania niepożądane wymieniono: zaburzenia żołądkowo-jelitowe, w tym biegunkę, nudności, wymioty i zgagę/zapalenie przełyku. W poniższej tabeli przedstawiono częstość występowania zdarzeń niepożądanych zgłoszonych w ramach badania, w którym udział wzięło 245 dorosłych pacjentów ambulatoryjnych, którzy otrzymali chinidynę w terapii przedwczesnych pobudzeń komorowych.

Tabela 17. Działania niepożądane na podstawie badania liczącego 235 pacjentów leczonych chinidyną w terapii przedwczesnych pobudzeń komorowych, na podstawie ChPL Quinidine Sulfate, 200 mg (Izrael)

Zdarzenie niepożądane	Ilość zgłoszeń (%)
Biegunka	85 (35)
Podrażnienie górnego odcinka przewodu pokarmowego ("upper gastrointestinal distress").	55 (22)
Uczucie pustki w głowie	37 (15)
Ból głowy	18 (7)
Zmęczenie	17 (7)
Kołatania serca	16 (7)
Ból „anginopodobny” (angina-like pain)	14 (6)
Oslabienie	13 (5)
Wysypka	11 (5)
Zaburzenia widzenia	8 (3)
Zmiany nawyków sennych	7 (3)
Drżenie	6 (2)
Nerwowość	5 (2)
Brak koordynacji	3 (1)

W ChPL zwrócono uwagę, iż wymioty i biegunka występują jako pojedyncze reakcje przy osiągnięciu poziomu terapeutycznego chinidyny, ale mogą również stanowić pierwsze oznaki zatrucia chinidyną, objawiającego się: szumem w uszach, odwracalną utratą słuchu, głuchotą, zawrotami głowy, niewyraźnym lub podwójnym widzeniem, światłowstrętem, bólem głowy oraz dezorientacją i delirium. Zatrucie chinidyną jest najczęściej oznaką przewlekłej toksyczności chinidyny, ale może wystąpić u wrażliwych pacjentów po pojedynczej dawce.

Ponadto, w ciągu pierwszych kilku tygodni terapii notowano kilka przypadków hepatotoksyczności, w tym ziarniniakowego zapalenia wątroby. Remisję objawów osiągnięto w większości przypadków po wyłączeniu chinidyny z terapii.

Do objawów związanych z leczeniem chinidyną występujących w ramach zaburzeń układu immunologicznego należą: gorączka, pokrzywka, zaczerwienienie, wysypka złuszcząca, skurcz oskrzeli, zmiany

łuszczycopodobne, świąd i powiększenie węzłów chłonnych, niedokrwistość hemolityczna, zapalenie naczyń, zapalenie płuc, plamica małopłytkowa, zapalenie błony naczyniowej oka, obrzęk naczynioruchowy, agranulocytoza, zespół suchego oka, bóle stawów, bóle mięśni, wzrost poziomu enzymów mięśniowo-szkieletowych w surowicy oraz zaburzenie przypominające układowy toczeń rumieniowaty.

Raportowano wiele doniesień o omdleniu. Zgłaszano również wystąpienie drgawek, lęku i ataksji, przy czym nie określono jednoznacznie przyczyny. Jednostkowo obserwowano ostre reakcje psychotyczne występujące po pierwszej dawce chinidyny.

Do innych sporadycznie zgłaszanych działań niepożądanych należały: depresja, rozszerzenie źrenic, zaburzone postrzeganie barw, ślepotą nocną, mroczki, zapalenie nerwu wzrokowego, zaburzenia pola widzenia, nadwrażliwość na światło i zaburzenia pigmentacji.

URPLWMIPB

Analitycy Agencji nie odnaleźli materiałów dot. bezpieczeństwa stosowania ocenianych interwencji na stronie internetowej URPLWMIPB.

WHO

Analitycy Agencji przy pomocy wyszukiwarki VigiAccess 7 listopada 2018 r. odnaleźli dane na temat 6 572 zgłoszonych reakcji niepożądanych, które wystąpiły podczas leczenia chinidyną. Najczęstsze reakcje dotyczyły zaburzeń skóry i tkanki podskórnej (973) oraz zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (946). W zakresie zmian skórnych notowano przede wszystkim wystąpienie wysypki (299/946, 32%) i plamicy (200/946, 21%). W grupie zaburzeń ogólnych najczęściej raportowano przypadki gorączki (504/946, 53%) oraz wystąpienie zgonów (89/946, 9,4%). Odnotowano również wiele zgłoszeń dotyczących zaburzeń żołądkowo-jelitowych (929), w ramach których najczęściej zgłaszano biegunkę (509/929, 55%), oraz zaburzeń krwi i układu limfatycznego (876), wśród których najczęściej raportowano przypadki trombocytopenii (665/876, 76%). W podziale na grupy wiekowe tylko 19 zgłoszeń raportowano do wieku 18 lat.

Baza ADRR

W dniu 7.11.2018 analitycy Agencji dokonali wyszukiwania w bazie ADRR. Odnaleziono informację o 46 zgłoszeniach raportowanych do października 2018 r. dla grupy substancji: chinidyna, cynchonidyna, cynchonina oraz chinina. Jednocześnie w bazie ADRR podano, że liczba zgłoszeń z uwzględnieniem rodzaju reakcji wyniosła 95. Najwięcej zgłoszeń dotyczyło zaburzeń ucha i błędnika (16) oraz odchyłeń w wynikach laboratoryjnych (11). W podziale na grupy wiekowe 13 zgłoszeń reakcji raportowano do wieku 18 lat. Dla grupy wiekowej 2 mies. – 2 lata notowano po jednej reakcji z grup zaburzeń serca, zaburzeń nerek i dróg moczowych oraz zdarzenie z grupy wad wrodzonych, chorób rodzinnych i genetycznych. W przedziale 2 – 11 lat odnotowano zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej (5 zgłoszeń reakcji), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (3 zgłoszenia reakcji) oraz po jednym zgłoszeniu w grupach odchyłeń w wynikach laboratoryjnych oraz urazów, zatruc i powikłaniach po zabiegach.

EMA

Analitycy Agencji nie odnaleźli materiałów dot. bezpieczeństwa stosowania ocenianej interwencji na stronie internetowej EMA.

FDA

Analitycy Agencji nie odnaleźli materiałów dot. bezpieczeństwa stosowania siarczanu chinidyny na stronie internetowej FDA. Odnaleziono jedynie ulotkę/charakterystykę podsumowującą dla tabletek o przedłużonym uwalnianiu zawierających glukonian chinidyny oraz tabletek zawierających poligalakturonian chinidyny zarejestrowane w leczeniu arytmii. Główne ostrzeżenia w zakresie bezpieczeństwa stosowania u pacjentów z zaburzeniami rytmu serca dotyczą zwiększonej śmiertelności, działania proarytmicznego, paradoksalnego zwiększenia rytmu w czasie migotania/trzepotania przedsionków, zaostrzenia bradykardii w zespole chorego węzła zatokowo-przedsionkowego, pobudzenia nerwu błędnego oraz wystąpienia trombocytopenii.

7.4. Ograniczenia badań i analizy

Na wstępie należy podkreślić, że oceniane wskazanie stanowi wskazanie pozarejestacyjne i dotyczy populacji pacjentów z padaczką lekooporną z potwierdzoną mutacją KCNT1, którą stanowią przede wszystkim pacjenci pediatryczni, co w znacznym stopniu ogranicza możliwość realizacji badań klinicznych. Ponadto, brak jest jednoznacznie ustalonego dawkowania chinidyny w analizowanym wskazaniu, co potwierdzają włączone badania, w których początkowo podawano dawkę próbną obserwując reakcje na leczenie. Dodatkowo, w trakcie

trwania leczenia prowadzono monitorowanie stężenia chinidyny w celu osiągnięcia stężenia terapeutycznego. U wszystkich badanych pacjentów przeprowadzono badanie genetyczne w celu potwierdzenia mutacji KCNT1, co wymagało dostępu do specjalistycznych ośrodków diagnostycznych.

Do głównych ograniczeń analizy i badań do niej włączonych:

- odnalezione dowody nie przedstawiają porównania w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa z innym aktywnym leczeniem;
- dla żadnego z analizowanych wskazań nie odnaleziono dowodów naukowych z najwyższego poziomu wiarygodności tj. przeglądów systematycznych. Odnaleziono jedynie jedno badanie RCT Mullen 2018 oraz otwarte badanie Numis 2018 dotyczące odpowiednio leczenia pacjentów z autosomalną dominującą padaczką nocną płata czołowego oraz ogniskową migrującą padaczką niemowląt z mutacją KCNT1, przy czym oba badania charakteryzowały się bardzo niską jakością;
- badania charakteryzowały się mało liczebnymi populacjami albo stanowiły jedynie opisy przypadków. W badaniu randomizowanym Mullen 2017 analizę wyników przeprowadzono dla 4 z 6 włączonych pacjentów ze względu na utratę 2 pacjentów (analiza per protocol). W badaniu obserwacyjnym Numis 2017 przedstawiono wyniki leczenia jedynie 4 pacjentów. Ogółem liczba pacjentów z lekooporną padaczką w przebiegu mutacji KCNT1, dla których przedstawiono wyniki leczenia chinidyną wyniosła 23 (MPSI: 16 pacjentów (badanie prospektywne Numis 2018, n=4; opisy przypadków, n=12); napady ogniskowe ze stwierdzoną mutacją 2 pacjentów (opisy przypadków), zespół Westa – 1 pacjent (opis przypadku), ADFLE: 4 pacjentów (Mullen 2017). Przy czym należy wskazać, iż na małą liczebność wpływa zawężenie populacji z padaczką lekooporną do pacjentów z potwierdzoną mutacją KCNT1.
- badania charakteryzowały się niską jakością;
 - w badaniu randomizowanym Mullen 2017 terapię prowadzono przez okres jedynie 3 dni w trybie naprzemiennym (cross-over); podczas terapii chinidyną pacjenci przyjmowali inne leki przeciwpadaczkowe, w tym fenytoinę, o której wiadomo, iż może wpływać na wydłużenie odcinka QT;
 - w badaniu obserwacyjnym Numis 2018 nie określono jasno kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów do badania oraz szczegółowego protokołu leczenia. Ponadto, nie przedstawiono szczegółowej analizy wyników dla oceny skuteczności klinicznej chinidyny;
- w większości badań pacjenci otrzymywali terapię skojarzoną innymi lekami przeciwpadaczkowymi;
- włączone opisy pojedynczych przypadków dotyczyły głównie pacjentów z MPSI. Tylko jeden opis dotyczył leczenia zespołu Westa;
- nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia dla zespołu Ohtahara oraz innych zespołów z mutacją KCNT1;
- wyniki przedstawionych badań dotyczą stosowania różnych dawek chinidyny;
- odnalezione dowody nie przedstawiają porównania w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa z innym aktywnym leczeniem;
- brak potwierdzonych danych w zakresie bezpieczeństwa stosowania chinidyny w populacji neonatologicznej oraz pediatrycznej.

8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

W załączeniu do zlecenia Ministerstwa Zdrowia, znak PLD.46434.3118.2018.3.SK otrzymano m.in.: dane dotyczące importu docelowego oraz liczby rozpatrzonych wniosków o refundację produktów leczniczych Kinidinesulfaat, Quinidine Sulfate w analizowanych wskazaniach w 2018 roku. W dokumencie wskazano, iż wniosek dotyczy sprowadzenia 2 opakowań Quinidine Sulfate po 100 tabl. oraz 1 opakowania Kinidinesulfaat po 250 tabl. dla 2 pacjentów.

W toku postępowania analitycznego Agencja wystąpiła również do Ministerstwa Zdrowia o dane dotyczące liczby pacjentów, którzy uzyskali zgodę na import docelowy oraz na refundację produktów Kinidinesulfaat oraz Quinidine Sulfate oraz innych produktów leczniczych sprowadzanych w leczeniu padaczki lekoopornej w przebiegu mutacji KCNT1 w latach 2016-2018. W odpowiedzi wskazano, iż dla ocenianych produktów oraz innych produktów w analizowanym wskazaniu nie wydano zgód na import docelowy oraz refundację.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 18. Informacje przekazane przez Ministerstwo Zdrowia dotyczące refundacji w imporcie docelowym produktów leczniczych Kinidinesulfaat oraz Quinidine Sulfate w latach 2016-2017 w ocenianym wskazaniu

Rok	Nazwa produktów leczniczego, postać, dawka	Liczba wniosków o import docelowy	Liczba zgód na import docelowy	Liczba unikalnych numerów PESEL (we wnioskach)	Liczba sprowadzonych opakowań	Łączna kwota zgód na refundację*	Wielkość opakowania
2018	Kinidinesulfaat (chinidinum), tabletki á 200 mg	1	0	1	1	0	250 tabl.
2018	Quinidine Sulfate (chinidinum), tabletki á 200 mg	1	0	1	2	0	100 tabl.

8.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Na podstawie danych dotyczących importu docelowego produktów leczniczych Kinidinesulfaat i Quinidine Sulfate udostępnionych AOTMiT przez MZ oszacowano, iż rocznie analizowanymi produktami może być leczonych 2 pacjentów. Biorąc pod uwagę wyniki badań, klinicznych uznano, iż leki zawierające chinidynę nie będą stosowane u pacjentów przez cały rok. Przyjęto tym samym na podstawie zlecenia, iż dla pacjentów zostaną sprowadzone 2 opakowania Quinidine Sulfate po 100 tabl. oraz 1 opakowanie Kinidinesulfaat po 250 tabl. – zgodnie z wystawionym zapotrzebowaniem.

Analicy Agencji dokonali oszacowania czasu trwania terapii ww. lekami biorąc pod uwagę masę ciała dzieci w wieku 1 roku (wiek dzieci przyjęto na podstawie zlecenia MZ) i dawkowanie na podstawie wyżej opisanych badań.

Założenia:

- średnia masa ciała dzieci w wieku 1 roku w Polsce wynosi 11,95 kg (oszacowania na podstawie danym GUS z 2009 r. (https://stat.gov.pl/cps/rde/xbcr/gus/ZO_stan_zdrowia_2009.pdf - średnia masa ciała chłopców i dziewczynek w wieku 1 roku w Polsce wynosi odpowiednio 12,3 i 11,6 kg)),
- dawkowanie na podstawie badań od 35 do 60 mg/kg/dobę,
- przyjęto możliwość dowolnego dzielenia tabletek,

- przyjęto, iż obydwa leki sprowadzane są dla 2 pacjentów (leki zawierają tę samą substancję czynną, w tej samej dawce).

Biorąc pod uwagę powyższe założenia oszacowano, iż w przypadku stosowania dawkowania wynoszącego 35 mg/kg/dobę 2 opakowania Quinidine Sulfate po 100 tabl. oraz 1 opakowanie Kinidinesulfaat po 250 tabl. wystarczy na 5,6 miesięczną terapię, natomiast w przypadku stosowania 60mg/kg/dobę leki te wystarczą na 3,3 miesięczną terapię.

Przeprowadzono uproszczoną analizę wpływu na budżet, przy założeniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dla ww. produktów leczniczych we wnioskowanym wskazaniu.

Ze względu na trudności w odnalezieniu cen analizowanych produktów leczniczych cenę leków zawierających chinidynę przyjęto na podstawie danych przedstawionych na stronie <https://www.drugs.com/price-guide/quinidine> (data dostępu 13.11.2018 r.). Zgodnie z informacją udostępnioną na ww. stronie cena 100 tabletek zawierających 200 mg chinidyny mieści się w zakresie od 22,57 do 30,07 \$ tj. od 85,49 do 113,89 PLN (według kursu walut z 15.11.2018 r. udostępnionego na stronie Narodowego Banku Polskiego <http://www.nbp.pl/kursy/KursyA.html>).

Łączne koszty płatnika publicznego związane z refundacją terapii produktami zawierającymi chinidynę u pacjentów z analizowanymi wskazaniami oszacowano na ok. 380 – 510 PLN.

Tabela 19. Wyniki uproszczonej analizy wpływu na budżet: oszacowania Agencji – perspektywa NFZ

Produkt	Cena za 100 tabletek min – max PLN	Cena za opakowanie min. – max PLN	Liczba pacjentów na rok	Liczba opakowań	Sumaryczny koszt refundacji [PLN] min. – max
Kinidinesulfaat 250 tabl.	85,49 – 113,89	213,72 – 284,73	2	1	213,72 – 284,73
Quinidine Sulfate 100 tabl.		85,49 – 113,89		2	170,97 – 227,79
Razem					384,67 – 512,52

9. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot zlecenia MZ

Na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510 z późn. zm.) oraz w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację produktów leczniczych:

- Kinidinesulfaat (chinidinum), tabletki á 200 mg,
- Quinidine Sulfate (chinidinum), tabletki á 200 mg

we wskazaniu:

- padaczka lekooporna w przebiegu mutacji KCNT1.

Produkty lecznicze Kinidinesulfaat i Quinidine Sulfate w postaci tabletek nie posiadają ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej Polskiej. Produkty sprowadzane są zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2017 poz. 2211).

Wnioskowane wskazanie leków zawierających siarczan chinidyny stanowi wskazanie pozarejestrycyjne.

Problem zdrowotny

Padaczka lekooporna jest rozpoznawana, gdy dwie kolejne próby interwencji lekowych w monoterapii lub terapii dodanej nie doprowadzą do osiągnięcia utrwalonej i pełnej kontroli napadów. Przyczyny padaczki są zróżnicowane. Wpływ czynników genetycznych w rozwoju padaczek/zespołów padaczkowych przyjmuje się na poziomie 40-60%. Za rozwój padaczek odpowiadają m.in. mutacje genu KCNT1, który odpowiada za wytwarzanie protein tworzących kanały potasowe. Prądy elektryczne generowane przez kanały potasowe powstałe ze zmienionych białek KCNT1 są nieprawidłowo nasilone, co powoduje nieregulowane pobudzenie neuronów mózgu. Wyniki badań molekularnych wskazują, iż wśród epilepsji uwarunkowanych mutacją genu KCNT1 można wyróżnić m.in. padaczkę z migrującymi napadami ogniskowymi u niemowląt (MPSI); (wskaźnik chorobowości <1/1 000 000 urodzeń), zespół Westa (częstość występowania 0,25-0,42/1000 żywych urodzeń); zespół Ohtahara (zachorowalność: 1/100 000 urodzeń w Japonii oraz 1/50 000 urodzeń w Wielkiej Brytanii), autosomalnie dominująca padaczka płata czołowego/nocna padaczka czołowa (brak danych dot. częstości jego występowania).

Rekomendacje kliniczne

- Padaczka lekooporna

Odnaleziono 7 rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia padaczki lekoopornej. Żadne opracowanie nie odnosiło się do postępowania w przebiegu mutacji KCNT1. Nie przedstawiono jakichkolwiek informacji dotyczących stosowania chinidyny w leczeniu padaczki lekoopornej. Poszczególne leki przeciwpadaczkowe w różnych kombinacjach zalecane są do zastosowania w zależności od typów padaczek.

- Padaczka z migrującymi napadami ogniskowymi u niemowląt (MPSI)

Nie odnaleziono wytycznych odnoszących się do postępowania w złośliwej ogniskowej migrującej padaczce u niemowląt. Zgodnie z opinią ekspercką otrzymaną podczas prac nad zleceniem OT.434.10.2017, w leczeniu MPSI jako leki pierwszego wyboru rekomendowane są leki: lewetyracetam, rufinamid, wigabatryna, klobazam, bromki, styrypentol oraz lakozamid. Jako terapia drugiego wyboru wskazane są natomiast: stymulacja nerwu błędnego oraz dieta ketogeniczna.

- Autosomalna dominująca padaczka nocna płata czołowego (ADNFLE)/ nocna padaczka czołowa (NFLE)

Nie odnaleziono wytycznych odnoszących się do postępowania w autosomalnej padaczce nocnej płata czołowego (ADNFLE) lub nocnej padaczce czołowej (NFLE).

- Zespół Westa

Zidentyfikowano 5 opracowań dotyczących leczenia zespołu Westa. W wytycznych nie odniesiono się do występowania u pacjentów mutacji KCNT1 oraz do możliwości leczenia pacjentów z zastosowaniem chinidyny.

Wszystkie wytyczne wskazały na zastosowanie: wigabatryny, szczególnie w postaci związanej ze stwardnieniem guzowatym, ACTH lub kortykosteroidów doustnych. Niemieckie wytyczne w dalszych liniach leczenia zaproponowały: walproinian sodu, sultiam, topiramate, zonisamid i benzodiazepiny. Natomiast wytyczne NICE 2016 wskazały na możliwość zastosowania kortykosteroidów.

- Zespół Ohtahara

Zidentyfikowano 1 opracowanie wytycznych klinicznych dotyczące leczenia zespołu Ohtahara (ILEA 2015). Nie odniesiono się w nim do możliwości stosowania chinidyny. Jako leki możliwe do zastosowania wskazano: topiramate, konwencjonalne leki przeciwpadaczkowe, hormon adrenokortykotropowy, prednizon oraz pirydoksynę.

Analiza skuteczności

W wyniku przeprowadzonego w dniu 27.08.2018 r. przeszukania medycznych baz danych nie odnaleziono badań, w których porównywano skuteczności i bezpieczeństwo chinidyny vs inne aktywne terapie w leczeniu padaczki lekoopornej.

Do analizy klinicznej włączono natomiast 1 badanie RCT oceniające skuteczność chinidyny vs placebo w populacji pacjentów z autosomalną dominującą padaczką nocną płata czołowego (Mullen 2018) oraz jednoramienne prospektywne badanie kliniczne w populacji pacjentów z ogniskową padaczką niemowląt (Numis 2018). Dodatkowo włączono 8 publikacji przedstawiających opisy leczenia serii/pojedynczych przypadków pacjentów z padaczką lekooporną w przebiegu mutacji KCNT1 z:

- ogniskową migrującą padaczką niemowląt (n=12) oraz napadami ogniskowymi (n=2): Abdelnour 2018, Dilela 2018, McTague 2018, Ko 2018, Madaan 2017, Mikati 2015, Bearden 2014,

- zespołem Westa (n=1): Fukuoka 2016.

Nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia dla zespołu Ohtahara oraz innych zespołów padaczkowych z mutacją KCNT1.

Głównymi ograniczeniami analizy i badań do niej włączonych jest fakt, iż nie odnaleziono wysokiej jakości badań z najwyższego poziomu dowodów naukowych, nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia dla zespołu Ohtahara, badania charakteryzowały się mało licznymi populacjami, w większości badań pacjenci otrzymywali terapię skojarzoną chinidyną z innymi lekami przeciwpadaczkowymi. Ponadto wyniki badań dotyczyły stosowania różnych dawek chinidyny.

Analizę wyników w badaniu Mullen 2018 przeprowadzono dla 4 pacjentów, u których zastosowano dawkę 300 mg. U 3 z 4 pacjentów w trakcie terapii chinidyną vs placebo notowano wzrost częstości występowania drgawek ogniskowych, przy czym wynik nie osiągnął istotności statystycznej. Oszacowania własne analityków Agencji wskazują na brak istotnych różnic w zakresie częstości występowania drgawek ogniskowych w przeliczeniu na jednego pacjenta w ciągu doby (MD=1,75 (95% CI: -7,82; 11,32)).

W badaniu Numis 2018 (4 pacjentów) nie obserwowano znaczących zmian w ocenie częstości występowania i nasilenia drgawek (>1-2 drgawek/h przed, w trakcie i po leczeniu). Leczenie przerwano u wszystkich badanych pacjentów ze względu na brak skuteczności. Nie obserwowano znaczących zmian w ocenie stopnia rozwoju i funkcji poznawczych jako wyniku leczenia chinidyną.

W analizowanych opisach przypadków przedstawiono wyniki dla 15 pacjentów (11 pacjentów z ogniskową migrującą padaczką niemowląt (MPSI); 1 pacjent z zespołem Westa, 1 pacjent z drgawkami tonicznymi, 2 pacjentów z napadami ogniskowymi). Redukcję częstości napadów padaczkowych obserwowano u 6/11 pacjentów z lekooporną MPSI oraz u 1 pacjenta z zespołem Westa w przebiegu mutacji KCNT1. U pozostałych pacjentów odpowiedź na leczenie nie wystąpiła. U pacjentów, u których obserwowano napady ogniskowe (n=2) oraz drgawki toniczne (n=1) z wykrytą mutacją KCNT1 nie raportowano redukcji częstości napadów.

Analiza bezpieczeństwa

W badaniu Mullen 2018 u 2 pacjentów leczonych chinidyną w dawkach 900 i 600 mg obserwowano wystąpienie wydłużenia odstępu QT, co było przyczyną przerwania terapii (u pacjentów leczonych dawką 300mg/dobę nie doszło od wystąpienia tego zdarzenia).

W trakcie 12-24 miesięcznego okresu obserwacji badani Numis 2018 1/4 pacjent zmarł (wiek:15 miesięcy) w wyniku zatrzymania akcji serca, przy czym leczenie chinidyną przerwano > 6 mies. wcześniej. Przyczynę śmierci uznano za niezwiązaną z chinidyną. Poza niewielkim wzrostem skorygowanego odstępu QT (w zakresie normy), u leczonych pacjentów nie raportowano zdarzeń niepożądanych.

Z danych przedstawionych w opisach i seriach przypadków wynika, iż 2/15 pacjentów zmarło podczas trwania terapii, przy czym stosowanie chinidyny nie stanowiło bezpośredniej przyczyny zgonu. Wydłużenie odstępu QT raportowano u większości pacjentów, dla których przedstawiono dane w tym zakresie (8/13 pacjentów). Terapię chinidyną z tego powodu przerwano u 2 pacjentów.

Ponadto odnaleziono doniesienie o wystąpieniu u 9 miesięcznego chłopca z MPSI w przebiegu mutacji KCNT1 niebieskiego zabarwienia (sinicy) dłoni, stóp i ust w trakcie terapii chinidyną.

Rekomendacje refundacyjne

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dla stosowania chinidyny w leczeniu padaczki lekoopornej w przebiegu mutacji KCNT1.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

W ramach prac nad niniejszym opracowaniem przeprowadzono oszacowanie wydatków płatnika publicznego związane z refundacją produktów leczniczych Kinidinesulfaat i Quinidine Sulfate w ramach analizowanych wskazań. Na podstawie danych dotyczących wniosków o import docelowy ocenianych technologii w 2018 r. oszacowano, iż ocenianymi produktami będzie leczonych 2 pacjentów (w wieku 1 roku) z padaczką lekooporną w przebiegu mutacji KCNT1. Przyjęto, iż dla pacjentów tych zostaną sprowadzone: 2 opakowania Quinidine Sulfate po 100 tabl. oraz 1 opakowanie Kinidinesulfaat po 250 tabl., zgodnie z wystawionym zapotrzebowaniem na sprowadzenie. Uwzględniając powyższe koszt refundacji ocenianych produktów leczniczych oszacowano na ok. 380 – 510 PLN. Oszacowano jednocześnie, iż w przypadku stosowania dawkowania wynoszącego 35 mg/kg/dobę 2 opakowania Quinidine Sulfate po 100 tabl. oraz 1 opakowanie Kinidinesulfaat po 250 tabl. wystarczy na 5,6 miesięczną terapię, natomiast w przypadku dawkowania 60 mg/kg/dobę leki te wystarczą na 3,3 miesięczną terapię.

Opinie ekspertów

W toku prac uzyskano opinie dwóch ekspertów klinicznych. Zarówno [REDAKTOWANE] oraz prof. Steinborn – Przewodnicząca Polskiego Towarzystwa Neurologów Dziecięcych wyraziły pozytywną opinię na temat refundacji produktów leczniczych zawierających chinidynę w ocenianych wskazaniach. Prof. Steinborn zaznaczyła, iż *mimo że jest to zastosowanie tzw. off label i wymaga ostrożnego planowania dawkowania, z oceną kardiologiczną i monitorowaniem poziomów chinidyny taki sposób terapii może być dla wielu chorych alternatywą w leczeniu innymi lekami.* [REDAKTOWANE] wskazała, iż *w tym konkretnym przypadku chinidyna może być lekiem nie tylko indywidualnego wyboru, ale i personalizacji terapii, przykładem bardzo rzadkiego postępowania terapeutycznego nie tylko objawowego, ale przede wszystkim przyczynowego.*

10. Źródła

Problem zdrowotny	
Gertler 2018	Gertler T, Bearden D, Bhattacharjee A, et al. KCNT1-Related Epilepsy. 2018 Sep 20. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2018. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK525917/
GHN 2014	National Institutes of Health, Genetic Home Reference, Malignant migrating partial seizures of infancy https://ghr.nlm.nih.gov/condition/malignant-migrating-partial-seizures-of-infancy#statistics
Hoffman-Zacharska 2017	Hoffman-Zacharska D., Górka-Skoczylas P., Trendy i oczekiwania w badaniach podłoża molekularnego encefalopatii padaczkowych – stan na rok 2017, <i>Developmental Period Medicine</i> , 2017;XXI3,417
Hoffman-Zacharska 2017a	Hoffman-Zacharska D., Encefalopatie padaczkowe – diagnostyka następnej generacji, <i>Zakład Genetyki Medycznej, Instytut Matki i Dziecka, Warszawa Neurol Dziec</i> 2017; 26, 52: 75-83.
Mazurkiewicz-Beldzińska 2010	Mazurkiewicz-Beldzińska M., Zespoły dziecięce – ewolucja i rokowanie. <i>Polski Przegląd neurologiczny</i> , 2010, tom 6, supl. A, http://czasopisma.viamedica.pl/ppn/article/viewFile/19900/15603
McTague 2013	McTague, A., et al., Migrating partial seizures of infancy: expansion of the electroclinical, radiological and pathological disease spectrum. <i>Brain</i> , 2013. 136(5): p. 1578-1591.
Mojs 2007	Mojs E., Gajewska E., Samborski W., Problemy diagnostyczne i terapeutyczne dzieci z zespołem Westa. <i>Roczniki Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie</i> . 2007, 53, 1, 68-71
Neurologia 2014	<i>Neurologia</i> (red. A. Stępień) tom II, <i>Medical Tribune Polska</i> , Str. 179-181
NORD 2015a	National Organization for Rare Disorders, West syndrome, 2015 https://rarediseases.org/rare-diseases/west-syndrome/
Orphanet 2018	Orphanet Report Series, Prevalence and incidence of rare diseases: Bibliographic data Diseases listed by decreasing prevalence, incidence or number of published cases, June 2018, Number 2 https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_decreasing_prevalence_or_cases.pdf
Poduri 2017	Poduri A. When Should Genetic Testing Be Performed in Epilepsy Patients? <i>Epilepsy Curr</i> . 2017;17(1):16-22.
Panayiotopoulos 2010	Panayiotopoulos CP, A Clinical Guide to Epileptic Syndromes and their Treatment, Revised Second Edition Based on the ILAE classifications and practice parameter guidelines, Springer Healthcare Ltd 2010
Shbarou 2016	Shbarou R. Current Treatment Options for Early-Onset Pediatric Epileptic Encephalopathies, <i>Curr Treat Options Neurol</i> (2016), 18:44
Steinborn 2011	Leczenie padaczki u dzieci i młodzieży - Barbara Steinborn, Termedia Wydawnictwo, Poznań 2011, wyd.1
Steinborn 2013	Standardy postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w schorzeniach układu nerwowego u dzieci i młodzieży. Steinborn B.; Wydanie: 1; Lublin 2013
Szczudlik 2012	Padaczka Tom 1, pod redakcją Andrzeja Szczudlika, Joanny Jędrzejczak, Marii Mazurkiewicz-Beldzińskiej. Termedia wydawnictwa medyczne, Poznań 2012, Wydanie 1.
Szczeklik 2014	Niedzielska K., Czapiński P., Padaczka., W: Gajewski W., <i>Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych</i> , Wyd. Medycyna Praktyczna, Kraków, 2014:2104-2108.
Badania pierwotne i wtórne	
Abdelnour 2018	Abdelnour E, Gallentine W, McDonald M, Sachdev M, Jiang YH, Mikati MA: Does age affect response to Quinidine in patients with KCNT1 mutations? Report of three new cases and review of the literature. <i>Seizure</i> 2018;55:1-3
Baumer 2017	Baumer F, Sheehan M, Quinidine-associated skin discoloration in KCNT1-associated pediatric epilepsy, November 21, 2017; 89 (21)
Bearden 2014	Bearden D, Strong A, Ehn J, DiGiovine M, Dlugos D, Goldberg EM: Targeted treatment of migrating partial seizures of infancy with Quinidine. <i>Ann Neurol</i> 2014;76:457-461.
Dilena 2018	Dilena R, DiFrancesco, JC Soldovieri MV, Giacobbe A, Ambrosino P, Mosca I, Galli MA, Guez S, Fumagalli M, Miceli F, Cattaneo D, Darra F, Gennaro E, Zera F, Striano P, Castellotti B, Gellera C, Varesio C, Veggiotti P, Tagliatalata M., Early Treatment with Quinidine in 2 Patients with Epilepsy of Infancy with Migrating Focal Seizures (EIMFS) Due to Gain-of-Function KCNT1 Mutations: Functional Studies, Clinical Responses, and Critical Issues for Personalized Therapy. <i>Neurotherapeutics</i> . 2018 Aug 15.
Fukuoka 2017	Fukuoka M, Kuki I, Kawawaki H, et al. Quinidine therapy for West syndrome with KCNT1 mutation: A case report. <i>Brain Dev</i> 2017;39:80-83.
Ko 2018	Ko A, Youn SE, Kim SH, et al. Targeted gene panel and genotype-phenotype correlation in children with developmental and epileptic encephalopathy. <i>Epilepsy Res</i> 2018;141:48-55

Madaan 2018	Madaan P, Jauhari P, Gupta A, Chakrabarty B, Gulati S. A quinidine non responsive novel KCNT1 mutation in an Indian infant with epilepsy of infancy with migrating focal seizures. <i>Brain Dev.</i> 2018 Mar;40(3):229-232.
McTague 2018	McTague A, Nair U, Malhotra S, et al. Clinical and molecular characterization of KCNT1-related severe early-onset epilepsy. <i>Neurology</i> 2018;90:e55-e66.
Mikati 2015	Mkati MA, Jiang YH, Carboni M, et al. Quinidine in the treatment of KCNT1-positive epilepsies. <i>Ann Neurol.</i> 2015;78(6):995-9.
Mullen 2018	Mullen SA, Carney PW, Roten A, et al. Precision therapy for epilepsy due to KCNT1 mutations: A randomized trial of oral Quinidine. <i>Neurology</i> 2018;90:e67-e72.
Numis 2018	Numis AL, Nair U, Datta AN, et al. Lack of response to quinidine in KCNT1 - related neonatal epilepsy. <i>Epilepsia.</i> 2018;00:1-10.
Rekomendacje kliniczne	
AAN, AAS 2018	Andres M. Kanner, Eric Ashman, David Gloss, Cynthia Harden, Blaise Bourgeois, Jocelyn F. Bautista, Bassel Abou-Khalil, Evren Burakgazi-Dalkilic, Esmeralda Llanas Park, John Stern, Deborah Hirtz, Mark Nespeca, Barry Gidal, Edward Faught, Jacqueline French, Practice guideline update summary: Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: Treatment-resistant epilepsy, <i>Neurology</i> Jul 2018, 91 (2) 82-90;
PGE 2014	Dunin-Wąsowicz D, Mazurkiewicz-Beldzińska M, Steinborn B, Wheless J, Józwiak S, Treatment of pediatric epilepsy in Poland, <i>European Journal of Paediatric Neurology</i> (2015)
CCSO 2016	Provincial Guidelines For the management of Medically-refractory Epilepsy in adults And children who Are not candidates For epilepsy surgery <i>Epilepsy Implementation Task Force Critical Care Services Ontario March 2016</i>
NICE 2012 – aktualizacja 2016	Epilepsies: diagnosis and management. Clinical guideline Published: 11 January 2012, https://www.nice.org.uk/guidance/cg137 .
SIGN 2015	Diagnosis and management of epilepsy in adults. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Edinburgh: SIGN; 2015. (SIGN publication no. 143). [May 2015]. Available from URL: http://www.sign.ac.uk [dostęp: 11.01.2018 r.]
PTN 2016	Diagnostyka i leczenie padaczki u osób dorosłych — rekomendacje Polskiego Towarzystwa Neurologicznego. <i>Polski Przegląd Neurologiczny</i> , 2016, tom 12, nr 1.
PGE 2014	Dunin-Wąsowicz D., et. al., Treatment of pediatric epilepsy in Poland, <i>European Journal of Paediatric Neurology</i> (2015),
PTE 2014	Zalecenia Polskiego Towarzystwa Epileptologii dotyczące leczenia napadów padaczkowych u dorosłych. <i>Journal of Epileptology</i> • 2014 • 22 • Suplement 2 • 3–11
ILAE 2015	Wilmshurst JM., et al., Summary of recommendations for the management of infantile seizures: Task Force Report for the ILAE Commission of Pediatrics <i>Epilepsia</i> , 56(8):1185–1197, 2015
GSSN 2016	Tibussek D, et al., Treatment of Infantile Spasms: Report of the Interdisciplinary Guideline Committee Coordinated by the German-Speaking Society for Neuropediatrics, <i>Neuropediatrics</i> 2016; 47 (03): 139-150.
Pozostałe publikacje	
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 sierpnia 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (DZ. URZ. Min. Zdr. 2017.87)
ChPL Quinidine Sulfate	ChPL Quinidine Sulfate, Izrael
ChPL Quinidine Sulfate	ChPL Quinidine Sulfate, UK
OT.434.10.2017	Diacomit (styrypentol) we wskazaniu: „złośliwa ogniskowa migrująca padaczka niemowląt” Opracowanie na potrzeby oceny zasadności objęcia refundacją ze środków publicznych leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego

11. Załączniki

11.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 20. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dot. metoksalenu w bazie Medline (data wyszukiwania: 27.08.2018 r)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	Quinidine [MeSH]	6206
2	Quinidine [Title/Abstract]	6961
3	Chinidin [Title/Abstract]	15
4	Apo-Quinidine [Title/Abstract]	0
5	Apo Quinidine [Title/Abstract]	3
6	Quinora [Title/Abstract]	1
7	Quinidex [Title/Abstract]	5
8	Quinidine Sulfate [Title/Abstract]	260
9	Adaquin [Title/Abstract]	0
10	Quincardine [Title/Abstract]	0
11	Kinidinesulfaat [Title/Abstract]	0
12	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	8854
13	Drug Resistant Epilepsy [MeSH]	987
14	Drug Resistant Epilepsy [Title/Abstract]	1578
15	Drug Resistant Epilepsies [Title/Abstract]	104
16	Medication Resistant Epilepsy [Title/Abstract]	42
17	Medication Resistant Epilepsies [Title/Abstract]	1
18	Intractable Epilepsy [Title/Abstract]	3664
19	Intractable Epilepsies [Title/Abstract]	118
20	Refractory Epilepsy [Title/Abstract]	3295
21	Refractory Epilepsies [Title/Abstract]	166
22	Ohtahara Syndrome [Title/Abstract]	185
23	West Syndrome [Title/Abstract]	1068
24	Epileptic Encephalopathy [Title/Abstract]	1409
25	KCNT1 [Title/Abstract]	90
26	#13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25	10972
27	#12 AND #26	21

Tabela 21. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dot. metoksalenu w bazie Embase (data wyszukiwania: 27.08.2018 r)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	'Quinidine'/syn	22965
2	'Quinidine':ti,ab	7897
3	'Chinidin':ti,ab	27
4	'Apo-Quinidine':ti,ab	0
5	'Apo Quinidine ':ti,ab	0
6	'Quinora':ti,ab	1

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
7	'Quinidex ':ti,ab	5
8	'Quinidine Sulfate':ti,ab	293
9	'Adaquin ':ti,ab	0
10	'Quincardine ':ti,ab	0
11	'Kinidinesulfaat ':ti,ab	0
12	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	22965
13	'Drug Resistant Epilepsy'/syn	9335
14	'Drug Resistant Epilepsy':ti,ab	2571
15	'Drug Resistant Epilepsies':ti,ab	206
16	'Medication Resistant Epilepsy':ti,ab	60
17	'Medication Resistant Epilepsies':ti,ab	0
18	'Intractable Epilepsy':ti,ab	5534
19	'Intractable Epilepsies ':ti,ab	200
20	'Refractory Epilepsy':ti,ab	5576
21	'Refractory Epilepsies':ti,ab	285
22	'Ohtahara Syndrome':ti,ab	275
23	'West Syndrome':ti,ab	1592
24	'Epileptic Encephalopathy':ti,ab	2315
25	'KCNT1':ti,ab	125
26	#13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25	18032
27	#12 AND #26	31

Tabela 22. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data wyszukiwania 27.08.2018 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	MeSH descriptor: [Quinidine] explode all trees	301
2	"Quinidine":ti,ab,kw	600
3	"Chinidin":ti,ab,kw	14
4	"Apo-Quinidine":ti,ab,kw	0
5	"Apo Quinidine":ti,ab,kw	0
6	"Quinora":ti,ab,kw	1
7	"Quinidex ":ti,ab,kw	3
8	"Quinidine Sulfate":ti,ab,kw	89
9	"Adaquin":ti,ab,kw	0
10	"Quincardine":ti,ab,kw	0
11	"Kinidinesulfaat":ti,ab,kw	0
12	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	608
13	MeSH descriptor: [Drug Resistant Epilepsy] explode all trees	56
14	"Drug Resistant Epilepsy":ti,ab,kw	243
15	"Drug Resistant Epilepsies":ti,ab,kw	6
16	"Medication Resistant Epilepsy":ti,ab,kw	4
17	"Medication Resistant Epilepsies":ti,ab,kw	0
18	"Intractable Epilepsy":ti,ab,kw	158
19	"Intractable Epilepsies":ti,ab,kw	4

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
20	"Refractory Epilepsy":ti,ab,kw	284
21	"Refractory Epilepsies":ti,ab,kw	11
22	"Ohtahara Syndrome":ti,ab,kw	2
23	"West Syndrome":ti,ab,kw	39
24	"Epileptic Encephalopathy":ti,ab,kw	31
25	"KCNT1":ti,ab,kw	1
26	#13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25	658
27	#12 AND #26	1

11.2. Diagram metodologii dotyczącej włączania do przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych dotyczących stosowania Kinidinesulfaat, Quinidine Sulfate w analizowanych wskazaniach

