



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Inovelon (rufinamid)**  
**we wskazaniach:**  
**padaczka lekooporna, zespół Lennox-Gastauta,**  
**zespół Westa, zespół Rasmussena**

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności  
wydawania zgody na refundację

nr OT.4311.3.2019

Data ukończenia: 7.05.2019 r.

## Wykaz wybranych skrótów

<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AED's</b>	Leki przeciw padaczkowy (ang. anti-epileptic drugs)
<b>ACTH</b>	Hormon adrenokortykotropowy (kortykotropina)
<b>CFE</b>	Zespół Rasmussena (ang. Chronic Focal Encephalitis)
<b>EEG</b>	Elektroencefalografia
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
<b>FDA</b>	Agencja Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
<b>Komparator</b>	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b>	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2017 r., poz. 2211 z późn. zm.)
<b>LGS</b>	Zespół Lennox-Gastauta (ang. Lennox-Gastaut syndrome)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>OUN</b>	Ośrodkowy układ nerwowy
<b>TEAE</b>	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, (ang. Treatment emergent adverse events)
<b>Technologia</b>	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 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.)
<b>PLC</b>	Placebo
<b>RUF</b>	Rufinamid
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	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 późn. zm.)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 z późn. zm.)
<b>ZR</b>	Zespół Rasmussena

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>2</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>3</b>
<b>1. Podstawowe informacje o zleceniu .....</b>	<b>4</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>5</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	5
<b>3. Problem zdrowotny .....</b>	<b>6</b>
<b>4. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne .....</b>	<b>9</b>
4.1. Technologia oceniana – opis .....	9
4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą .....	10
4.3. Alternatywne technologie medyczne.....	10
<b>5. Opinie ekspertów klinicznych .....</b>	<b>10</b>
<b>6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dotyczące ocenianego produktu leczniczego .....</b>	<b>11</b>
6.1. Wytyczne kliniczne dotyczące postępowania terapeutycznego .....	11
6.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....	12
<b>7. Wskazanie dowodów naukowych .....</b>	<b>14</b>
7.1. Opis metodyki.....	14
7.2. Opis włączonych badań .....	14
7.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu .....	15
7.2.2. Ocena jakości badań .....	18
7.3. Wyniki.....	19
7.3.1. Badania pierwotne .....	19
7.3.1.1 Analiza skuteczności.....	19
7.3.2.1 Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	21
7.3.2. Przeglądy systematyczne .....	21
7.3.2.1 Analiza skuteczności.....	21
7.3.2.1 Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	22
7.3.3. Inne źródła .....	24
7.3.3.1 Analiza bezpieczeństwa.....	24
<b>8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych 25</b>	
8.1.1. Oszacowanie populacji docelowej.....	26
8.1.2. Szacunkowy koszt terapii .....	26
<b>9. Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>28</b>
<b>10. Źródła.....</b>	<b>33</b>
<b>11. Załączniki.....</b>	<b>34</b>
11.1. Strategie wyszukiwania publikacji .....	34
11.2. Diagram metodologii dotyczącej włączenia badań .....	35
<b>11.3. Badania wykluczone z analizy na podstawie pełnego tekstu.....</b>	<b>36</b>

# 1. Podstawowe informacje o zleceniu

---

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT	2019-02-01
i znak pisma zlecającego	PLD.46434.518.2019.AD

---

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

Produkt leczniczy Inovelon (rufaminide) tabletki: à 100 mg; à 200 mg; à 400 mg, we wskazaniach: padaczka lekooporna, zespół Lennox-Gastauta, zespół Westa, zespół Rasmussena, sprowadzany z zagranicy zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2018 r., poz. 1375).

---

Typ zlecenia: 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 2018 r., poz. 1375).

X 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

---

Analizowana technologia medyczna:

- Inovelon (rufaminide) tabletki à 100 mg;
- Inovelon (rufaminide) tabletki à 200 mg;
- Inovelon (rufaminide) tabletki à 400 mg.

---

Do finansowania we wskazaniach:

- padaczka lekooporna;
  - zespół Lennox-Gastauta;
  - zespół Westa;
  - zespół Rasmussena.
-

## **2. Przedmiot i historia zlecenia**

### **2.1. Korespondencja w sprawie**

Pismem z dnia 25.01.2019 r., znak: PLD.46434.518.2019.AD (data wpływu do AOTMiT 01.02.2019 r.) Minister Zdrowia na podstawie 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 w ramach importu docelowego produktu leczniczego Inovelon (rufaminide) tabletki: à 100 mg; à 200 mg; à 400 mg, we wskazaniach: padaczka lekooporna, zespół Lennox-Gastauta, zespół Westa, zespół Rasmussena.

Zgodnie z informacją przekazaną w zleceniu oceniany produkt leczniczy sprowadzany jest z zagranicy zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2017 r., poz. 2211). Zgodnie z art. 39 ustawy o refundacji na wniosek świadczeniobiorcy Minister Zdrowia może wydać decyzję o objęciu refundacją sprowadzonego leku. Jest on wtedy wydawany świadczeniobiorcy po wniesieniu opłaty ryczałtowej za opakowanie jednostkowe.

W toku prac analitycznych, zwrócono się do MZ z prośbą o przesłanie informacji/zestawienia dotyczącego refundacji w imporcie docelowym produktu leczniczego Inovelon we wskazaniach: padaczka lekooporna, zespół Lennox-Gastauta, zespół Westa, zespół Rasmussena za rok 2017-2018. Odpowiedź zawierającą brakujące informacje otrzymano 17.04.2019 r.

### 3. Problem zdrowotny

#### Uwagi analityków Agencji

Należy zwrócić uwagę, że wnioskowane wskazania dotyczą padaczki lekoopornej, zespołu Lennox-Gastauta, zespołu Westa oraz zespołu Rasmussena. Według klasyfikacji ILAE (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-Gastauta, 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. W związku z powyższym, w/w wskazania nie zawsze traktowane się jako oddzielne jednostki chorobowe, a jedynie jako zespoły występujące w ramach encefalopatii padaczkowej.

Źródło: ILAE 2017

#### Padaczka lekooporna

##### 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.

Padaczka lekooporna jest rozpoznawana, gdy dwie kolejne próby interwencji lekowych w monoterapii lub terapii dodanej (dobrze tolerowanych, właściwie dobranych i odpowiednio użytych leków) nie doprowadzą do osiągnięcia utrwalonej i pełnej kontroli napadów. Zaproponowano dwa kryteria oceny dla minimalnego czasu remisji: czas 12 miesięcy lub 3-krotność odstępu międzynaapadowego w okresie sprzed rozpoczęcia leczenia. 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.

Źródło: OT.4311.32.2018

##### 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).

Według niemieckich danych, roczna zapadalność na padaczkę lekooporną wynosi 60 osób na 100 tys. i jest najwyższa 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.

Źródło: OT.4311.32.2018

##### Etiologia i patogenez

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.

Źródło: OT.4311.32.2018

## Obraz kliniczny

Napady pierwotnie uogólnione powodują od razu utratę przytomności. Jest ona dominującym objawem napadu (jak w napadach nieświadomości) lub współistnieje z drgawkami uogólnionymi (najczęściej toniczno-klonicznymi). U tego samego chorego mogą występować różne typy napadów uogólnionych. Mogą występować napady toniczne (tylko faza skurczu mięśni) lub kloniczne (tylko faza drgawek klonicznych).

W czasie napadu o początku ogniskowym w zapisie EEG widoczna jest czynność napadowa zlokalizowana nad jedną okolicą mózgu lub w różnych okolicach obustronnie; w napadach uogólnionych występują uogólnione wyładowania napadowe, obejmujące obie półkule mózgu.

Istotne klinicznie jest ustalenie czy drgawki od początku napadu były uogólnione (napad pierwotnie uogólniony), czy początkowo były ograniczone do określonej okolicy ciała (napad częściowy).

U ~50% pacjentów ze świeżo rozpoznaną padaczką napady ustępują całkowicie po zastosowaniu w leczeniu zapobiegawczym pierwszego leku przeciwpadaczkowego. U ~30% chorych występuje *jednak padaczka lekooporna*. Umieralność chorych na padaczkę jest 2-4 razy większa niż w populacji ogólnej. Przyczyną zgonu może być bezpośrednio napad padaczkowy, zwłaszcza stan padaczkowy (10%), wypadek i obrażenia ciała związane z napadem (5%), samobójstwo (7-22%); w >10% przypadków zgon występuje nagle bez uchwytnych przyczyn. Ryzyko zgonu jest największe u chorych z nieopanowanymi napadami.

Źródło: OT.4311.11.2017

## Zespół Westa (napady zgięciowe)

### Definicja

Zespół Westa to rzadka neurologiczna choroba i występuje u niemowląt i małych dzieci. Jest ona zbiorem objawów charakteryzujących się napadami padaczkowymi/zgięciowymi, nieprawidłowymi wzorcami fal mózgowych (hipsarytmią) i niesprawnością intelektualną. Jest najczęstszym rodzajem epileptycznej encefalopatii. Może wystąpić u zdrowych niemowląt i u tych z nieprawidłowym rozwojem poznawczym.

### Epidemiologia

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).

### Etiologia i patogenez

Zespół objawowy wywołany jest zaburzeniami rozwojowymi kory mózgu, stwardnieniem guzowatym, okołourodzeniowym udarem mózgu lub zakażeniem, nieprawidłowościami chromosomalnymi, mitochondrialnymi lub metabolicznymi. Stwierdzono również mutację genu ARX i CDKL5 (STK9).

### Obraz kliniczny

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, kilkusekundowym skurczem mięśni (przeważnie zgięciowym) tułowia i kończyn, który może się powtarzać klasterowo, kilkakrotnie w ciągu dnia. Napady bywają asymetryczne, mogą się dołączyć napady ogniskowe.

### Rokowanie

Rokowanie zależy od etiologii, w zespołach objawowych jest złe. Około 1/3 dzieci może rozwinąć odporne stany padaczkowe w miarę ich wieku. Często następuje ewolucja w kierunku zespołu Lennox-Gastauta z mieszanymi typami napadów, które są trudne do kontroli i są związane z niepełnosprawnością intelektualną. Od 1/4 do 1/3 pacjentów może mieć napady, zazwyczaj o nieznannej etiologii, które ustąpią w czasie.

Źródło: OT.4311.4.2017

## Zespół Lennox-Gastauta

### Definicja

Zespół ten należy do grupy najcięższych, dziecięcych encefalopatii padaczkowych.

### Epidemiologia

Choroba występuje u dzieci po 2 roku życia z częstością 0,7-3,1%. Szacuje się, że stanowi 1-4% wszystkich przypadków dziecięcej padaczki. Dotyka nieznacznie częściej chłopców niż dziewcząt.

## **Etiologia i patogeneza**

To zespół objawowy, który może mieć wiele przyczyn, nierzadko nakładających się na zaburzenia dojrzewania mózgu. Wśród przyczyn najczęściej wymienia się podatność genetyczną, która nakłada się na zmiany strukturalne (malformacje rozwojowe, uszkodzenia niedotlenieniowe, urazowe, pozapalne) lub metaboliczne.

## **Obraz kliniczny**

Zespół Lennoxa-Gastauta charakteryzuje się różnymi napadami. Najczęściej są to upadki napadowe (*drop attacks*), nietypowe napady nieświadomości i nocne napady toniczne, rzadko miokloniczne. Rozwój psychoruchowy dzieci jest opóźniony od początku występowania napadów. Obserwuje się też wolny wzór skoków i fal w EEG (mniej niż 2,5 Hz). Objawy rozpoczynają się zwykle w okresie niemowlęctwa lub dzieciństwa, najczęściej między 3-5 rokiem życia.

## **Rokowanie**

Rokowanie jest złe, zarówno jeżeli chodzi o remisję choroby, jak i rozwój intelektualny.

Źródło: OT.4311.4.2017

## **Zespół Rasmussena**

### **Definicja**

Zespół Rasmussena (ZR) jest rzadką, postępującą chorobą mózgu, cechującą się opornymi na leczenie napadami padaczkowymi, często pod postacią padaczki częściowej ciągłej, regresem funkcji poznawczych i postępującymi deficytami neurologicznymi, głównie połowicznym niedowładem kończyn.

### **Epidemiologia**

Na świecie zarejestrowano do tej pory około 200 przypadków.

### **Etiologia i patogeneza**

Etiologia i patogeneza nie została wyjaśniona. Uważa się, że zespół Rasmussena jest schorzeniem o charakterze immunologicznym.

### **Obraz Kliniczny**

W naturalnym przebiegu choroby wyróżnia się trzy stadia. Pierwsze stadium charakteryzuje występowanie ogniskowych drgawek klonicznych lub mioklonii, obejmujących różne obszary tej samej połowy ciała. Początkowo drgawki dotyczą małych grup mięśni, np. kciuka, kciuka ust lub okolicy oczu, z czasem rozszerzają się na sąsiednie regiony, wydłuża się okres ich trwania oraz częstotliwość. Obserwuje się również napady częściowe proste czuciowe, napady częściowe złożone bez automatyzmów, rzadziej wtórnie uogólnione toniczno-kloniczne. Padaczka częściowa ciągła występuje w 56–92 % przypadków. W drugim stadium choroby (zwykle po około trzech miesiącach) pojawiają się ogniskowe objawy neurologiczne w postaci połowicznych niedowładów, zaburzeń czucia, zaburzeń widzenia, dysfajji, dyzartrii oraz stopniowy regres funkcji poznawczych. Osiągnięcie ostatniego etapu może nastąpić nawet po 10 latach, wówczas zmniejsza się częstotliwość napadów padaczkowych, ale jednocześnie deficyty neurologiczne mogą się pogłębiać.

### **Rokowanie**

Zgony w przebiegu typowego ZR są rzadkością i mogą wynikać z uszkodzenia pnia mózgu lub powikłań stanu padaczkowego.

Źródło: Kupczyk 2009



## 4. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne

### 4.1. Technologia oceniana – opis

Tabela 1. Informacje dotyczące produktu leczniczego Inovelon

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie</b>	Inovelon (rufinamide) tabletki powlekane à 100 mg; Inovelon (rufinamide) tabletki powlekane à 200 mg; Inovelon (rufinamide) tabletki powlekane à 400 mg.
<b>Kod ATC</b>	N03AF03
<b>Substancja czynna</b>	rufinamid
<b>Droga podania</b>	Podanie doustne
<b>Mechanizm działania</b>	Rufinamid moduluje aktywność kanałów sodowych, wydłużając okres ich inaktywacji.
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• padaczka lekooporna,</li> <li>• zespół Lennox-Gastaut,</li> <li>• zespół Westa,</li> <li>• zespół Rasmussena</li> </ul>
<b>Wskazania zarejestrowane</b>	Produkt Inovelon jest wskazany w leczeniu wspomagającym napadów padaczkowych w przebiegu zespołu Lennox-Gastaut u pacjentów w wieku 1 roku i starszych.
<b>Dawkowanie</b>	<p><u>Stosowanie u dzieci w wieku od roku do mniej niż czterech lat</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci nieleczeni walproinianem: Leczenie rozpoczyna się od dawki 10 mg/kg mc./dobę podawanej w dwóch równych dawkach podzielonych, w odstępie około 12 godzin. Na podstawie odpowiedzi klinicznej oraz tolerancji dawkę można zwiększać o maksymalnie 10 mg/kg mc./dobę co trzeci dzień do osiągnięcia docelowej dawki 45 mg/kg mc./dobę podawanej w dwóch równych dawkach podzielonych w odstępie około 12 godzin. Maksymalna zalecana dawka w tej populacji pacjentów wynosi 45 mg/kg mc./dobę.</li> <li>• Pacjenci leczeni walproinianem: Walproinian powoduje znaczące zmniejszenie klirensu rufinamidu, dlatego u pacjentów otrzymujących walproinian w leczeniu skojarzonym zaleca się mniejszą dawkę maksymalną produktu Inovelon. Leczenie rozpoczyna się od dawki 10 mg/kg mc./dobę podawanej w dwóch równych dawkach podzielonych w odstępie około 12 godzin. W zależności od odpowiedzi klinicznej i tolerancji dawkę można zwiększać o maksymalnie 10 mg/kg mc./dobę co trzeci dzień do osiągnięcia docelowej dawki 30 mg/kg mc./dobę podawanej w dwóch równych dawkach podzielonych w odstępie około 12 godzin. Maksymalna zalecana dawka w tej populacji pacjentów wynosi 30 mg/kg mc./dobę. Jeśli stosując produkt Inovelon nie można osiągnąć zalecanej obliczonej dawki, należy podać dawkę zaokrągloną do najbliższej liczby całych tabletek 100 mg.</li> </ul> <p><u>Stosowanie u dzieci w wieku czterech lat lub starszych oraz u osób o masie ciała mniejszej niż 30 kg</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci o masie &lt;30 kg nieleczeni walproinianem: Leczenie rozpoczyna się od dawki 200 mg/dobę. Na podstawie odpowiedzi klinicznej oraz tolerancji dawkę można zwiększać o 200 mg/dobę nawet co trzeci dzień, do osiągnięcia maksymalnej zalecanej dawki wynoszącej 1000 mg/dobę. U ograniczonej liczby pacjentów analizowano leczenie dawkami do 3600 mg/dobę.</li> <li>• Pacjenci o masie &lt;30 kg otrzymujący walproinianem: Ponieważ walproinian powoduje znaczące zmniejszenie klirensu rufinamidu, zaleca się mniejszą dawkę maksymalną produktu Inovelon u pacjentów o masie &lt;30 kg otrzymujących walproinian w leczeniu skojarzonym. Leczenie rozpoczyna się od dawki 200 mg/dobę. W zależności od odpowiedzi klinicznej i tolerancji po upływie co najmniej 2 dni dawkę można zwiększać o 200 mg/dobę do osiągnięcia maksymalnej zalecanej dawki wynoszącej 600 mg/dobę.</li> </ul> <p><u>Stosowanie u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku czterech lat lub starszych, o masie ciała równej lub większej niż 30 kg</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci o masie &gt;30 kg nieleczeni walproinianem: Leczenie rozpoczyna się od dawki dobowej 400 mg. Na podstawie odpowiedzi klinicznej oraz tolerancji dawkę można zwiększać o 400 mg/dobę nawet co drugi dzień, do osiągnięcia maksymalnej zalecanej dawki dobowej. U ograniczonej liczby pacjentów analizowano stosowanie dawki do 4 000 mg/dobę (pacjenci o masie ciała 30 -50 kg) lub 4 800 mg/dobę (pacjenci o masie ciała ponad 50 kg).</li> <li>• Pacjenci o masie &gt;30 kg otrzymujący walproinianem: Leczenie rozpoczyna się od dawki dobowej 400 mg. W zależności od odpowiedzi klinicznej i tolerancji dawkę można zwiększać o 400 mg/dobę nawet co drugi dzień, do osiągnięcia maksymalnej zalecanej dawki dobowej.</li> </ul>
<b>Przeciwwskazania</b>	Nadwrażliwość na substancję czynną, na pochodne triazolu lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16 stycznia 2007 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 9 stycznia 2012
<b>Podmiot odpowiedzialny</b>	Eisai GmbH Lyoner Straße 36 60528 Frankfurt am Main Niemcy
<b>Status leku sierocego (TAK/NIE)</b>	NIE

Na terenie Unii Europejskiej dostępne są również następujące opakowania:

- Inovelon 400 mg/ml, zawiesina doustna, 460 ml, nr EU: EU/1/06/378/017

Źródło: EMA Inovelon, [Rejestr Produktów Leczniczych](#), [data dostępu 08.04.2019 r.]

W toku prac analitycznych zidentyfikowano lek generyczny o nazwie „Banzel”, dostępny na terenie USA. Jest zarejestrowany do stosowania w leczeniu wspomagającym napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennox-Gastauta u dzieci w wieku 4 lat i starszych oraz u dorosłych

Źródło:

<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&AppNo=021911>

<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&AppNo=201367>

[data dostępu: 08.04.2019 r.]

## 4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

Odnaleziono zlecenie MZ z dnia 13.01.2016 r. (znak pisma: PLD.46434.169.2016.AŁ) dotyczące przygotowania opracowania oceny technologii medycznych ws. „zasadności finansowania terapii produktem leczniczym Inovelon (rufinamid) we wskazaniu: padaczka lekooporna pod postacią zespołu Lennox-Gastauta, ograniczonego do określenia skuteczności, profilu bezpieczeństwa oraz opłacalności finansowania tym produktem przy uwzględnieniu ceny CER i CUR oraz w przypadku odnalezienia technologii alternatywnych wobec ocenianego leku określenia ICER i ICUR”. Pismo zawierało załącznik zawierający dane dotyczące produktu leczniczego Inovelon za lata 2012-2015.

## 4.3. Alternatywne technologie medyczne

W celu odnalezienia aktualnie refundowanych w Polsce produktów leczniczych stosowanych we wnioskowanych wskazaniach, przeszukano obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. z 2019 r., poz. 19). Wyszukiwania przeprowadzono 15.04.2019 r., stosując słowa kluczowe *‘padaczka lekooporna’*, *‘zespół Lennox-Gastauta’*, *‘zespół Westa’*, *‘zespół Rasmussena’*.

W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano 6 substancji czynnych (kilkadziesiąt preparatów) stosowanych we wskazaniach:

- padaczka oporna na leczenie - refundacja 16 produktów leczniczych, zawierających 6 substancji czynnych: gabapentynę, lewetyracetam, okskarbazepinę, tiagabinę, topiramę, wigabatrynę;
- zespół Westa – refundacja 1 produktu leczniczego, zawierającego 1 substancję czynną: wigabatrynę

W obwieszczeniu nie zidentyfikowano refundowanych produktów leczniczych stosowanych we wskazaniach: zespół Lennox-Gastauta oraz Zespół Rasmussena.

Jednocześnie eksperci kliniczni nie wskazali żadnej technologii alternatywnej dla ocenianej interwencji.

Biorąc pod uwagę powyższe, jako komparatory uznano aktualnie stosowane leki p/padaczkowe oraz placebo.

## 5. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac, Agencja wystąpiła do 5 ekspertów klinicznych z prośbą o przygotowanie opinii dotyczących stosowania produktu Inovelon (rufinamid) we wskazaniach: padaczka lekooporna, zespół Lennox-Gastauta, zespół Westa, zespół Rasmussena. Do dnia 15.04.2019 r. nie otrzymano odpowiedzi.

## 6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dotyczące ocenianego produktu leczniczego

### 6.1. Wytyczne kliniczne dotyczące postępowania terapeutycznego

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej, przeszukano następujące źródła:

- Guideline International Network, <http://www.g-i-n.net/>;
- Medical Guidelines <http://www.medicalguidelines.pl/>;
- Trip Database, <https://www.tripdatabase.com/>;
- UpToDate, <http://www.uptodate.com/home>;
- Guidelines Central (GC), <http://www.guidelinecentral.com>;
- ICSI, <http://www.icsi.org/>;
- Medycyna Praktyczna (MP), <http://www.mp.pl/>;
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE), <https://www.nice.org.uk>;
- National Health and Medical Research Council (NHRMC), <https://www.nhmrc.gov.au>;
- National Guideline Clearinghouse (NGC), <https://www.guideline.gov/>;
- New Zealand Guidelines Group (NZGG), <https://www.health.govt.nz/>;
- Prescrire International, <http://english.prescrire.org/en>;
- RACGP, <http://www.racgp.org.au/>;
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network, <http://www.sign.ac.uk>;
- Termedia, <http://www.termedia.pl>.
- Polskie Towarzystwo Neurologiczne (PTN), <https://ptneuro.pl/>;
- European Academy of Neurology (EAN), <https://www.ean.org/>;
- American Academy of Neurology (AAN), <https://www.aan.com/>;

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 08.04.2018 r. W wyniku wyszukiwania na powyższych stronach odnaleziono 2 wytyczne praktyki klinicznej dotyczących wnioskowanego wskazania. Zidentyfikowano również draft dokumentu opisującego standardy postępowania w przypadku leczenia padaczki u dzieci i młodzieży wydanego przez SIGN (planowana data publikacji 3 kwartał 2019 r.). Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2. Przegląd zaleceń postępowania farmakologicznego we wnioskowanych wskazaniach

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
American Academy of Neurology AAN 2018 (USA)	<p><u>LGS</u> W przypadku leczenia pacjentów z zespołem Lennoxa-Gastauta, <b>rufinamid</b> jest skuteczny jako terapia dodatkowa, ale korzyści z jego stosowania są niewiekie.</p> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów: 3 badania klasy I</i> <i>Konflikt interesów: informacje dotyczące konfliktu interesów dostępne na stronie www.aan.com.</i></p>
National Institute for Health and Care Excellence NICE 2012 (aktualizacja z 2018 r.) (UK)	<p><u>LGS</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• I linia leczenia: należy ustalić linię leczenia wraz ze specjalistą w leczeniu padaczki dziecięcej; Walproinian sodu (nie należy stosować u dziewcząt i kobiet, w tym u młodych dziewcząt poniżej wieku dojrzewania, chyba że alternatywne metody leczenia nie są odpowiednie a warunki programu zapobiegania ciąży nie są spełnione; nie stosować u kobiet w ciąży).</li> <li>• Terapie dodatkowe: lamotrygina.</li> <li>• Inne leki padaczkowe możliwe do rozważenia (III linia leczenia): felbamat (W momencie publikacji wytycznych felbamat nie posiadał pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w Wielkiej Brytanii), <b>rufinamid</b>, topiramát.</li> <li>• Nie zalecane AED: karbamazepina, gabapentyna, okskarbazepina, pregabalina, tiagabina, wiga batryna.</li> </ul> <p><u>Zespół Westa</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• I linia leczenia: należy ustalić linię leczenia wraz ze specjalistą w leczeniu padaczki dziecięcej; steryd:</li> </ul>

	<p>prednizolon lub ACTH (w momencie publikacji, lek ten nie posiadał pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w Wielkiej Brytanii dla tego wskazania i / lub populacji, należy uzyskać i udokumentować świadomą zgodę na leczenie) lub wigabatryna</p> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów: brak informacji</i></p> <p><i>Konflikt interesów: szczegółowe informacje zamieszczono na stronie: <a href="https://www.nice.org.uk/about/who-we-are/policies-and-procedures">https://www.nice.org.uk/about/who-we-are/policies-and-procedures</a></i></p>
<p><b>Scottish Intercollegiate Guidelines Network SIGN 2018</b> (planowana data publikacji jesień 2019) (Szkocja)</p>	<p><b>LGS</b> U dzieci z zespołem Lennox-Gastauta za terapię wspomagającą można uznać <b>rufinamid</b> (od 4 r.ż.), klobazam (od 2 r.ż.), lamotryginę (od 2 r.ż.) oraz topiramát (od 2 r.ż.).</p> <p><b>Zespół Westa</b> W leczeniu dzieci z zespołem Westa, w pierwszej linii leczenia wymienia się sterydy (prednizolon lub ACTH). Należy ściśle monitorować dzieci pod kątem wystąpienia zdarzeń niepożądanych. W przypadku dzieci z zespołem Westa w przebiegu stwardnienia guzowatego.</p> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów:</i> 1++ (wysokiej jakości metaanalizy, systematyczne przeglądy RCT lub RCT z bardzo niskim ryzykiem stronniczości); 1+ (dobrze przeprowadzone metaanalizy, systematyczne przeglądy RCT lub RCT z niskim ryzykiem stronniczości); 1- (metaanalizy, systematyczne przeglądy RCT lub RCT z wysokim ryzykiem błędu systematycznego); 4 (opinia ekspercka).</p> <p><i>Konflikt interesów: autorzy wytycznych wypełniali deklaracje konfliktu interesów. Podpisane formularze są dostępne na stronie <a href="http://www.sign.ac.uk">www.sign.ac.uk</a></i></p>

Zdaniem American Academy of Neurology (AAN 2018), rufinamid jest skuteczny jako terapia dodatkowa u pacjentów z LGS, ale korzyści z jego stosowanie są niewielkie. Wytyczne organizacji NICE, mówią o możliwości zastosowania rufinamidu w 3 linii leczenia pacjentów z LGS. U dzieci od 4 r.ż., można zastosować rufinamid jako terapię wspomagającą (SIGN 2018).

## 6.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W celu odnalezienia rekomendacji refundacyjnych dotyczących stosowania leku Inovelon (rufinamid) we wnioskowanym wskazaniu, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Australia (PBS) – <http://www.pbs.gov.au/>;
- Medical Services Advisory Committee (MSAC) <http://www.msac.gov.au/>;
- Francja (HAS) – <http://www.has-sante.fr/>;
- Kanada (CADTH) – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca/>;
- Wielka Brytania (NICE) – <http://www.nice.org.uk/>;
- Szkocja (SMC) – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- Irlandia (NCPE) – <http://ncpe.ie/>;
- Walia (AWMSG) – <http://www.awmsg.org/>;
- Holandia (ZN) – <http://zorginstituutnederland.nl/>;
- Niemcy (IGWIG, GBA) – <http://g-ba.de/> oraz <https://www.iqwiq.de/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 08.04.2019 r. przy zastosowaniu słów kluczowych 'inovelon', 'rufinamide', 'banzel', 'rufinamid'. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 4 rekomendacje pozytywne dotyczące leku Inovelon (rufinamid). Większość decyzji o finansowaniu ze środków publicznych, nie jest obojętna warunkami, a jedynie kanadyjska agencja CDEC rekomenduje stosowanie produktu, pod warunkiem spełnienia określonych kryteriów.

W tabeli poniżej, przedstawiono szczegółowe informacje dotyczące finansowaniu leczniczego Inovelon ze środków publicznych.

Tabela 3. Rekomendacje dotyczące finansowania produktu leczniczego Inovelon ze środków publicznych

Organizacja, rok Kraj	Treść rekomendacji
<b>AWMSG 2012/2013 (Walia)</b>	Rekomendacja: <b>pozytywna</b>  Rufinamid jest zalecany jako terapia wspomagająca w leczeniu napadów związanych z zespołem Lennoxa-Gastauta u pacjentów w wieku 4 lat i starszych, u których udowodniono inne leczenie wspomagające nieoptymalne lub nie były tolerowane. Rufinamid jest zalecany jako terapia wspomagająca u pacjentów w wieku czterech lat i starszych z zespołem Lennoxa-Gastauta, u których inne leczenie wspomagające okazało się nieoptymalne lub nie tolerowane.
<b>CDEC 2012 (Kanada)</b>	Rekomendacja: <b>pozytywna</b>  Rufinamid jest zaleczony w leczeniu uzupełniającym napadów związanych z zespołem Lennoxa-Gastauta u pacjentów spełniających <b>wszystkie</b> poniższe kryteria: <ul style="list-style-type: none"> <li>• opieka lekarza doświadczonego w leczeniu napadów związanych z zespołem Lennoxa-Gastauta;</li> <li>• obecnie przyjmowanie dwóch lub więcej leków przeciwpadaczkowych;</li> <li>• obecnie stosowane leki przeciwpadaczkowe są nieskuteczne lub nieodpowiednie.</li> </ul>
<b>HAS 2009 (Francja)</b>	Rekomendacja: <b>pozytywna</b>  Komitet ds. Przejrzystości zaleca umieszczenie rufinamidu na liście leków refundowanych przez ubezpieczenie społeczne oraz na liście leków zatwierdzonych do użytku przez szpitale i różne służby publiczne.
<b>SMC 2019 (Szkocja)</b>	Rekomendacja: <b>pozytywna</b>  Rufinamid jest dopuszczony do ograniczonego stosowania w NHS Scotland jako terapia wspomagająca w leczeniu napadów związanych z zespołem Lennoxa-Gastauta u pacjentów w wieku od 1 roku do ≤4 lat u których nie powiodło się leczenie innymi lekami przeciwpadaczkowymi lub nie tolerują ich.

## 7. Wskazanie dowodów naukowych

### 7.1. Opis metodyki

W celu identyfikacji badań pierwotnych oraz opracowań wtórnych dotyczących zastosowania leku Inovelon (rufinamid) we wskazaniach: padaczka lekooporna, zespół Lennox-Gastauta, zespół Westa, zespół Rasmussena. przeprowadzono wyszukiwanie w bazach: PubMed, Embase i Cochrane Library. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 05.04.2019 r. Zastosowane strategie wyszukiwania zostały przedstawione w 11.1. *Strategie wyszukiwania publikacji.*

W tabeli poniżej, przedstawiono kryteria włączenia badań do niniejszego opracowania.

**Tabela 4. Kryteria włączenia badań**

Element PICOS	Kryteria włączenia	
	Badania pierwotne	Badania wtórne
<b>Populacja</b>	Populacja pacjentów ze wskazaniami: 1. Padaczka lekooporna; 2. Zespół Lennox-Gastauta; 3. Zespół Westa; 4. Zespół Rasmussena.	Populacja pacjentów ze wskazaniami: 1. Padaczka lekooporna; 2. Zespół Lennox-Gastauta; 3. Zespół Westa; 4. Zespół Rasmussena.
<b>Interwencja</b>	rufinamid	rufinamid
<b>Komparator</b>	Aktualnie stosowane leki p/padaczkowe, placebo.	Aktualnie stosowane leki p/padaczkowe, placebo.
<b>Punkty końcowe</b>	Dowolne istotne klinicznie	Dowolne istotne klinicznie
<b>Rodzaj badania</b>	Badania kliniczne o najwyższym poziomie wiarygodności.	Przeglądy systematyczne badań RCT/CCT z metaanalizą
<b>Inne</b>	Publikacje pełnotekstowe w języku angielskim lub polskim	Publikacje pełnotekstowe w języku angielskim lub polskim

### 7.2. Opis włączonych badań

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania, zidentyfikowano 5 opracowań pierwotnych oraz 3 przeglądy systematyczne spełniające kryteria włączenia.

#### Opracowania pierwotne:

- Badane o akronimie STUDY 303 (nr NCT 01405053) - wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie III fazy; porównujące rufinamid vs dowolny lek p/padaczkowy, przeprowadzone u pacjentów w wieku  $\geq 1$  do  $< 4$  lat z rozpoznaniem LGS. Badanie to oznaczono jako zakończone, wyniki opublikowane zostały w jednej publikacji pełnotekstowej (Arzimanoglou 2019) oraz w formie abstraktu konferencyjnego (Arzimanoglou 2017);
- Badanie Grosso 2014 – otwarte, retrospektywne badanie pragmatyczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania rufinamidu u dzieci w wieku poniżej 4 lat z zespołami encefalopatii padaczkowych;
- Badanie Kim 2018 - retrospektywne badanie obserwacyjne pacjentów z zespołem LGS w wieku 1-4 lat, otrzymujących rufinamid jako leczenie uzupełniające;
- Ohtsuka 2014 – wieloośrodkowe, randomizowane badanie z podwójnym zaślepieniem, oceniające skuteczności, bezpieczeństwo i farmakokinetykę rufinamidu w leczeniu uzupełniającym u pacjentów w wieku 4-30 lat z zespołem LGS;
- Badanie Yildiz 2018 – retrospektywne badanie obserwacyjne oceniające wpływ rufinamidu na częstość występowania napadów padaczkowych, u pacjentów w wieku od 3,5 do 17 lat z padaczką lekooporną i napadami padaczkowymi niereagującymi na klasyczne leki p/padaczkowe.

Przeglądy systematyczne:

- Publikacja Alsaad 2014 –przeгляд systematyczny z metaanalizą 5 badań RCT, oceniający ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych ze strony OUN u pacjentów leczonych rufinamidem.
- Publikacja Panebianco 2018 (Cochrane Colaboration) – przeгляд systematyczny z metaanaliza 6 badań RCT (Biton 2011, Brodie 2009, Elger 2010, Glauser 2005, Glauser 2008, Ohtsuka 2014), oceniający skuteczność
- Xu 2016 – metaanaliza 5 badań RCT (liczba pacjentów-1512) oceniająca skuteczność i bezpieczeństwo rufinamidu w padaczce lekoopornej.

Z powodu odnalezienia nowszej publikacji tj. Panebianco 2018 (Cochrane Colaboration) z 2018r., zawierającej te same badania RCT (tj. Biton 2011, Brodie 2009, Elger 2010, Glauser 2008, Ohtsuka 2014), zdecydowano się odstąpić od opisu i przedstawienia wyników z w/w publikacji.

**7.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu**

W tabelach poniżej przedstawiono charakterystyki i wyniki badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

**Tabela 5. Charakterystyka i wyniki badań pierwotnych włączonych do przeglądu**

Nazwa badania	Charakterystyka badania	Kryteria selekcji; liczba pacjentów	Punkty końcowe
<b>STUDY 303 (NCT01405053)</b> <b>Publikacja Arzimanoglou 2019</b>  <u>Źródło finansowania:</u> Eisai Inc. Publikacja: Arzimanoglou 2019	Wieloośrodkowe (19 ośrodków w Europie, Kanadzie oraz USA), randomizowane, otwarte badanie III fazy; <u>Okres obserwacji:</u> 106 tyg. (2 tygodniowa faza dostosowania dawki i 104 tyg. faza podtrzymywania leczenia) <u>Interwencja:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• rufinamid <math>\leq 45</math> mg/kg/dobę;</li> <li>• dowolny lek p/padaczkowy dobierany dodatkowo przez badacza do istniejącego schematu leczenia.</li> </ul> Dawkowanie rufinamidu: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 10 mg/kg/dobę, dawkę zwiększano o 10 mg/kg/dobę co 3 dni do dawki 40 mg/kg/dobę, a następnie zwiększono o 5mg/kg/dobę do dawki podtrzymującej 45 mg/kg/dobę.</li> </ul> Dawkowanie leku p/padaczkowego: <ul style="list-style-type: none"> <li>• wybór leku i dawkowanie wg praktyki badacza</li> </ul>	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjenci w wieku <math>\geq 1</math> do <math>&lt; 4</math> lat z rozpoznaniem LGS (obecność spowolnionego rytmu EEG – mniej niż 3Hz, lub/albo obecność zespołów wieloiglica-fala ang. polyspikes-waves);</li> <li>• niewystarczająca odpowiedź na leczenie pomimo przyjmowania od 1 do 3 leków p/padaczkowych przez co najmniej 8 tygodni przed randomizacją;</li> <li>• dokumentacja wystąpienia napadów, oraz dokumentacja leczenia lekami p/padaczkowymi podczas 8 tygodniowego okresu przed randomizacją.</li> </ul> <u>Kryteria wykluczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wrodzony zespół krótkiego odstępu QT w wywiadzie;</li> <li>• wcześniejsze leczenie rufinamidem.</li> </ul> <u>Liczba pacjentów:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• rufinamid: 25</li> <li>• grupa AED's: 12</li> </ul>	<u>Pierwszorzędowe:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zmiana w kwestionariuszu CBCL (w zakresie wyniku całkowitego) względem wartości wyjściowej.</li> </ul> <u>Drugorzędowe:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Czas odstawienia rufinamidu lub innego leku p/padaczkowego;</li> <li>• Pogorszenie kontroli napadów padaczkowych;</li> <li>• Zmiana w kwestionariuszu CBCL względem wartości wyjściowej;</li> <li>• Zmiana w kwestionariuszu rozmowy mowy (LDS) trakcie okresu podtrzymywania leczenia;</li> <li>• Zmiana w kwestionariuszu jakości życia dziecka z padaczką.</li> </ul> <u>Bezpieczeństwo</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Działania niepożądane związane z leczeniem (TEAE's)</li> </ul>
<b>Grosso 2014</b>  <u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji	Otwarte, retrospektywne badanie pragmatyczne; <u>Okres obserwacji:</u> 12,2 msc (średnio) <u>Interwencja:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• rufinamid 31,5 mg/kg/dobę (średnio);</li> <li>• rufinamid + kwas walproinowy 44,2 mg/kg/dobę (średnio);</li> </ul> Dawkowanie rufinamidu: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 5-10mg/kg/dobę, a następnie przez tydzień zwiększano dawkę o 5-10 mg/kg/dobę do ostatniej dawki (brak informacji o dawce maksymalnej)</li> </ul>	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek poniżej 4 lat;</li> <li>• napady padaczkowe odporne na leczenie co najmniej dwóch AED's;</li> <li>• co najmniej 4 napady w ciągu ostatnich 3 miesięcy.</li> </ul> <u>Kryteria wykluczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjenci dotknięci zaburzeniami neurodegeneracyjnymi.</li> </ul> <u>Liczba pacjentów:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zespół Othhara: 3;</li> <li>• migrujące napady częściowe niemowląt: 1</li> <li>• zespół Westa: 4;</li> <li>• zespół Draveta: 6;</li> <li>• padaczka z napadami miokloniczno-astatycznymi: 1;</li> <li>• zespół Lennox-Gastauta: 4;</li> <li>• padaczka objawowa – ogniskowa:</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zmniejszenie ilości napadów</li> </ul> <u>Bezpieczeństwo</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Działania niepożądane związane z leczeniem;</li> <li>• Przerwanie leczenia.</li> </ul>

		8; • padaczka objawowa – ogniskowa (prawdopodobnie): 10; • pacjenci niesklasyfikowani: 6. Łącznie: 40 pacjentów.	
<b>Kim 2018</b>  <u>Źródło finansowania:</u> Eisai Korea	Retrospektywne badanie obserwacyjne; <u>Okres obserwacji:</u> 12 tyg <u>Interwencja:</u> • rufinamid w początkowej dawce 200 mg a następnie 400, 600, 800 aż do maksymalnej dawki 1000 mg/tydzień • rufinamid + kwas walproinowy: 200 mg, 400 aż do 600 mg/tydzień	<u>Kryteria włączenia:</u> • Pacjenci w wieku ≤ 20 lat z diagnozą LGS; • 4 lub więcej epizodów padaczki w ciągu ostatniego miesiąca; <u>Kryteria wykluczenia:</u> • Postępujące zmiany w mózgu, • Neurodegeneracja, • Zaburzenia metaboliczne; • Mniej niż 4 napady padaczkowe w okresie jednego miesiąca; • Leczenie innymi AED's z wyjątkiem benzodpazepiny <u>Liczba pacjentów:</u> 15	<u>Pierwszorządowe:</u> • Zmniejszenie częstości napadów padaczkowych
<b>Ohtsuka 2014</b>  <u>Źródło finansowania:</u> Eisai Co., Ltd. (Tokio, Japonia), grant rządu Japonii z programu „Drug Lag”	Wieloośrodkowe, randomizowane, badanie kliniczne; <u>Okres obserwacji:</u> 12 tyg. <u>Interwencja:</u> • rufinamid zgodnie z ustalonym wcześniej harmonogramem w oparciu o masę ciała (szczegóły w publikacji)	<u>Kryteria włączenia:</u> • Pacjenci w wieku 4-13 r.z., o masie ciała 15 kg lub więcej; • Diagnoza LGS, potwierdzona EEG w ostatnich 6 msc; • Co najmniej 90 napadów w ciągu ostatnich 28 dni. <u>Kryteria wykluczenia:</u> • Nieprawidłowości elektrokardiograficzne/laboratoryjne <u>Liczba pacjentów:</u> 59	<u>Pierwszorządowe:</u> • Procentowe zmniejszenie częstości napadów toniczno-klonicznych w ciągu 28 dni; <u>Drugorzędowe:</u> • Procentowa zmiana całkowitej częstości napadów; • 50 % zmniejszenie się częstości napadów toniczno-klonicznych; • Procentowa zmiana częstości napadów innych niż toniczno-kloniczne; • Ogólna ocena stanu klinicznego za pomocą kwestionariusza CGI
<b>Yildiz 2018</b>  <u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji	Retrospektywne badanie obserwacyjne; <u>Okres obserwacji:</u> 29,5 msc. <u>Interwencja:</u> • rufinamid 42 mg/kg/dobę jako terapia dodatkowa do obecnie stosowanych leków. Dawkowanie rufinamidu: • 10 mg/kg/dobę, dawkę zwiększano o 10 mg/kg/ do uzyskania dawki maksymalnej dawki dającej odpowiedź kliniczną (ocenią na podstawie stanu klinicznego pacjenta)	<u>Kryteria włączenia:</u> • Pacjenci w wieku 3,5-17 lat z rozpoznaniem padaczki lekoopornej i napadami padaczkowymi niereagującymi na klasyczne leki p/padaczkowe <u>Liczba pacjentów:</u> 38	<u>Pierwszorządowe:</u> • Zmniejszenie częstości napadów padaczkowych
Opis skal wykorzystanych w ocenie punktów końcowych:			
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kwestionariusz CBCL (ang. Child Behavior Checklist) – formularz identyfikujący problematyczne zachowanie u dziecka. Pierwsze strony zawierają informacje demograficzne, oceny zachowań pozytywnych oraz kompetencji społecznych, w kwestionariuszu dla dzieci w wieku szkolnym ocenę funkcjonowania akademickiego. Ostatnie strony identyfikują typowe problemy z zachowaniem. Wyższe wyniki wskazują większe problemy;</li> <li>• Kwestionariusz QoLCE (ang. Quality of Life in Childhood Epilepsy) – kwestionariusz uzupełniany przez rodziców przygotowany dla dzieci z padaczką. Pozwala określić jakość życia dzieci w wieku 4-18lat;</li> <li>• Kwestionariusz rozmowy mowy LDS (ang. Language Development Survey) – przesiewowe narzędzie-lista przeznaczona do identyfikacji opóźnienia językowego u 2-letnich dzieci.</li> <li>• Kwestionariusz CGI (ang. Clinical Global Impression Scale) – 7 punktowa skala umożliwiająca ocenę nasilenia objawów, odpowiedzi na leczenie i skuteczności leczenia. Możliwe odpowiedzi: wyraźna poprawa, poprawa, nieznaczna poprawa, bez zmian, nieznaczne pogorszenie, pogorszenie, znaczne pogorszenie</li> </ul>			



Tabela 6. Charakterystyka i wyniki opracowań wtórnych włączonych do przeglądu

Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<b>Alsaad 2014</b> Źródła finansowania: brak źródeł finansowania		
<p><b>Cel:</b> Ocena ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych ze strony OUN u pacjentów leczonych rufinamidem</p> <p><b>Synteza wyników:</b> ilościowa i jakościowa</p> <p><b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> Do 30.03.2014 r.</p>	<p><b>Populacja:</b> Pacjenci (dorośli oraz dzieci) z padaczką lekooporną objawiającą się napadami częściowymi lub uogólnionymi</p> <p><b>Interwencja:</b> rufinamid</p> <p><b>Komparatory:</b> placebo</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> <u>Pierwszorzędowe</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych ze strony OUN: <ul style="list-style-type: none"> <li>zmęczenie;</li> <li>ból głowy;</li> <li>zawroty głowy;</li> <li>senność.</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Przerwanie leczenia</li> </ul> <p><b>Metodyka:</b> Do przeglądu <u>włączono</u> badania spełniające nw. kryteria włączenia, tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>podwójnie zaślepienie randomizowane badania kontrolne (RCT);</li> <li>pacjenci z padaczką lekooporną z napadami częściowymi lub uogólnionymi;</li> <li>badania z eksperymentalnym lekiem lub PLC dodanym do aktualnie stosowanej terapii;</li> <li>pacjenci dorośli i dzieci</li> </ul> <p><u>Wykluczono</u> badania, które obejmowały nw. kryteria wyłączenia, tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>recenzje, opisy przypadków, artykuły redakcyjne, badania kontrolne bez PLC</li> </ul>	<p><b>Włączone badania:</b> 5 badań RCT (Biton 2011, Brodie 2009, Elger 2010, Glauser 2008, Palhagen 2001) N= 1252</p> <p><b>Kluczowe wyniki:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych ze strony OUN: <ul style="list-style-type: none"> <li>zmęczenie (metaanaliza 4 badań), RUF vs PLC RR=2,14 [95% CI 1,57-2,91], p=0,01;</li> <li>ból głowy (metaanaliza 4 badań), RUF vs PLC RR=1,28 [95% CI 1,02-1,59], p=0,03;</li> <li>zawroty głowy (metaanaliza 4 badań), RUF vs PLC RR=2,66 [95% CI 2,00-3,55], p=0,00001;</li> <li>senność (metaanaliza 4 badań), RUF vs PLC RR=1,87 [95% CI 1,33-2,62] p=0,0003,</li> </ul> </li> <li>Przerwanie leczenia (metaanaliza 4 badań), RUF vs PLC RR=2,65 [95% CI 1,74-4,03], p=0,00001).</li> </ul> <p><b>Wnioski autorów przeglądu:</b> Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych ze strony OUN wydaje się być większe u pacjentów przyjmujących rufinamid, oraz u pacjentów, którzy przegrali leczenie. Należy przeprowadzić podatkowane, długoterminowe badania bezpieczeństwa w celu potwierdzenia tych wyników.</p>
<b>Panebianco 2018</b> Źródła finansowania: Epilepsy Group		
<p><b>Cel:</b> ocena skuteczności i tolerancja rufinamidu stosowanego jako leczenie uzupełniające u osób z padaczką lekooporną</p> <p><b>Synteza wyników:</b> Jakościowa i ilościowa</p> <p><b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> Do 02.10.2017 r.</p>	<p><b>Populacja:</b> Pacjenci (dorośli oraz dzieci) z padaczką lekooporną</p> <p><b>Interwencja:</b> terapia standardowa uzupełniona o rufinamid</p> <p><b>Komparatory:</b> placebo/AED</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> <u>Pierwszorzędowe</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Zmniejszenie częstotliwości napadów o 50% lub więcej.</li> </ul> <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Całkowite wycofanie napadów;</li> <li>Przerwanie leczenia;</li> <li>Działania niepożądane: <ul style="list-style-type: none"> <li>zawroty głowy;</li> <li>zmęczenie;</li> <li>ból głowy;</li> <li>senność;</li> <li>nudności;</li> <li>wymioty;</li> <li>podwójne widzenie.</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Metodyka:</b> Do przeglądu <u>włączono</u> badania spełniające nw. kryteria włączenia, tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>pojedynczo lub podwójnie zaślepienie randomizowane badania kontrolne (RCT);</li> <li>badania krzyżowe lub równoległe;</li> </ul>	<p><b>Włączone badania:</b> 6 badań RCT (Biton 2011, Brodie 2009, Elger 2010, Glauser 2005, Glauser 2008, Ohtsuka 2014) N= 1759</p> <p><b>Kluczowe wyniki:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Zmniejszenie częstotliwości napadów o 50% lub więcej (metaanaliza 6 badań), RUF vs PLC RR=1,79 [95% CI 1,44-2,22], p&lt;0,00001;</li> <li>Całkowite wycofanie napadów (wyniki z jednego badania), RUF vs PLC, RR=1,32 [95% CI 0,36-4,86], p=0,68;</li> <li>Przerwanie leczenia (metaanaliza 6 badań), RUF vs PLC, RR=1,83 [95% CI 1,45-2,31], p&lt;0,00001</li> <li>Działania niepożądane: <ul style="list-style-type: none"> <li>Zawroty głowy (metaanaliza 3 badań), RUF vs PLC, RR=2,52 [1,90-3,34], p&lt;0,00001;</li> <li>Zmęczenie (metaanaliza 3 badań), RUF vs PLC, RR=1,46 [95% CI 1,08-1,97], p=0,013;</li> <li>Ból głowy (metaanaliza 3 badań), RUF vs PLC, RR=1,36 [95% CI 1,08-1,69], p=0,0075;</li> <li>Senność (metaanaliza 6 badań), RUF vs PLC, RR=1,94 [95% CI 1,44-2,61], p=0,000015;</li> <li>Nudności (metaanaliza 3 badań), RUF vs PLC, RR=1,87 [95% CI 1,33-2,64], p=0,00033;</li> <li>Wymioty (metaanaliza 4 badań), RUF vs PLC, RR=2,95 [95% CI 1,80-4,82], p=0,000016;</li> <li>Podwójne widzenie (metaanaliza 3 badań), RUF vs PLC, RR=4,60 [95% CI 2,53-8,38], p&lt;0,00001.</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Wnioski autorów przeglądu:</b></p>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• badania z okresem leczenia wynoszącym minimum 8 tygodni. Wykluczone badania, nie spełniały ww. kryteriów (szczegółowe informacje dostępne w publikacji na str. 35).</li> </ul>	U osób z padaczką ogniskową lekooporną rufinamid stosowany jako leczenie dodatkowe był skuteczny w zmniejszaniu częstości napadów. Z powodu stosunkowo krótkiego czasu trwania badań, brak jest dowodów na długotrwałe stosowanie rufinamidu. Stosowanie rufinamidu (jako dodatkowa opcja terapeutyczna) w krótkim okresie, związane było z wystąpieniem kilku zdarzeń niepożądanych. Wyników niniejszego przeglądu ograniczały się jedynie do stosowania rufinamidu w terapii wspomaganą u pacjentów z padaczką lekooporną ogniskową.
--	---	--

## 7.2.2. Ocena jakości badań

Analitycy Agencji dokonali oceny jakości włączonych do opracowania badań. Badania STUDY 303 oraz Ohtsuka 2014 oceniono za pomocą narzędzia do oceny ryzyka błędu systematycznego według Cochrane Collaboration, badanie Grosso 2014, Kim 2018 oraz Yildiz 2018 oceniono w skali NICE. Przeglądy systematyczne (Alsaad 2014 i Panebianco 2018) oceniono za pomocą skali AMSTAR. W tabelach poniżej, przedstawiono szczegółową ocenę jakości badań.

**Tabela 7. Ocena ryzyka błędu wg Cochrane Collaboration przeprowadzona przez Agencję (badanie STUDY 303, Ohtsuka 2014)**

Oceniany element	STUDY 303		Ohtsuka 2014	
	Ryzyko	Komentarz	Ryzyko	Komentarz
Metoda randomizacji	Niskie	Przeprowadzona komputerowo	Niejasne	Brak informacji
Ukrycie kodu randomizacji	Niskie	Kod zablokowany przez niezależnego statystyka	Niejasne	Brak informacji
Zaślepienie badaczy i pacjentów	Niskie	Podwójne zaślepienie	Niskie	Podwójne zaślepienie
Zaślepienie oceny efektów	Niejasne	Brak informacji	Niejasne	Brak informacji
Niekompletne dane dot. efektów	Wysokie	Ograniczona ilość wyników	Niskie	Brak
Wybiórcze raportowanie wyników	Niejasne	Brak informacji	Niskie	Brak
Inne	-	-	-	-

Źródło: <http://handbook.cochrane.org> [data dostępu: 11.04.2019 r.]

**Tabela 8. Ocena badania wg skali NICE przeprowadzona przez Agencję (badanie Grosso 2014, Kim 2018, Yildiz 2018)**

Pytanie	Grosso 2014		Kim 2018		Yildiz 2018	
	Odpowiedź	Punktacja	Odpowiedź	Punktacja	Odpowiedź	Punktacja
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?	NIE	0	NIE	0	NIE	0
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?	TAK	1	TAK	1	TAK	1
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?	TAK	1	TAK	1	TAK	1
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?	TAK	1	TAK	1	NIE	0
5. Czy dane były gromadzone w sposób prospektywny?	TAK	1	TAK	1	TAK	1
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?	NIE	0	NIE	0	NIE	0
7. Czy opisano jasno wyniki badania?	TAK	1	TAK	1	TAK	1
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?	TAK	1	TAK	1	TAK	1
<b>Wynik</b>	<b>6/8 pkt</b>		<b>6/8 pkt</b>		<b>5/8 pkt</b>	

Źródło: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg3/documents/appendix-4-quality-of-case-series-form2> [data dostępu 12.04.2019 r.]

**Tabela 9. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR (Alsaad 2014, Panebianco 2018)**

Oceniany element	Alsaad 2014	Panebianco 2018
Czy założenia badania przyjęto „a priori”?	TAK	TAK
Czy wybór badań i ekstrakcja danych przeprowadzona została przez dwóch badaczy?	TAK	TAK
Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?	TAK	TAK
Czy status publikacji (np. szara literatura) stanowił kryterium włączenia?	NIE	TAK
Czy zapewniono dostęp do listy badań włączonych i wykluczonych?	NIE	TAK
Czy przedstawiono charakterystykę badań włączonych do przeglądu systematycznego?	NIE	TAK
Czy oceniono i udokumentowano naukową jakość badań włączonych do przeglądu systematycznego?	NIE	TAK
Czy jakość naukowa włączonych badań była odpowiednia/wystarczająca do sformułowania wniosków przeglądu systematycznego?	TAK	TAK
Czy zastosowano prawidłową metodę syntezy wyników z włączonych badań?	TAK	TAK
Czy w przeglądzie systematycznym oszacowano błąd publikacji?	NIE	TAK
Czy podano informacje o konflikcie interesów?	TAK	TAK
Ocena maksymalna (0-11 pkt)	6	11
Jakość przeglądu systematycznego	umiarkowana	wysoka

**Ograniczenia jakości badań**

Nie odnaleziono publikacji oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania rufinamidu u pacjentów pediatrycznych ze wskazaniami: zespół Westa; zespół Rasmussena.

**7.3. Wyniki****7.3.1. Badania pierwotne****7.3.1.1 Analiza skuteczności****STUDY 303 (NCT 01405053: Arzimanoglou 2019)**

W badaniu uczestniczyło 37 pacjentów w wieku  $\geq 1$  do  $< 4$  lat z rozpoznaniem LGS, i nieodpowiednio reagującymi na leczenie napadami padaczkowymi. Okres obserwacji wynosił 106 tygodni (2 tygodniowa faza dostosowania dawki i 104 tygodniowa faza podtrzymywania leczenia). Pacjenci byli losowo przydzielani do dwóch grup (rufinamid lub dowolny lek p/padaczkowy). W grupie pacjentów otrzymujących rufinamid znalazło się 25 osób, natomiast w grupie pacjentów otrzymujących inny/dowolny AED's: 12. Dawkowanie rufinamidu rozpoczęto od 10 mg/kg/dobę, a następnie dawkę zwiększono o 10 mg/kg/dobę co 3 dni, do dawki 40 mg/kg/dobę. Następnie zwiększono ją o 5 mg/kg/dobę do dawki podtrzymującej 45 mg/kg/dobę. W razie trudności z tolerancją, dostosowywanie właściwej dawki mogło trwać dłużej, lub zakończyć się na niższej ilości substancji. Oprócz przyjmowania rufinamidu, pacjent równolegle mógł otrzymywać inny lek p/padaczkowy zgodnie z decyzją badacza. Pierwszorzędowym punktem końcowym ocenianym w badaniu była zmiana w kwestionariuszu CBCL (w zakresie wyniku całkowitego) względem wartości wyjściowej.

Nie odnotowano istotnych statycznych różnic w zakresie wyniku całkowitego ocenianego w kwestionariuszu CBCL względem wartości wyjściowej ( $p=0,7083$ ).

Autorzy badania zdecydowali się nie przedstawiać wyników skuteczności dla oceny kontroli napadów padaczkowych, ponieważ nie wykazano jakichkolwiek różnic pomiędzy poszczególnymi grupami. Nie przedstawiono również wyników oceny rozwoju mowy przeprowadzonych za pomocą kwestionariusza LDS, ponieważ większość pacjentów miało spore problemy z rozwojem mowy. Ponadto zarówno kwestionariusz LDS jaki i kwestionariusz QoLCE nie zostały zwalidowane dla populacji pacjentów biorących udział w badaniu.

**Grosso 2014**

W badaniu uczestniczyło 40 pacjentów w wieku 22-48 msc. z zespołami encefalopatii padaczkowych. Pacjenci otrzymywali rufinamid w dawce średniej 31,5 mg/kg/dobę jako terapia wspomaganą, a w przypadku

przyjmowania kwasu walproinowego, średnia dawka rufinamidu wyniosła 44,2 mg/kg/dobę. Punktem końcowym, była obserwacja pod kątem zmniejszania się ilości napadów padaczkowych.

Ogólna odpowiedź na leczeniu rufinamidem wyniosła 27,5%. U dwóch pacjentów (5%) zaobserwowano całkowite ustąpienie napadów. Najwyższy wskaźnik zmniejszenia napadów zaobserwowano w grupach z napadami zgięciowymi (m.in. zespół Westa) - (46%) i napadami 'padania' (ang. *drop attacks*) - (42%). Zmniejszenie napadów obserwowano także w grupie pacjentów z napadach tonicznymi (35%) i w grupach z napadami ogniskowymi (30%).

Zdaniem autorów, rufinamid okazał się być skuteczny w leczeniu pacjentów z zespołem Lennox-Gastauta (w publikacji nie zamieszczono wyników potwierdzających powyższe stwierdzenie).

### **Kim 2018**

W badaniu wzięło udział łącznie 15 pacjentów. Badaną interwencją był rufinamid, a ocenianym punktem końcowym było zmniejszenie się częstości wystąpienia napadów padaczkowych.

Po 12 tygodniach leczenia rufinamidem, u 7 pacjentów (46,67%) zaobserwowano zmniejszoną częstość napadów (w tym u 4 pacjentów nie wystąpił żaden epizod).

U 5 z 15 pacjentów nie zaobserwowano zmniejszenia częstości wystąpienia napadów. U dwóch pacjentów wystąpiło pogorszenie. Spadek częstości napadów >50%, zaobserwowano u 9 pacjentów (69,23%).

Wśród 13 pacjentów z LGS, po 12 tygodniowym okresie leczenia rufinamidem, zespół ten utrzymywał się u 6 pacjentów (47,15%).

### **Ohtsuka 2014**

W badaniu wzięło udział łącznie 59 pacjentów: 29 z nich przyjmowało rufinamid, a 30 placebo. Pierwszorzędownym punktem końcowym ocenianym w badaniu, było procentowe zmniejszenie się częstotliwości napadów toniczno-klonicznych w ciągu 28 dni. Drugorzędowe punkty końcowe stanowiła: procentowa zmiana całkowitej częstotliwości napadów, 50% zmniejszenie się częstotliwości napadów toniczno-klonicznych, procentowa zmiana częstotliwości napadów innych niż toniczno-kloniczne oraz ogólna ocena stanu klinicznego przeprowadzona za pomocą kwestionariusza CGI.

W grupie RUF, w porównaniu do grupy PLC, odnotowano znaczne zmniejszenie się częstości napadów padaczkowych. Mediana procentowej zmiany częstości wystąpienia napadów toniczno-klonicznych wniosła odpowiednio -24,2% i -3,3% ( $p=0,03$ ). Mediana procentowej zmiany całkowitej częstotliwości napadów wyniosła -32,9% (grupa RUF) oraz -3,1% ( $p<0,001$ ).

Częstość napadów padaczkowych była znacznie mniejsza w grupie pacjentów przyjmujących rufinamid niż w grupie przyjmującej placebo: mediana procentowej zmiany częstości napadów tonicznych/atonicznych wyniosła odpowiednio -24,2% i -3,3% ( $p = 0,003$ ), a napadów całkowitych odpowiednio -32,9% i -3,1% ( $p<0,001$ ).

Terapia wspomagana rufinamidem, w porównaniu do placebo, znacznie zmniejszyła częstość napadów tonicznych ( $p=0,031$ ), napadów mioklonicznych ( $p=0,021$ ) i napadów częściowych ( $p=0,025$ ).

W grupie RUF odsetek pacjentów z 50% zmniejszeniem się częstotliwości napadów toniczno-klonicznych wyniósł 25% a w grupie PLC 6,7% ( $p=0,074$ ). U żadnego z badanych pacjentów nie zaobserwowano zupełnego wycofania się napadów padaczkowych.

Ogólna ocena stanu klinicznego pacjentów (oceniana za pomocą kwestionariusza CGI), znacząco różniła się pomiędzy badanymi grupami. W grupie RUF, 'wyraźną poprawę' odnotowano u 3 (10,7%) pacjentów a 'poprawę' u 9 (32,1%), natomiast w grupie PLC u żadnego pacjenta nie odnotowano poprawy/wyraźnej poprawy ( $p=0,007$  – wynik nieistotny statystycznie).

### **Yildiz 2018**

W badaniu wzięło udział 38 pacjentów (14 dziewcząt i 24 chłopców) w wieku 3,5 - 17 lat u których zdiagnozowano padaczkę lekooporną (3 grupy: 18 pacjentów z LGS; 3 z zespołem Landau-Kefner; 2 z zespołem Draveta) niereagującą na klasyczne leki p/padaczkowe. Pacjenci otrzymywali rufinamid w dawce 42 mg/kg/dobę jako terapię dodatkową dodawaną do aktualnie stosowanego schematu leczenia. Średni czas obserwacji wyniósł 25,5 miesiąca. Odpowiedź na leczenie oceniano na podstawie zmniejszenia się częstości napadów padaczkowych.

U 20 pacjentów (52,6%) zaobserwowano mniej niż 50% spadek występowania częstości napadów padaczkowych, u 8 pacjentów (21%) zaobserwowano 50-99% spadek ilości częstości występowania napadów, a w przypadku 10 pacjentów (26,3%) zaobserwowano zupełne wycofanie się napadów padaczkowych. Zaobserwowano, że pacjenci z rozpoznaniem LGS wykazali najlepszą odpowiedź na leczenie.

### 7.3.2.1 Wyniki analizy bezpieczeństwa

#### **STUDY 303 (NCT01405053: Arzimanoglou 2019)**

U 32 pacjentów zaobserwowano zdarzenia niepożądane związane z leczeniem. W grupie rufinamidu (22 pacjentów - 88%): wymioty, senność i zapalenie płuc, a w grupie AED's (10 pacjentów – 83,3%): infekcje, biegunkę, drgawki i gorączkę.

Umiarkowane zdarzenia niepożądane zaobserwowano u 4 pacjentów (16%) w grupie badanej, oraz u 2 pacjentów (16,7%) w grupie kontrolnej.

Poważne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem zaobserwowano u 10 pacjentów (40%) w grupie rufinamidu i u 5 (41,7%) pacjentów w grupie AED's. U 7 pacjentów pojawiły się działania niepożądane tj.: senność, nudności i wymioty. Poważne działania niepożądane tj. napad padaczkowy (1 pacjent w grupie rufinamidu, i 3 pacjentów w grupie AED's).

Poważne działania niepożądane, które uznano za związane z interwencją obejmowały 3 pacjentów w grupie rufinamidu (zapalenie płuc i oskrzeli, zachyłkowe zapalenie płuc i stan padaczkowy) oraz 2 pacjentów w grupie AED's (napad padaczkowy i letarg). Odnotowano jeden zgon z powodu zapalenia płuc (grupa rufinamidu). Zgon został odnotowany po 994 dniach od zakończenia leczenia, i nie został powiązany z badanym lekiem.

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do przerwania leczenia były rzadkie i wystąpiły u dwóch pacjentów (8%) w grupie rufinamidu (wymioty i zmniejszony apetyt) oraz u jednego pacjenta (8,3%) w grupie AED's (wysypka).

#### **Grosso 2014**

U 37,5% dzieci, zaobserwowano działania niepożądane tj. wymioty, senność, drażliwość i jadłowstręt. Wskaźnik przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych pojawiających się w trakcie leczenia wynosił 15%.

#### **Kim 2018**

Działania niepożądane związane z leczeniem, wystąpiły u 3 pacjentów. 1 z pacjentów zgłosił senność, zmęczenie oraz wysypkę. Żaden z pacjentów nie przerwał leczenia z w związku z przyjmowaniem leku. Odnotowano jeden zgon (z powodu sepsy) niezwiązany z leczeniem.

#### **Ohtsuka 2014**

Działania niepożądane odnotowano u 93,1% pacjentów w grupie rufinamidu i u 70,0% pacjentów w grupie placebo. Działania niepożądane zwykle miały nasilenie od łagodnego do umiarkowanego.

Działania niepożądane związane z leczeniem, wystąpiły u 62,1% pacjentów w grupie RUF i u 16,7% pacjentów w grupie PLC.

Częstymi działaniami niepożądanymi, związanymi z leczeniem były: zmniejszenie apetytu (17,2% w grupie RUF, 3,3 % w grupie PLC); senność (17,2% w grupie RUF, 3,3% w grupie PLC) i wymioty (13,8% w grupie RUF, 0% w grupie PLC).

Przemijające nasilenie napadów padaczkowych zaobserwowano u 13 (22,0%) z 59 pacjentów. Wymagały one podania leków przeciwpadaczkowych (diazepam w czopkach).

Z powodu wystąpienia działań niepożądanych, 5 pacjentów (4 w grupie RUF i 1 w grupie PLC) przerwało leczenie. Działania te obejmowały: wysypkę, zmniejszenie apetytu, wymioty i bóle głowy.

#### **Yildiz 2018**

U 7 pacjentów wystąpiły działania niepożądane, tj. senność, nudności i wymioty. Jeden pacjent z nerwiakowłókniakowością typu 1 oraz jeden pacjent w grupie LGS, (u których nie można było ustalić etiologii), wykazywali zwiększoną częstość napadów padaczkowych.

## 7.3.2. Przeglądy systematyczne

### 7.3.1.1 Analiza skuteczności

#### **Alsaad 2014**

Celem badania była ocena ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych ze strony OUN u pacjentów leczonych rufinamidem. W celu odnalezienia publikacji przeszukano 4 bazy danych tj. Medline, Embase, Web of Science

oraz the Cochrane Central Register for Controlled Trials z data odcięcia 30 marca 2014 r. Populację stanowili pacjenci (dorośli oraz dzieci) z padaczką lekooporną objawiającą się napadami częściowymi lub uogólnionymi, leczeni tradycyjnymi lekami p/padaczkowymi wspomagany lekiem eksperymentalnym lub placebo. Łączna liczba pacjentów wyniosła 1252.

Za pierwszorzędowe punkty końcowe przyjęto ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych ze strony OUN tj. zmęczenie, ból głowy, zawroty głowy, senność. Drugorzędowym punktem końcowym było przerwanie leczenia. Do przeglądu włączono 5 badań RCT (tj. Biton 2011, Brodie 2009, Elger 2010, Glauser 2008, Palhagen 2001).

Opracowanie dotyczyło oceny ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych ze strony OUN u pacjentów przyjmujących rufinamid. W związku z powyższym, publikacja nie zawierała wyników analizy skuteczności.

### **Panebianco 2018**

Celem badania była ocena skuteczności i tolerancji rufinamidu stosowanego jako leczenie uzupełniające u osób z padaczką lekooporną. W celu odnalezienia publikacji przeszukano 5 baz danych tj. Cochrane Epilepsy Group Specialized Register, the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) Cochrane Register of Studies Online (CRSO), Medline, ClinicalTrials.gov oraz the WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) z data odcięcia 2 października 2017 r. Populację stanowi pacjenci (dorośli oraz dzieci) z padaczką lekooporną. Łączna liczba pacjentów wyniosła 1759. Za pierwszorzędowe punktu końcowe uznano: zmniejszenie częstotliwości napadów o 50% lub więcej. Za drugorzędowe przyjęto: całkowite wycofanie napadów, przerwanie leczenia, działania niepożądane tj. zawroty głowy, zmęczenie, ból głowy, senność, nudności, wymioty, podwójne widzenie. Do przeglądu włączono 6 badań RCT (Biton 2011, Brodie 2009, Elger 2010, Glauser 2005, Glauser 2008, Ohtsuka 2014).

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki dla poszczególnym punktów końcowych ocenianych w badaniu Panebianco 2018.

**Tabela 10. Wyniki oceny skuteczności i tolerancji rufinamidu u osób z padaczką lekooporną**

Punkty końcowe	Grupa RUF n/N (%)	Grupa PLC n/N (%)	Miara efektu RR* [95%CI]	p-value
<b>Pierwszorzędowe</b>				
Zmniejszenie częstości napadów $\geq$ 50%	223/1067 (21)	99/692 (14)	1,79 [1,44; 2,22]	<b>p&lt;0,00001</b>
<b>Drugorzędowe</b>				
Całkowite wycofanie napadów	6/44 (14)	3/29 (10)	1,32 [0,36; 4,86]	p=0,68

Skróty: RUF – rufinamid, PLC – placebo, RR – ryzyko względne

U pacjentów z padaczką lekooporną, przyjmujących rufinamid (+ terapia konwencjonalna), zaobserwowano zmniejszenie częstości napadów padaczkowych o 50% lub więcej w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo (+ terapia konwencjonalna), (p<0,00001 – wynik istotny statystycznie).

### **7.3.2.1 Wyniki analizy bezpieczeństwa**

#### **Alsaad 2014**

Za pierwszorzędowe punkty końcowe w publikacji, przyjęto ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych ze strony OUN tj. zmęczenie, ból głowy, zawroty głowy, senność. Drugorzędowym punktem końcowym było przerwanie leczenia.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki dla poszczególnym punktów końcowych ocenionych w badaniu Alsaad 2014.

**Tabela 11. Wyniki oceny ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych ze strony OUN**

Punkty końcowe	Grupa RUF n/N (%)	Grupa PLC n/N (%)	Miara efektu RR* [95% CI]	p-value
<b>Pierwszorzędowe</b>				
Zmęczenie	88/619 (14)	38/495 (8)	1,57 [1,11; 2,24]	<b>p=0,01</b>
Ból głowy	160/619 (26)	98/495 (20)	1,28 [1,02; 1,59]	<b>p=0,03</b>
Zawroty głowy	158/619 (26)	50/495 (10)	2,66 [2,00; 3,55]	<b>p&lt;0,00001</b>
Senność	97/668 (15)	45/534 (8)	1,87 [1,33; 2,62]	<b>p=0,0003</b>
<b>Drugorzędowe</b>				
Przerwanie leczenia	85/693(12)	25/559 (4)	2,65 [1,74; 4,03]	<b>p&lt;0,00001</b>

Skróty: RUF – rufinamid, PLC – placebo, RR – ryzyko względne

Pacjenci przyjmujący rufinamid w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo, istotnie statystycznie częściej byli narażeni na wystąpienie senności (p=0,0003), zawrotów głowy (p<0,00001), zmęczenia (p=0,01) i bólów głowy (p=0,03). Do przerwania leczenia, dochodziło statystycznie częściej w grupie RUF w porównaniu z grupą PLC (p<0,00001).

Zdaniem autorów, u pacjentów przyjmujących rufinamid, ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych ze strony OUN, wydaje się być większe niż u pacjentów przyjmujących placebo. Przyjmowanie rufinamidu wiązało się również z większym ryzykiem przerwania leczenia (p<0,00001).

### **Panebianco 2018**

W metaanalizie oceniano ryzyko wystąpienia działań niepożądanych tj. zawroty głowy, zmęczenie, ból głowy, senność, nudności, wymioty, podwójne widzenie, przerwanie leczenia.

**Tabela 12. Wyniki oceny ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych**

Punkty końcowe	Grupa RUF n/N (%)	Grupa PLC n/N (%)	Miara efektu RR* [95% CI]	p-value
Zawroty głowy	181/831 (22)	50/465 (11)	2,52 [1,90; 3,34 ]	<b>p&lt;0,00001</b>
Zmęczenie	148/830 (18)	52/465 (11)	1,46 [1,08; 1,97]	<b>p=0,013</b>
Ból głowy	214/805 (27)	83/423 (20)	1,36 [1,08; 1,69]	<b>p=0,0075</b>
Senność	144/1067 (13)	57/692 (8)	1,94 [1,44; 2,61]	<b>p=0,000015</b>
Nudności	106/828 (13)	38/465 (8)	1,87 [1,33; 2,64]	<b>p=0,00033</b>
Wymioty	59/393 (15)	19/384 (5)	2,95 [1,80; 4,82]	<b>p=0,000016</b>
Podwójne widzenie	82/830 (10)	11/465 (2)	4,60 [2,53; 8,38]	<b>p&lt;0,00001</b>
Przerwanie leczenia	247/1067 (23)	78/692 (11)	1,83 [1,45; 2,31]	<b>p&lt;0,00001</b>

Skróty: RUF – rufinamid, PLC – placebo, RR – ryzyko względne

Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych było większe w grupie pacjentów przyjmujących rufinamid + leczenie konwencjonalne niż w grupie pacjentów przyjmujących placebo + leczenie konwencjonalne. Większość zdarzeń niepożądanych w badaniach klinicznych była łagodna do umiarkowanej i często miała charakter przejściowy, głównie w fazie dostosowywania dawki.

Głównymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z rufinamidem były:

- Zawroty głowy (p<0,00001 – wynik istotny statystycznie);
- Zmęczenie (p=0,013 – wynik istotny statystycznie);
- Ból głowy p=0,0075 – wynik istotny statystycznie);
- Senność p=0,000015 – wynik istotny statystycznie);
- Nudności p=0,00033 – wynik istotny statystycznie);
- Wymioty p=0,000016 – wynik istotny statystycznie);
- Podwójne widzenie p<0,00001 – wynik istotny statystycznie).

Pacjenci przyjmujący rufinamid (vs pacjenci przyjmujący placebo) jako terapię wspomagającą, znacznie częściej narażeni byli na przerwanie leczenia, (p<0,00001 – wynik istotny statystycznie).

### 7.3.3. Inne źródła

#### 7.3.3.1 Analiza bezpieczeństwa

##### **FDA**

W dokumencie FDA z 2017 r. dla produktu leczniczego Banzel (zawierającego substancję czynną rufinamid) jako najczęstsze działania niepożądane (występujące  $\geq 10\%$  w porównaniu do placebo) zgłaszano: bóle głowy, zawroty głowy, zmęczenie, senność i nudności.

Wśród ostrzeżeń i środków ostrożności wskazano na możliwość wystąpienia: zachowań samobójczych; reakcji ze strony ośrodkowego układu nerwowego; skrócenie odstępu QT; nadwrażliwość / reakcja na lek razem z wystąpieniem eozynofilii i objawami ogólnoustrojowymi; osłabienie działania leków AED's; stan padaczkowy; leukopenię.

##### **ChPL**

Poniżej przedstawiono informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania leku Inovelon na podstawie danych z ChPL.

##### **Podsumowanie profilu bezpieczeństwa:**

Do najczęściej opisywanych działań niepożądanych należały bóle i zawroty głowy, uczucie zmęczenia oraz senności. U pacjentów z zespołem Lennox-Gastaut najczęstsze działania niepożądane obejmowały wymioty i senność. Działania niepożądane zwykle miały nasilenie od łagodnego do umiarkowanego.

Najczęstszymi działaniami niepożadanymi stanowiącymi przyczynę przerwania leczenia rufinamidem były wysypka i wymioty.



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

W toku prac analitycznych, zwrócono się do MZ z prośbą o przesłanie informacji/zestawienia dotyczącego refundacji w imporcie docelowym produktu leczniczego Inovelon we wskazaniach: padaczka lekooporna, zespół Lennox-Gastauta, zespół Westa, zespół Rasmussena za rok 2017-2018. Jednocześnie odnaleziono zlecenie MZ z dnia 13.01.2016 r. (znak pisma: PLD.46434.169.2016.AŁ) dotyczące przygotowania opracowania oceny technologii medycznych ws. „zasadności finansowania terapii produktem leczniczym Inovelon (rufinamid) we wskazaniu: padaczka lekooporna pod postacią zespołu Lennox-Gastauta, ograniczonego do określenia skuteczności, profilu bezpieczeństwa oraz opłacalności finansowania tym produktem przy uwzględnieniu ceny CER i CUR oraz w przypadku odnalezienia technologii alternatywnych wobec ocenianego leku określenia ICER i ICUR”. Pismo zawierało załącznik zawierający dane dotyczące produktu leczniczego Inovelon za lata 2012-2015.

W tabeli poniżej zaprezentowano zbiorcze zestawienie refundacji w imporcie docelowym produkt leczniczego Inovelon za lata 2012-2015 oraz 2017-2018. MZ nie przekazało informacji o kwocie refundacji za rok 2016 r.

**Tabela 13. Refundacja w imporcie docelowym produktu leczniczego Inovelon (rufinamid) za lata 2012-2015 oraz 2017-2018**

Rok	Postać	Dawka	Liczba pacjentów	Liczba wniosków rozpatrzonych pozytywnie	Liczba sprowadzonych opakowań			Łączna kwota zgód na refundację (netto, zł)
					10 szt.	50 szt.	60 szt.	
2012	tabletki	100 mg	2	3	13	-	-	455
		200 mg	13	38	-	101	93	77 473
		400 mg	12	34	-	47	148	161 450
2013	tabletki	100 mg	1	1	8	-	-	280
		200 mg	17	46	-	148	121	90 512
		400 mg	16	44	-	61	163	157 674
2014	tabletki	100 mg	1	-	8	-	-	280
		200 mg	19	42	-	149	152	101 641
		400 mg	19	51	-	52	284	246 528
2015	tabletki	100 mg	-	-	-	-	-	-
		200 mg	15	28	-	85	118	69 267
		400 mg	16	36	-	27	248	199 989
2017-2018	tabletki	200 mg	8	27	-	92	109	72 835
		400 mg	24	56	-	67	584	539 424

**Tabela 14. Refundacja w imporcie docelowym produktu leczniczego Inovelon (rufinamid) za lata 2012-2015 oraz 2017-2018 (łącznie netto)**

Dawka	Lata				
	2012	2013	2014	2015	2017-2018
100 mg	455	280	280	-	-
200 mg	77 473	90 512	101 641	69 267	72 835
400 mg	161 450	157 674	246 528	199 852	539 424
<b>SUMA</b>	<b>241 390</b>	<b>250 479</b>	<b>350 463</b>	<b>271 134</b>	<b>612 259</b>

Z powyższych informacji wynika, że łączna kwota refundacji netto leku Inovelon wyniosła odpowiednio w latach: 2012 – 241 390 tys. zł., 2013 – 250 479 tys. zł.; 2014 – 350 463 tys. zł.; w 2015 – 271 134 tys. zł., a w latach 2017-2018 – 612 259 tys. zł.

### 8.1.1. Oszacowanie populacji docelowej

W toku prac analitycznych, zwrócono się do ekspertów klinicznych z prośbą o oszacowanie populacji docelowej. Do dnia zakończenia prac nad raportem nie otrzymano odpowiedzi.

Próbie oszacowania populacji docelowej podjęto na podstawie informacji uzyskanych od MZ pismem PLD.46434.518.2019.AD z dnia 16.04.2019 r.

**Tabela 15. Oszacowanie populacji docelowej za lata 2017-2018**

Wskazanie	Liczba unikalnych PESELI we wnioskach	Średni wiek pacjentów
Padaczka lekooporna	17	18,6
Zespół Lennox-Gastauta	15	15,9
Zespół Westa	-	-
Zespół Rasmussena	-	-

Z powyższych informacji wynika, że w latach 2017-2018 liczba unikalnych PESELI (liczba pacjentów) we wnioskach o refundację produktu leczniczego wyniosła: 17 dla wskazania padaczka lekooporna; 15 dla wskazania zespół Lennox-Gastauta. Dla wskazania zespół Westa i zespół Rasmussena, do MZ nie wpłynął żaden wniosek o refundację w trybie importu docelowego dla wnioskowanej technologii.

### 8.1.2. Szacunkowy koszt terapii

Zgodnie z informacjami znajdującymi się z rozdziale 8. *Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych*, oraz informacjami zawartymi w ChPL Inovelon, podjęto próbę oszacowania rocznej terapii 1 pacjenta wnioskowaną technologią.

Do oszacowania przyjęto następujące założenia:

- średni wiek pacjentów (informacje ze załącznika do zlecenia MZ): 17,2 lat;
- leczenie rozpoczyna się od dawki dobowej 400 mg, a następnie zwiększa się o 400 mg/dobę co drugi dzień, do osiągnięcia maksymalnej dawki dobowej:
  - dla pacjentów nieleczonych walproinianem: 3 200 mg/dobę;
  - dla pacjentów leczonych walproinianem: 2 200 mg/dobę;
- średnia cena leku Inovelon 400 mg po uwzględnieniu 8% podatku VAT oraz marży detalicznej w latach 2017-2018 (informacje z załącznika do zlecenia MZ):
  - 721,95 zł (opakowanie 50 szt.);
  - 946,55 zł (opakowanie 60 szt.);

Szczegółowe informacje zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 16. Szacowany roczny koszt leczenia 1 pacjenta produktem leczniczym Inovelon – pacjenci nieleczeni walproinianem**

Miesiąc terapii	Liczba opakowań	Koszt terapii* [PLN]	Liczba opakowań	Koszt terapii* [PLN]
	Opakowanie 50 szt.		Opakowanie 60 szt.	
1	4,8	3 465,4	3,1	2 934,3
2-12	4,0	2 887,8	4,0	3 786,2
<b>SUMA</b>	48,8	<b>35 231,2</b>	47,1	<b>44 582,5</b>

\*Koszt terapii – cena netto + VAT (8%) + marża detaliczna

**Tabela 17. Szacowany roczny koszt leczenia 1 pacjenta produktem leczniczym Inovelon – pacjenci leczeni walproinianem**

Miesiąc terapii	Liczba opakowań	Koszt terapii* [PLN]	Liczba opakowań	Koszt terapii* [PLN]
	Opakowanie 50 szt.		Opakowanie 60 szt.	
1	2,8	2 021,5	2,3	2 177,1
2-12	3,3	2 382,4	2,8	2 839,7
<b>SUMA</b>	39,1	<b>28 228,0</b>	33,1	<b>33 224,4</b>

\*Koszt terapii – cena netto + VAT (8%) + marża detaliczna

Szacunkowy roczny koszt leczenia jednego pacjenta produktem leczniczym Inovelon w dawce 400 mg, z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjenta) wynosi :

- W przypadku pacjentów nieleczonych walproinianem:
  - 35 231,2 zł – opakowanie 50 szt.
  - 44 582,5 zł – opakowanie 60 szt.
- W przypadku pacjentów leczonych walproinianem:
  - 28 228,0 zł – opakowanie 50 szt.
  - 33 224,4 zł – opakowanie 60 szt.

Szacunkowy roczny koszt leczenia jednego pacjenta produktem leczniczym Inovelon w dawce 400 mg, z perspektywy NFZ (po uwzględnieniu odpłatności pacjenta w wysokości 3,20 zł za opakowanie) wynosi:

- W przypadku pacjentów nieleczonych walproinianem:
  - 35 075,0 zł – opakowanie 50 szt.
  - 44 431,8 zł – opakowanie 60 szt.
- W przypadku pacjentów leczonych walproinianem:
  - 28 102,9 zł – opakowanie 50 szt.
  - 33 112,1 zł – opakowanie 60 szt.

## 9. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot zlecenia MZ

Pismem z dnia 25.01.2019 r., Minister Zdrowia zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego produktu leczniczego Inovelon (rufinamid) tabletki: à 100 mg; à 200 mg; à 400 mg, we wskazaniach: padaczka lekooporna, zespół Lennox-Gastauta, zespół Westa, zespół Rasmussena. Zgodnie z informacją przekazaną w zleceniu oceniany produkt leczniczy sprowadzany jest z zagranicy zgodnie z art. 4 „Prawo farmaceutyczne”. Zgodnie z art. 39 ustawy o refundacji na wniosek świadczeniobiorcy Minister Zdrowia może wydać decyzję o objęciu refundacją sprowadzonego leku. Jest on wtedy wydawany świadczeniobiorcy po wniesieniu opłaty ryczałtowej za opakowanie jednostkowe.

### Problem zdrowotny

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.

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 międzypadkowego 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.

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.

Według klasyfikacji ILAE (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-Gastauta, 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. W związku z powyższym, w/w wskazania nie zawsze traktowane się jako oddzielne jednostki chorobowe, a jedynie jako zespoły występujące w ramach encefalopatii padaczkowej.

### Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. z 2019 r., poz. 19) aktualnie w Polsce we wskazaniu: padaczka oporna na leczenie, refundowanych jest 16 produktów leczniczych, zawierających 6 substancji czynnych: gabapentyna, lewetyracetam, okskarbazepina, tiagabina, topiramata, wigabatryna; zespół Westa: refundowany jest 1 produkt leczniczy zawierający 1 substancję czynną: wigabatryna. W obwieszczeniu nie zidentyfikowano refundowanych produktów leczniczych stosowanych we wskazaniach: zespół Lennox-Gastauta oraz Zespół Rasmussena.

### Rekomendacje kliniczne

Według American Academy of Neurology (AAN 2018), rufinamid jest skuteczny jako terapia dodatkowa u pacjentów z LGS, ale korzyści z jego stosowanie są niewielkie. Wytyczne organizacji NICE, mówią o możliwości zastosowania rufinamidu w 3 linii leczenia pacjentów z LGS. U dzieci od 4 r.ż., można zastosować rufinamid jako terapię wspomagającą (SIGN 2018).

### Rekomendacje refundacyjne

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 4 rekomendacje pozytywne dotyczące leku Inovelon (AWMSG 2012, CDEC 2012, HAS 2009, SMC 2019). Większość decyzji o finansowaniu ze środków

publicznych, nie jest obostrzona warunkami, a jedynie kanadyjska agencja CDEC rekomenduje stosowanie produktu, pod warunkiem spełnienia określonych kryteriów.

### **Analiza skuteczności i bezpieczeństwa**

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano 5 badań pierwotnych oraz 3 przeglądy systematyczne spełniające kryteria włączenia: badane o akronimie STUDY 303 (nr NCT 01405053, publikacja Arzimanoglou 2019; badanie Grosso 2014; badanie Kim 2018; Ohtsuka 2014; badanie Yildiz 2018; publikacja Alsaad 2014 (metaanaliza 5 badań RCT); publikacja Panebianco 2018 - Cochrane Colaboration (metaanaliza 5 badań RCT); Xu 2016 (metaanaliza 5 badań RCT). Z powodu odnalezienia nowszej publikacji tj. Panebianco 2018 (Cochrane Colaboration) z 2018r., zawierającej te same badania RCT, zdecydowano się odstąpić od opisu i przedstawienia wyników z w/w publikacji.

#### STUDY 303

W badaniu akronimie STUDY 303 (nr: NCT 01405053: Arzimanoglou 2019) uczestniczyło 37 pacjentów w wieku  $\geq 1$  do  $< 4$  lat z rozpoznaniem LGS, i nieodpowiednio reagującymi na leczenie napadami padaczkowymi. Pacjenci byli losowo przydzielani do dwóch grup (rufinamid lub dowolny lek p/padaczkowy). Pierwszorzędownym punktem końcowym ocenianym w badaniu była zmiana w kwestionariuszu CBCL (w zakresie wyniku całkowitego) względem wartości wyjściowej.

Nie odnotowano istotnych statycznych różnic w zakresie wyniku całkowitego ocenianego w kwestionariuszu CBCL względem wartości wyjściowej ( $p = 0,7083$ ).

Autorzy badania zdecydowali się nie przedstawiać wyników skuteczności dla oceny kontroli napadów padaczkowych, ponieważ nie wykazano jakichkolwiek różnic pomiędzy poszczególnymi grupami. Nie przedstawiono również wyników oceny rozwoju mowy przeprowadzonych za pomocą kwestionariusza LDS, ponieważ większość pacjentów miało spore problemy z rozwojem mowy. Ponadto, zarówno kwestionariusz LDS jaki i kwestionariusz QoLCE nie zostały zwalidowane dla populacji pacjentów biorących udział w badaniu.

U 32 pacjentów zaobserwowano zdarzenia niepożądane związane z leczeniem. W grupie rufinamidu (22 pacjentów - 88%): wymioty, senność i zapalenie płuc, a w grupie AED's (10 pacjentów – 83,3%): infekcje, biegunkę, drgawki i gorączkę. Umiarkowane zdarzenia niepożądane zgłaszano u 4 pacjentów (16%) w grupie badanej, oraz u 2 pacjentów (16,7%) w grupie kontrolnej. Poważne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem zaobserwowano u 10 pacjentów (40%) w grupie rufinamidu i u 5 (41,7%) pacjentów w grupie AED's. U 7 pacjentów pojawiły się działania niepożądane tj.: senność, nudności i wymioty. Poważne działania niepożądane tj. napad padaczkowy (1 pacjent w grupie rufinamidu, i 3 pacjentów w grupie AED's). Poważne działania niepożądane powiązane z interwencją obejmowały 3 pacjentów w grupie rufinamidu (zapalenie płuc i oskrzeli, zachłystowe zapalenie płuc i stan padaczkowy) oraz 2 pacjentów w grupie AED's (napad padaczkowy i letarg). Odnotowano jeden zgon z powodu zapalenia płuc (grupa rufinamidu). Zgon został odnotowany po 994 dniach od zakończenia leczenia, i nie został powiązany z badanym lekiem. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do przerwania leczenia były rzadkie i wystąpiły u dwóch pacjentów (8%) w grupie rufinamidu (wymioty i zmniejszony apetyt) oraz u jednego pacjenta (8,3%) w grupie AED's (wysypka).

#### Grosso 2014

W badaniu uczestniczyło 40 pacjentów w wieku 22-48 msc. z zespołami encefalopatii padaczkowych. Pacjenci otrzymywali rufinamid jako terapię wspomagającą. Punktem końcowym, była obserwacja pod kątem zmniejszania się ilości napadów padaczkowych.

Ogólna odpowiedź na leczeniu rufinamidem wyniosła 27.5%. U dwóch pacjentów (5%) zaobserwowano całkowite ustąpienie napadów. Najwyższy wskaźnik zmniejszenia napadów zaobserwowano w grupach z napadami zgięciowymi (m.in. zespół Westa) (46%) i napadami 'padania' (ang. drop attacks) (42%). Zmniejszenie napadów obserwowano także w grupie pacjentów z napadach tonicznymi (35%) i w grupach z napadami ogniskowymi (30%).

Zdaniem autorów, rufinamid okazał się być skuteczny w leczeniu pacjentów z zespołem Lennox-Gastaut (w publikacji nie zamieszczono wyników potwierdzających powyższe stwierdzenie).

U 37,5% dzieci, zaobserwowano działania niepożądane tj. wymioty, senność, drażliwość i jadłowstręt. Wskaźnik przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych pojawiających się w trakcie leczenia wynosił 15%.

#### Kim 2018

W badaniu wzięło udział łącznie 15 pacjentów. Badaną interwencją był rufinamid, a ocenianym punktem końcowym było zmniejszenie się częstości napadów padaczkowych.

Po 12 tygodniach leczenia rufinamidem, u 7 pacjentów (46,67%) zaobserwowano zmniejszoną częstość napadów w tym u 4 pacjentów nie wystąpił żaden epizod.

U 5 z 15 pacjentów nie zaobserwowano zmniejszenia częstości wystąpienia napadów. U dwóch pacjentów wystąpiło pogorszenie. Spadek częstości napadów >50%, zaobserwowano u 9 pacjentów (69,23%).

Wśród 13 pacjentów z LGS, po 12 tygodniowym okresie leczenia rufinamidem, zespół ten utrzymywał się u 6 pacjentów (47,15%).

Działania niepożądane związane z leczeniem, wystąpiły u 3 pacjentów. 1 z pacjentów zgłosił senność, zmęczenie oraz wysypkę. Żaden z pacjentów nie przerwał leczenia z w związku z przyjmowaniem leku. Odnotowano jeden zgon (z powodu sepsy) niezwiązany z leczeniem.

#### Ohtsuka 2014

W badaniu wzięło udział łącznie 59 pacjentów, 29 z nich przyjmowało rufinamid, a 30 placebo. Pierwszorzędownym punktem końcowym ocenianym w badaniu, było procentowe zmniejszenie częstotliwości napadów toniczno-klonicznych w ciągu 28 dni. Drugorzędowe punkty końcowe stanowiła: procentowa zmiana całkowitej częstotliwości napadów, 50 % zmniejszenie się częstotliwości napadów toniczno-klonicznych, procentowa zmiana częstotliwości napadów innych niż toniczno-kloniczne, ogólna ocena stanu klinicznego za pomocą kwestionariusza CGI.

W grupie RUF, w porównaniu do grupy PLC, odnotowano znaczne zmniejszenie się częstości napadów padaczkowych. Mediana procentowej zmiany częstości wystąpienia napadów toniczno-klonicznych wniosła odpowiednio -24,2% i -3,3% ( $p=0,03$ ). Mediana procentowej zmiany całkowitej częstotliwości napadów wyniosła -32,9% (grupa RUF) oraz -3,1% ( $p<0,001$ ).

Częstość napadów padaczkowych była znacznie mniejsza w grupie pacjentów przyjmujących rufinamid niż w grupie przyjmującej placebo: mediana procentowej zmiany częstości napadów tonicznych - atonicznych wynosiła odpowiednio -24,2% i -3,3% ( $p = 0,003$ ), a napadów całkowitych - odpowiednio -32,9% i -3,1% ( $p<0,001$ ).

Terapia wspomagana rufinamidem, w porównaniu do placebo, znacznie zmniejszyła częstość napadów tonicznych ( $p=0,031$ ), napadów mioklonicznych ( $p=0,021$ ) i napadów częściowych ( $p=0,025$ ).

W grupie RUF odsetek pacjentów z 50% zmniejszeniem się częstotliwości napadów toniczno-klonicznych wyniósł 25% a w grupie PLC 6,7% ( $p=0,074$ ). U żadnego z badanych pacjentów nie zaobserwowano zupełnego wycofania się napadów padaczkowych.

Działania niepożądane odnotowano u 93,1% pacjentów w grupie rufinamidu i u 70,0% pacjentów w grupie placebo. Działania niepożądane zwykle miały nasilenie od łagodnego do umiarkowanego.

Działania niepożądane związane z leczeniem, wystąpiły u 62,1% pacjentów w grupie RUF i u 16,7% pacjentów w grupie PLC.

Częstymi działaniami niepożądanymi, związanymi z leczeniem były: zmniejszenie apetytu (17,2% w grupie RUF, 3,3 % w grupie PLC); senność (17,2% w grupie RUF, 3,3% w grupie PLC) i wymioty (13,8% w grupie RUF, 0% w grupie PLC).

Przemijające nasilenie napadów padaczkowych zaobserwowano u 13 (22,0%) z 59 pacjentów. Wymagały one podania leków przeciwpadaczkowych (diazepam w czopkach).

Z powodu wystąpienia działań niepożądanych, 5 pacjentów (4 w grupie RUF i 1 w grupie PLC) przerwało leczenie. Działania te obejmowały: wysypkę, zmniejszenie apetytu, wymioty i bóle głowy.

#### Yildiz 2018

W badaniu 2018 wzięło udział 38 pacjentów w wieku 3,5 - 17 lat u których zdiagnozowano padaczkę lekooporną (3 grupy: 18 pacjentów z LGS; 3 z zespołem Landau-Kefner; 2 z zespołem Draveta) i napadami padaczkowymi niereagującymi na klasyczne leki p/padaczkowe. Pacjenci otrzymywali rufinamid jako terapię dodatkową do aktualnie stosowanego schematu leczenia. Średni czas obserwacji wyniósł 25,5 miesiąca. Odpowiedź na leczenie oceniano na podstawie zmniejszenia się częstości napadów padaczkowych.

U 20 pacjentów (52,6%) zaobserwowano mniej niż 50% spadek występowania częstości napadów padaczkowych, u 8 pacjentów (21%) zaobserwowano 50-99% spadek ilości częstości występowania napadów, a w przypadku 10 pacjentów (26,3%) zaobserwowano zupełne wycofanie się napadów padaczkowych. Zaobserwowano, że pacjenci z rozpoznaniem LGS wykazali najlepszą odpowiedź na leczenie.

U 7 pacjentów wystąpiły działania niepożądane, tj. senność, nudności i wymioty. Jeden pacjent z nerwiakowłókniakowością typu 1 oraz jeden pacjent w grupie LGS, (u których nie można było ustalić etiologii), wykazywali zwiększoną częstość napadów padaczkowych.

#### Alsaad 2014

Pacjenci przyjmujący rufinamid w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo, istotnie statystycznie częściej, byli narażeni na wystąpienie senności ( $p=0,0003$ ), zawrotów głowy ( $p<0,00001$ ), zmęczenia ( $p=0,01$ ) i bólów głowy ( $p=0,03$ ). Do przerwania leczenia, dochodziło statystycznie częściej w grupie RUF w porównaniu z grupą PLC ( $p<0,00001$ ).

Zdaniem autorów, u pacjentów przyjmujących rufinamid, ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych ze strony OUN, wydaje się być większe niż u pacjentów przyjmujących placebo. Przyjmowanie rufinamidu wiązało się również z większym ryzykiem przerwania leczenia ( $p<0,00001$ ).

Opracowanie dotyczyło oceny ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych ze strony OUN u pacjentów przyjmujących rufinamid. W związku z powyższym, publikacja nie zawierała wyników analizy skuteczności.

#### Panebianco 2018

Badanie obejmowało 1759 uczestników (1563 pacjentów z padaczką lekooporną objawiającą się napadami częściowymi lub uogólnionymi oraz 196 pacjentów z zespołem Lennox-Gastauta) dorosłych w wieku od 18 do 80 oraz dzieci w wieku od 4 do 16 lat. Za pierwszorzędowe punktu końcowe uznano: zmniejszenie częstotliwości napadów o 50% lub więcej. Za drugorzędowe przyjęto: całkowite wycofanie napadów, przerwanie leczenia.

U pacjentów z padaczką lekooporną, przyjmujących rufinamid (+ terapia konwencjonalna), zaobserwowano zmniejszenie częstości napadów padaczkowych o 50% lub więcej w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo (+ terapia konwencjonalna), ( $p<0,00001$  – wynik istotny statystycznie).

Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych było większe w grupie pacjentów przyjmujących rufinamid + leczenie konwencjonalne niż w grupie pacjentów przyjmujących placebo + leczenie konwencjonalne. Większość zdarzeń niepożądanych w badaniach klinicznych była łagodna do umiarkowanej i często miała charakter przejściowy, głównie w fazie dostosowywania dawki.

Głównymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z rufinamidem były: zawroty głowy ( $p<0,00001$ ); zmęczenie ( $p=0,013$ ); ból głowy ( $p=0,0075$ ); senność ( $p=0,000015$ ); nudności ( $p=0,00033$ ); wymioty ( $p=0,000016$ ); podwójne widzenie ( $p<0,00001$ ).

Pacjenci przyjmujący rufinamid (vs pacjenci przyjmujący placebo) jako terapię wspomagającą, znacznie częściej narażeni byli na przerwanie leczenia, ( $p<0,00001$  – wynik istotny statystycznie).

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa:

Do najczęściej opisywanych działań niepożądanych należały bóle i zawroty głowy, uczucie zmęczenia oraz senności. U pacjentów z zespołem Lennox-Gastauta najczęstsze działania niepożądane obejmowały wymioty i senność. Działania niepożądane zwykle miały nasilenie od łagodnego do umiarkowanego.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi stanowiącymi przyczynę przerwania leczenia rufinamidem były wysypka i wymioty.

#### **Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych**

Zgodnie z odnalezionym zleceniem MZ z dnia 13.01.2016 r. (znak pisma: PLD.46434.169.2016.AŁ) dotyczącym przygotowania opracowania oceny technologii medycznych, dotyczącego zasadności finansowania terapii produktem leczniczym Inovelon (rufinamid) we wskazaniu: padaczka lekooporna pod postacią zespołu Lennox-Gastauta, oraz z informacją otrzymaną z MZ z dnia 16.05.2019 r. (znak pisma: PLD.46434.518.2019.AD), wynika, że łączna kwota refundacji leku Inovelon wyniosła odpowiednio w latach: 2012 241 390 tys. zł., 2013 – 250 479 tys. zł.; 2014 – 350 463 tys. zł.; w 2015 - 271 134 tys. zł., a w latach 2017-2018 – 612 259 tys. zł.

Szacunkowy roczny koszt leczenia jednego pacjenta produktem leczniczym Inovelon w dawce 400 mg, z perspektywy NFZ wynosi w przypadku pacjentów nieleczonych walproinianem: 35 231,2 zł (opakowanie 50 szt.), 44 582,5 zł (opakowanie 60 szt.), a w przypadku pacjentów leczonych walproinianem: 28 228,0 zł (opakowanie 50 szt.) oraz 33 224,4 zł (opakowanie 60 szt.).

Szacunkowy roczny koszt leczenia jednego pacjenta produktem leczniczym Inovelon w dawce 400 mg, z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjenta) wynosi w przypadku pacjentów nieleczonych walproinianem: 35 231,2 zł. (opakowanie 50 szt.) oraz 44 582,5 zł. (opakowanie 60 szt.), a w przypadku pacjentów leczonych walproinianem: 28 228,0 zł. (opakowanie 50 szt.) oraz 33 224,4 zł (opakowanie 60 szt.).

Szacunkowy roczny koszt leczenia jednego pacjenta produktem leczniczym Inovelon w dawce 400 mg, z perspektywy NFZ (po uwzględnieniu odpłatności pacjenta w wysokości 3,20 zł za opakowanie) wynosi w przypadku pacjentów nieleczonych walproinianem: 35 075,0 zł (opakowanie 50 szt.) oraz 44 431,8 zł (opakowanie 60 szt.) a w przypadku pacjentów leczonych walproinianem: 28 102,9 zł (opakowanie 50 szt.) oraz 33 112,1 zł (opakowanie 60 szt.)

### **Opinie ekspertów**

Analitycy Agencji zwrócili się do 5 ekspertów klinicznych z prośbą o opinie w przedmiotowej sprawie. Do dnia zakończenia prac nad niniejszym raportem nie otrzymano odpowiedzi.



## 10. Źródła

### Badania pierwotne

<b>Arzimanoglou 2019</b>	Arzimanoglou, A., et al. Evaluation of long-term safety, tolerability, and behavioral outcomes with adjunctive rufinamide in pediatric patients ( $\geq 1$ to $< 4$ years old) with Lennox-Gastaut syndrome: final results from randomized study 303 2019; 23( 1): 126-135
<b>Groso 2014</b>	Grosso S et al. Efficacy and safety of rufinamide in children under four years of age with drugresistant Epilepsies. YEJPN 1787
<b>Kim 2018</b>	Kim SH et al. Rufinamide efficacy and safety in children aged 1–4 years with Lennox–Gastaut syndrome. Brain Dev (2018), <a href="https://doi.org/10.1016/j.braindev.2018.07.020">https://doi.org/10.1016/j.braindev.2018.07.020</a>
<b>Ohtsuka 2014</b>	Ohtsuka Y. et al. Rufinamide as an adjunctive therapy for Lennox—Gastaut syndrome: A randomized double-blind placebo-controlled trial in Japan. Epilepsy Research (2014) 108, 1627—1636
<b>Yildiz 2018</b>	Yıldız EP. Et. al. Efficacy of rufinamide in childhood refractory epilepsy. The Turkish journal of pediatrics 2018;60(3):238-243 2018

### Przeglądy systematyczne

<b>Alsaad 2014</b>	Alsaad AM. Et al. Exposure to rufinamide and risks of CNS adverse events in drug-resistant epilepsy: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. Br J Clin Pharmacol / 78:6 / 1264–1271
<b>Panebianco 2018</b>	Panebianco M. et al. Rufinamide add-on therapy for refractory epilepsy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018, Issue 4. Art. No.: CD011772.

### Rekomendacje kliniczne i refundacyjne

<b>AAN 2018</b>	Practice guideline update summary: Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: Treatment-resistant epilepsy Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society <a href="https://n.neurology.org/content/91/2/82">https://n.neurology.org/content/91/2/82</a> [data dostępu: 12.04.2019 r.]
<b>AWMSG 2012</b>	Final Appraisal Recommendation Advice No: 3312 – September 2012 Rufinamide (Inovelon) 40 mg/ml oral suspension, <a href="http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/1663">http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/1663</a> [data dostępu: 12.04.2019 r.]
<b>CDEC 2012</b>	RUFINAMIDE (Banzel – Eisai Limited) Indication: Lennox-Gastaut Syndrome; Adjunctive Treatment of Seizures <a href="https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_Banzel_March-19-12_e.pdf">https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_Banzel_March-19-12_e.pdf</a> [data dostępu: 12.04.2019 r.]
<b>HAS 2009</b>	INOVELON 100 mg, film-coated tablet, Box of 10 tablets (CIP: 382 846-1 or 34009 382 846 1 4), INOVELON 200 mg, film-coated tablet, Box of 60 tablets (CIP: 381 761-2 or 34009 381,761 2 4), INOVELON 400 mg, film-coated tablet, Box of 60 tablets (CIP: 381 762-9 or 34009 381,762 2 2), <a href="https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-09/inovelon_ct_6044.pdf">https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-09/inovelon_ct_6044.pdf</a> [data dostępu: 12.04.2019 r.]
<b>NICE 2012 (aktualizacja z 2018)</b>	Epilepsies: diagnosis and management <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/cg137">https://www.nice.org.uk/guidance/cg137</a> [data dostępu: 12.04.2019 r.]
<b>SIGN 2018 (draft)</b>	Epilepsies in children and young people: Investigative procedures and management A national clinical guideline Draft 1.60 05 November 2018 <a href="https://www.sign.ac.uk/assets/20181105-epilepsy-in-children-consultation-draft.pdf">https://www.sign.ac.uk/assets/20181105-epilepsy-in-children-consultation-draft.pdf</a> [data dostępu: 12.04.2019 r.]
<b>SMC 2019</b>	Rufinamide 40mg/mL oral suspension and 100mg, 200mg, 400mg tablets (Inovelon), <a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/rufinamide-inovelon-abb-paed-lic-ext-smc2146/">https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/rufinamide-inovelon-abb-paed-lic-ext-smc2146/</a> [data dostępu: 12.04.2019 r.]

### Pozostałe publikacje

<b>ChPL Inovelon</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Inovelon <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/inovelon-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/inovelon-epar-product-information_pl.pdf</a> [data dostępu: 12.04.2019 r.]
<b>Agencja Żywności i Leków</b>	Food and Drug Administration <a href="https://www.accessdata.fda.gov/">https://www.accessdata.fda.gov/</a> [data dostępu: 12.04.2019 r.]
<b>Rejestr Produktów Leczniczych</b>	Rejestr produktów leczniczych <a href="http://pub.rejestrmedyczne.csioz.gov.pl/">http://pub.rejestrmedyczne.csioz.gov.pl/</a> [data dostępu: 12.04.2019 r.]
<b>ILAE 2017</b>	ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology, Epilepsia, 58(4):512–521, 2017 <a href="https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/epi.13709">https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/epi.13709</a> [data dostępu: 04.12.2019 r.]
<b>Kupczyk 2009</b>	Zespół Rasmussena – problemy diagnostyczne i terapeutyczne. Opis przypadku, Katedra i Klinika Neurologii Wieku Rozwojowego Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu
<b>OT.4311.4.2017</b>	Synacthen, Synacthen Depot (tetrakozaktyd) we wskazaniach: padaczka lekooporna, padaczka lekooporna pod postacią zespołu Westa, padaczka lekooporna pod postacią zespołu Lennox-Gastauta, zespół Kinsbourne'a – Zespół opsoklonie-mioklonie, zespół Landau Kleffnera – zespół nabytej afazji z padaczką. Warszawa, październik 2017 r.
<b>OT.4311.11.2017</b>	Zonegran (zonisamid) we wskazaniu padaczka lekooporna, Warszawa, styczeń 2017 r.
<b>OT.4311.32.2018</b>	Kinidinesulfaat (chinidinum), Quinidine Sulfate (chinidinum), we wskazaniu: padaczka lekooporna w przebiegu mutacji KCNT1. Warszawa, listopad 2018 r.
<b>Załącznik do zlecenia MZ PLD.46434.169.2016.ÅŁ</b>	Zlecenie MZ Z dnia 13.01.2016 r., znak PLD.46434.169.2016.ÅŁ, dotyczące przygotowania opracowania oceny technologii medycznych, dotyczącego zasadności finansowania terapii produktem leczniczym Inovelon (rufinamid) we wskazaniu: padaczka lekooporna pod postacią zespołu Lennox-Gastauta, ograniczonego do określenia skuteczności, profilu bezpieczeństwa oraz opłacalności finansowania tym produktem przy uwzględnieniu ceny CER i CUR oraz w przypadku odnalezienia technologii alternatywnych wobec ocenianego leku określenia ICER i ICUR.

## 11. Załączniki

### 11.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 18. Strategia wyszukiwania w bazie Pubmed (data ostatniego wyszukiwania: 05.04.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba trafień
#1	Search "Drug Resistant Epilepsy"[Mesh]	1299
#2	Search Drug Resistant Epilepsy	5041
#3	Search (#1 or #2)	5041
#4	Search "Lennox Gastaut Syndrome"[Mesh]	285
#5	Search Lennox Gastaut Syndrome[Title/Abstract]	1182
#6	Search (#4 or #5)	1272
#7	Search "Encephalitis"[Mesh]	46225
#8	Search (Rasmussen's encephalitis or Encephalitis)	64010
#9	Search (#7 or #8)	64010
#10	Search "Spasms, Infantile"[Mesh]	3369
#11	Search (West syndrome or infantile spasms)	16738
#12	Search (#10 or #11)	16738
#13	Search (#3 or #6 or #9 or #12)	85804
#14	Search "rufinamide" [Supplementary Concept]	127
#15	Search (rufinamide or inovelon)	259
#16	Search (#14 or #15)	259
#17	Search (#13 and #16)	132
#18	Search (#13 and #16) Filters: Humans	108
#19	Search (#13 and #16) Filters: published in the last 5 years; Humans	42
#20	Search (#13 and #16) Filters: published in the last 5 years; Humans; English	38

Tabela 19. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 05.04.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba trafień
1	exp drug resistant epilepsy/	3317
2	Drug Resistant Epilepsy.ab,kw,ti.	3009
3	1 or 2	5280
4	exp Lennox Gastaut syndrome/	3266
5	Lennox Gastaut Syndrome.ab,kw,ti.	1941
6	4 or 5	3601
7	exp Rasmussen syndrome/	876
8	(Rasmussen's encephalitis or Encephalitis).ab,kw,ti.	39803
9	7 or 8	40134
10	exp infantile spasm/	5973
11	(West syndrome or infantile spasms).ab,kw,ti.	4355
12	10 or 11	7391
13	3 or 6 or 9 or 12	54644
14	exp rufinamide/	1107
15	(rufinamide or inovelon).ab,kw,ti.	476
16	14 or 15	1127
17	13 and 16	508
18	limit 17 to (human and english language and yr="2014 -Current")	193

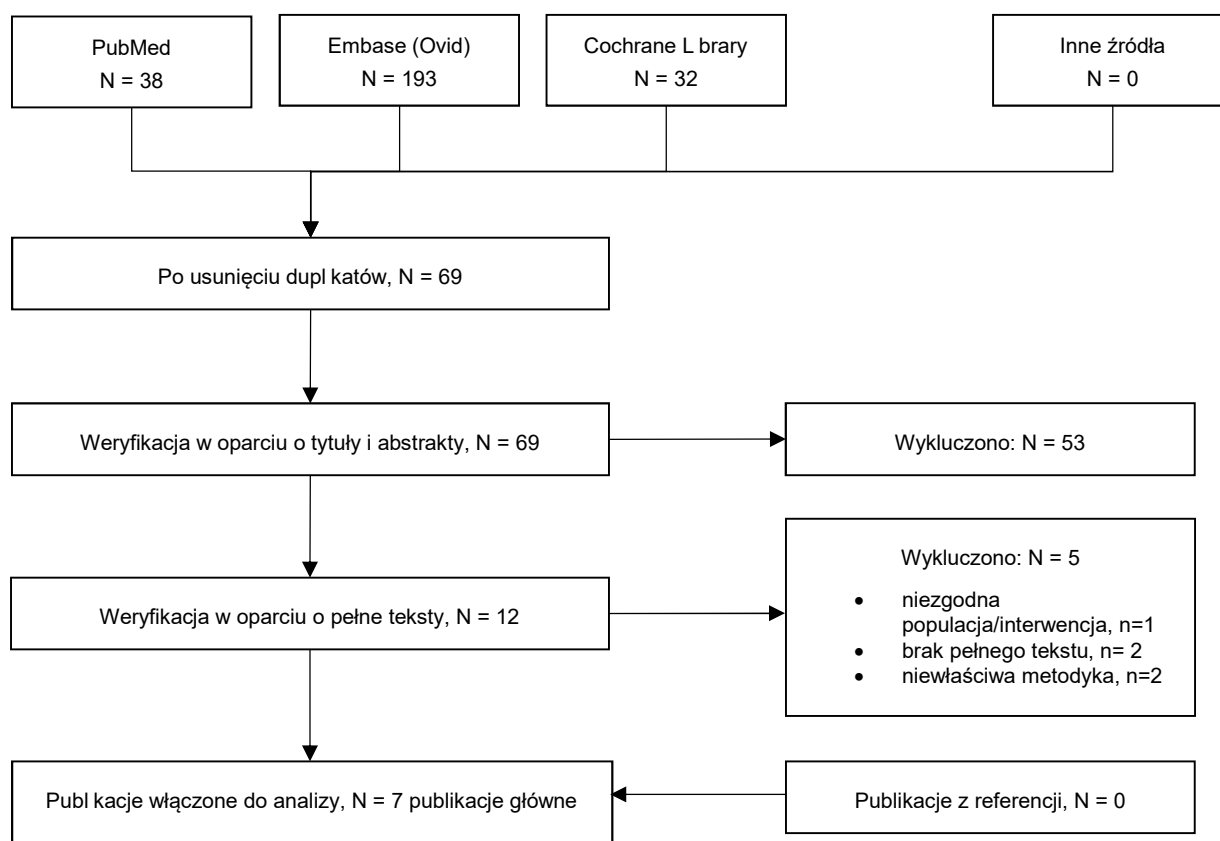
Tabela 20. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 05.04.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba trafień
#1	MeSH descriptor: [Drug Resistant Epilepsy] explode all trees	75
#2	(drug resistant epilepsy):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	642
#3	#1 or #2	642
#4	MeSH descriptor: [Lennox Gastaut Syndrome] explode all trees	24
#5	(Lennox-Gastaut syndrome):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	234
#6	#4 or #5	234
#7	MeSH descriptor: [Encephalitis] explode all trees	275

#8	(Rasmussen's encephalitis or Encephalitis):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	743
#9	#7 or #8	784
#10	MeSH descriptor: [Spasms, Infantile] explode all trees	61
#11	(West syndrome or infantile spasms):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	405
#12	#10 or #11	405
#13	#3 or #6 or #9 or #12	1975
#14	(rufinamide or inovelon):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	76
#15	#13 and #14	32

## 11.2. Diagram metodologii dotyczącej włączenia badań

### Diagram selekcji badań PRISMA



### 11.3. Badania wykluczone z analizy na podstawie pełnego tekstu

Tabela 21. Spis badań wykluczonych z analizy

Nr	Badanie	Powód wykluczenia
<b>Badania wtórne</b>		
1	Xu Z.et. al. The efficacy and safety of rufinamide in drug-resistant epilepsy: A meta-analysis of double-blind, randomized, placebo controlled trials, <i>Epilepsy research</i> Feb 2016;120():104-10	Niewłaściwa populacja, niewłaściwe dawkowanie
<b>Badania pierwotne</b>		
1	Arzimanoglou, A; et. al. Safety and cognitive development effects of rufinamide in paediatric patients with lennox-gastaut syndrome (LGS): study 303 final results 2017; 59(): 135-136	Niewłaściwa metodyka
2	Auvin, S, et. al. Post Hoc analysis of rufinamide study 303: seizure-free days in patients with Lennox-Gastaut Syndrome (LGS) 2018; 90( 15):	Brak pełnego tekstu
3	Ohtsuka, Y, et. al. Long-term safety and seizure outcome in Japanese patients with Lennox-Gastaut syndrome receiving adjunctive rufinamide therapy: an open-label study following a randomized clinical trial 2016; 121(): 1-7	Niewłaściwa metodyka
4	Striano, et. al.Rufinamide as adjunctive treatment for adults with lennox-gastaut syndrome: subgroup analysis from a phase III trial 2015; 56(): 211	Brak pełnego tekstu