



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Petnidan Saft (ethosuximidum), syrop, á 50 mg/ml,
Petinimid (ethosuximidum), syrop, á 50 mg/ml,
Zarontin (ethosuximidum), syrop, á 50 mg/ml
we wskazaniu: padaczka lekooporna
(w tym padaczka z napadami nieświadomości)**

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania
zgody na refundację

Nr: OT.4211.3.2021

Data ukończenia: 11 lutego 2021

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

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

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Wykaz skrótów

AAN	American Academy of Neurology
ACTH	hormon adrenokortykotropowy
AE	Adverse effects
AES	American Epilepsy Society
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
CBZ	karbamazepina
CHB	Cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności
CLB	klobazam
CMDh	Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human
CNZ	klonazepam
EBM	Evidence Based Medicine
ECPE	Expert Comitee on Pediatric Epilepsy
EEG	elektroencefalografia
EKG	elektrokardiografia
ESL	eslikarbazepina,
ETS	etosuksymid
GBP	gabapentyna
HAS	Haute Autorité de Santé
ILAE	International League Against Epilepsy
LCM	lakoamid
LEV	lewetyracetam,
LPP	Leki przeciwpadaczkowe
LTG	lamotrygina
MHRA	Medicines & Healthcare Products Regulatory Agency
MRI	obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (ang. magnetic resonance imaging)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OXC	okskarbazepina
PB	fenobarbital
PGB	pregabalina
PHT	fenytoina
PO	Poziom odpłatności
PTN	Polskie Towarzystwo Neurologiczne
PTND	Polskie Towarzystwo Neurologów Dziecięcych
RUF	rufinamid
STR	stiripentol
SUDEP	nagły nieoczekiwany zgon chorego na padaczkę, ang. sudden unexpected death in epilepsy
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TGB	tiagabina
TPM	topiramát
UCZ	Urzędowa cena zbytu
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2020 r., poz. 357 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2020 r., poz. 1398 z późn. zm.)
VGB	wigabatryna
VPA	kwas walproinowy
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniodawcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
WLF	Wysokość limitu finansowania
ZSMOPL	Zintegrowany System Monitorowania Obrotu Produktami Leczniczymi
ZSN	zonisamid

Spis treści

Wykaz skrótów	3
Spis treści	4
1. Podstawowe Informacje o zleceniu	5
2. Przedmiot i historia zlecenia	6
2.1. Korespondencja w sprawie	6
3. Problem zdrowotny	9
3.1. Problem zdrowotny.....	9
3.2. Liczebność populacji	12
4. Interwencja oceniana	13
4.1. Technologia oceniana – opis	13
4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą	15
5. Opinie ekspertów klinicznych	16
6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dotyczące ocenianego produktu leczniczego	17
7. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych	21
8. Alternatywne technologie medyczne	22
9. Wskazanie dowodów naukowych	23
9.1. Opis metodyki.....	23
9.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	23
9.3. Ocena jakości badań.....	26
9.4. Ograniczenia badań i analizy	26
10. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych 27	
10.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	27
10.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	27
11. Kluczowe informacje i wnioski	29
12. Źródła.....	32
13. Załączniki.....	33
13.1. Strategie wyszukiwania publikacji	33
13.2 Diagram metodologii dotyczącej włączania badań	35

1. Podstawowe Informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD-MM-RRRR)	11.01.2021
i znak pisma zlecającego	PLD.45340.3591.2020.KW

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

Produkty lecznicze zawierające substancję czynną ethosuximidum: Petnidan Saft (ethosuximidum), syrop, á 50 mg/ml, Petinimid (ethosuximidum), syrop, á 50 mg/ml, Zarontin (ethosuximidum), syrop, á 50 mg/ml, we wskazaniu: padaczka lekooporna (w tym padaczka z napadami nieświadomości), sprowadzane z zagranicy zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2020 r. poz. 944, z późn. zm.).

Typ zlecenia: art. 31e ust. 1 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz.U. z 2020 r., poz. 1398 z późn. zm.) w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2020 r., poz. 357 z późn. zm.).

zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu

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

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

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia

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

Analizowane technologie medyczne:

- Petnidan Saft (ethosuximidum), syrop, á 50 mg/ml,
- Petinimid (ethosuximidum), syrop, á 50 mg/ml,
- Zarontin (ethosuximidum), syrop, á 50 mg/ml

Do finansowania we wskazaniu:

- padaczka lekooporna (w tym padaczka z napadami nieświadomości)
-

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 11.01.2021 r., znak PLD.45340.3591.2020.KW (data wpływu do AOTMiT: 11.01.2021 r.), Minister Zdrowia na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2020 r., poz. 1398 z późn. zm.) oraz w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2020 poz. 357 z późn. zm.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację produktów leczniczych zawierających substancję czynną etosuksymid:

- Petnidan Saft (ethosuximidum), syrop, á 50 mg/ml,
- Petinimid (ethosuximidum), syrop, á 50 mg/ml,
- Zarontin (ethosuximidum), syrop, á 50 mg/ml,

we wskazaniu padaczka lekooporna (w tym padaczka z napadami nieświadomości), sprowadzanych z zagranicy zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2020 r. poz. 944, z późn. zm.).

Wraz ze zleceniem otrzymano informację, iż dotyczy ono populacji pediatrycznej oraz dołączono zestawienie dotyczące refundacji produktów leczniczych oraz środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego we wskazaniu: padaczka lekooporna (w tym padaczka z napadami nieświadomości) w ramach importu docelowego w 2019 roku (Tabela 1).

Tabela 1. Zestawienie - refundacja w imporcie docelowym produktów leczniczych oraz środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego we wskazaniu: padaczka lekooporna (w tym padaczka z napadami nieświadomości) w 2019 r.

Nazwa produktu (postać, dawka, wielkość opakowania)	<ul style="list-style-type: none"> • Petnidan Saft, Ethosuximidum, syrop á 50 mg/ml, opakowanie 250 ml; • Petinimid, Ethosuximidum, syrop á 50 mg/ml, opakowanie 250 ml; • Zarontin, Ethosuximidum, syrop á 50 mg/ml, opakowanie 200 ml;
Koszt za opakowanie produktu	<ul style="list-style-type: none"> • 133,58 zł netto¹ • 140,65 zł netto² • 219,48 zł brutto³
Liczebność populacji	<ul style="list-style-type: none"> • Petnidan Saft: 25 (łącznie liczba pozytywnie rozpatrzonych wniosków:37); • Petinimid: 12 (łącznie liczba pozytywnie rozpatrzonych wniosków: 27); • Zarontin: 0 (łącznie liczba pozytywnie rozpatrzonych wniosków: 0)
Łączna liczba zrefundowanych opakowań	<ul style="list-style-type: none"> • 274 opakowań⁴ • 213 opakowań⁵
Łączna kwota zgód na refundację	<ul style="list-style-type: none"> • 36 600,92 zł⁶ • 29 958,45 zł⁷
Lista innych produktów sprowadzanych w ramach importu docelowego w analizowanym wskazaniu	<p><u>Padaczka lekooporna:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Apydan (tabletki á 600 mg, opakowanie á 100 tabl.)- 3 000 zł⁸ • Arginine Veyron (syrop, butelka á)- 38,26 zł⁹ • Bedica (susz roślinny, opakowanie á 5g)-216,70 zł¹⁰ • Bedrocan (susz roślinny, opakowanie á 5 g) -165-185 zł¹¹ • Bedrolite (susz roślinny, opakowanie á 5 g)-171,64 zł¹² • Betaquik (płyn, kartonik á 225 ml)- 33,97 zł¹³ • Buccolam (roztwór do wstrzykiwania w jamie ustnej, ampułkostrzykawka á 7,5 mg/1,5 mg)- 435,20 zł¹⁴ • Depamide (tabletki á 300 mg, opakowanie 30 tabletek)- 29,27- 32,54 zł¹⁵ • Fruiti Vits (proszek, saszetki á 6 g, opakowanie 30 saszetek)- 524,58 zł¹⁶ • Fycompa (tabletki á 4 mg, opakowanie 28 tabletek)- 480 zł¹⁷ • Hydroxocobalamin (ampułki á 1 mg/ml, opakowanie 5 ampułek)- 100 zł¹⁸ • Inovelon (tabletki á 200 mg, opakowanie 50 tabletek)- 289,40 zł¹⁹ • Inovelon (tabletki á 400 mg, opakowanie 50 tabletek) – 646,64 zł²⁰ • KetoCal 3:1 (proszek, puszcza á 300 g)- 243,10 zł²¹ • KetoCal 4:1 (proszek, puszcza á 300 g)- 240,90 zł²² • KetoCal 4:1 LQ (płyn, kartonik á 200 ml, opakowanie 32 kartoniki)- 1 407,99 zł²³

	<ul style="list-style-type: none"> • Keyo (pudding, kubeczek á 100 g, opakowanie 48 kubeczków)- 1 403,25 zł²⁴ • Liquigen (emulsja, butelka á 250 ml, opakowanie 4 butelki) - 451,88 zł²⁵ • MCT Oil (płyn, butelka á 500 ml) - 57,49 zł²⁶ • MCT Procal (proszek, saszetka á 16 g, opakowanie 30 saszetek) - 274,95 zł²⁷ • Milupa Basic-p (proszek, puszcza á 400 g)²⁸
--	--

¹ Cena netto produktu leczniczego Petnidan Saft, zawierająca marżę hurtową (dane pochodzą z raportów ZSMOPL z dnia 19.03.2020 r.)

² Cena netto produktu leczniczego Petinimid, zawierająca marżę hurtową (dane pochodzą z raportów ZSMOPL z dnia 20.04.2020 r.)

³ Cena brutto produktu leczniczego Zarontin (dane pochodzą ze strony internetowej: <https://ellipsispharmacy.com/en/home/13940-zarontin-syrup.html>)

⁴ Łączna liczba zrefundowanych opakowań produktu leczniczego Petnidan Saft

⁵ Łączna liczba zrefundowanych opakowań produktu leczniczego Petinimid

⁶ Łączna kwota zgód na refundację produktu leczniczego Petnidan Saft wg ww. ceny

⁷ Łączna kwota zgód na refundację produktu leczniczego Petinimid wg ww. ceny

⁸ Cena produktu leczniczego Apydan to średnia cena netto sprzedaży leku do apteki, zawierająca marżę hurtową (dane pochodzą z raportów ZSMOPL z dn. 18.03.2020 r.)

⁹ Cena produktu leczniczego Arginine-Veyron to średnia cena netto sprzedaży leku do apteki, zawierająca marżę hurtową (dane pochodzą z raportów ZSMOPL z dn. 08.05.2020 r.)

¹⁰ Cena produktu Bedica to średnia cena netto sprzedaży leku do apteki, zawierająca marżę hurtową (dane pochodzą z raportów ZSMOPL z dn. 19.12.2019 r.)

¹¹ Cena produktu Bedrocac to średnia cena netto sprzedaży leku do apteki, zawierająca marżę hurtową (dane pochodzą z hurtowni farmaceutycznej CEFARM z I kwartału 2019 r.)

¹² Cena produktu Bedrolite to średnia cena netto sprzedaży leku do apteki, zawierająca marżę hurtową (dane pochodzą z raportów ZSMOPL z dn. 14.11.2019 r.)

¹³ Cena produktu Betaquik to cena brutto leku pochodząca ze strony internetowej: <https://www.bettymills.com/betaquik-225ml-1-ea-21629> (kurs waluty z dnia 12.11.2020 r.)

¹⁴ Cena produktu Buccolam to średnia cena netto sprzedaży leku do apteki, zawierająca marżę hurtową, obejmująca opakowanie tj. 4 ampułkostrzykawkę (dane nt. produktu leczniczego pochodzą z hurtowni farmaceutycznej Salus z grudnia 2019 r.)

¹⁵ Cena produktu leczniczego Depamide to średnia cena netto sprzedaży leku do apteki, zawierająca marżę hurtową, (dane nt. produktu leczniczego pochodzą z zestawienia hurtowni farmaceutycznych z 2016 r.)

¹⁶ Cena produktu Fruiti Vits to średnia cena netto sprzedaży leku do apteki, zawierająca marżę hurtową (dane nt. ceny środka spożywczego pochodzą z raportów ZSMOPL z dnia 21.04.2020 r.)

¹⁷ Cena produktu leczniczego Fycompa to średnia cena netto sprzedaży leku do apteki, zawierająca marżę hurtową (dane nt. ceny produktu leczniczego pochodzą z hurtowni Komtur z dnia 12.11.2020 r.)

¹⁸ Cena produktu leczniczego Hydroxycobalamin to średnia cena netto sprzedaży leku do apteki, zawierająca marżę hurtową, (dane nt. produktu leczniczego pochodzą z hurtowni farmaceutycznej Komtur z dn. 08.06.2018 r.)

¹⁹ Cena produktu leczniczego Inovelon to średnia cena netto sprzedaży leku do apteki, zawierająca marżę hurtową, (dane nt. produktu leczniczego pochodzą z raportów ZSMOPL z dn. 18.03.2020 r.)

²⁰ Cena produktu leczniczego Inovelon to średnia cena netto sprzedaży leku do apteki, zawierająca marżę hurtową, (dane nt. produktu leczniczego pochodzą z raportów ZSMOPL z dn. 30.09.2019 r.)

²¹ Cena produktu KetoCal 3:1 to średnia cena netto sprzedaży leku do apteki, zawierająca marżę hurtową (dane nt. ceny środka spożywczego pochodzą z raportów ZSMOPL z dnia 14.02.2020 r.)

²² Cena produktu KetoCal 4:1 to średnia cena netto sprzedaży leku do apteki, zawierająca marżę hurtową (dane nt. ceny środka spożywczego pochodzą z raportów ZSMOPL z dnia 25.02.2020 r.)

²³ Cena produktu KetoCal 4:1 LQ to średnia cena netto sprzedaży leku do apteki, zawierająca marżę hurtową (dane nt. ceny środka spożywczego pochodzą z raportów ZSMOPL z dnia 02.03.2020 r.)

²⁴ Cena produktu Keyo to średnia cena netto sprzedaży leku do apteki, zawierająca marżę hurtową (dane nt. ceny środka spożywczego pochodzą z raportów ZSMOPL z dnia 09.03.2020 r.)

²⁵ Cena produktu Liquigen to średnia cena netto sprzedaży leku do apteki, zawierająca marżę hurtową (dane nt. ceny środka spożywczego pochodzą z raportów ZSMOPL z dnia 07.03.2020 r.)

²⁶ Cena produktu MCT Oil to średnia cena netto sprzedaży leku do apteki, zawierająca marżę hurtową (dane nt. ceny środka spożywczego pochodzą z raportów ZSMOPL z dnia 27.02.2020 r.)

²⁷ Cena produktu MCT Procal to średnia cena netto sprzedaży leku do apteki, zawierająca marżę hurtową (dane nt. ceny środka spożywczego pochodzą z raportów ZSMOPL z dnia 10.02.2020 r.)

²⁸ Cena produktu Milupa Basic-p to średnia cena netto sprzedaży leku do apteki, zawierająca marżę hurtową (dane nt. ceny środka spożywczego pochodzą z raportów ZSMOPL z dnia 07.04.2020 r.)

²⁹ Cena produktu leczniczego Ospolot to średnia cena netto sprzedaży leku do apteki, zawierająca marżę hurtową (dane nt. produktu leczniczego pochodzą z raportów ZSMOPL z dn. 20.04.2020 r.)

³⁰ Cena produktu leczniczego Ospolot to średnia cena netto sprzedaży leku do apteki, zawierająca marżę hurtową (dane nt. produktu leczniczego pochodzą z raportów ZSMOPL z dn. 20.04.2020 r.)

³¹ Cena produktu leczniczego Taloxa to średnia cena netto sprzedaży leku do apteki, zawierająca marżę hurtową (dane nt. produktu leczniczego pochodzą z raportów ZSMOPL z dn. 19.03.2020 r.)

³² Cena produktu leczniczego Zebinix to średnia cena netto sprzedaży leku do apteki, zawierająca marżę hurtową (dane nt. produktu leczniczego pochodzą z hurtowni CEFARM z dn. 19.02.2019 r.)

Jednocześnie, Minister Zdrowia w piśmie zlecającym zawarł prośbę o priorytetowe potraktowanie zlecenia w celu zachowania ciągłości refundacji.

Z uwagi na fakt, że produkty lecznicze zawierające substancję czynną etosuksymid: Petnidan Saft, Petinimid, Zarontin były wcześniej przedmiotem oceny Agencji w przedmiotowym wskazaniu, zweryfikowano aktualność wcześniej przygotowanego materiału analitycznego – tj. raportu nr OT.4311.15.2017 poprzez:

- weryfikację informacji dotyczących ocenianych technologii medycznych względem aktualnych ChPL leków pod kątem ewentualnych zmian w zakresie zarejestrowanych wskazań oraz działań niepożądanych;
- przeprowadzenie wyszukiwania wytycznych praktyki klinicznej, mającego na celu identyfikację najbardziej aktualnych zaleceń oraz weryfikację istnienia alternatywnych technologii medycznych,
- przeprowadzenie wyszukiwania mającego na celu identyfikację nowych dowodów naukowych – opublikowanych po dacie wyszukiwania na potrzeby ostatniej oceny danej technologii medycznej realizowanej przez Agencję;
- aktualizację informacji dotyczących wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców na podstawie danych MZ.

3. Problem zdrowotny

3.1. Problem zdrowotny

Definicja

Padaczka (ICD-10: G40) jest przewlekłą chorobą ośrodkowego układu nerwowego. Charakteryzuje się występowaniem nieprovokowanych napadów, w czasie których mogą występować zaburzenia świadomości, zachowania, emocji, czynności ruchowych, czuciowych lub wegetatywnych, dostrzegalne przez chorego lub jego otoczenie.

Padaczka lekooporna jest rozpoznawana wtedy, 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. Ważne jest kryterium czasu trwania remisji napadów, gdyż — jak wiadomo — istnieje bardzo duża zmienność w częstości napadów między pacjentami, jak również u tej samej osoby, co wynika z naturalnej zmienności przebiegu i aktywności padaczki. Zaproponowano dwa kryteria oceny dla minimalnego czasu remisji: okres 12 miesięcy lub 3-krotność odstępu między napadami w okresie sprzed rozpoczęcia leczenia (co odpowiada 95-proc. przedziałowi ufności) i w konkretnym przypadku, stosując oba kryteria, należy wybrać okres dłuższy. Ważny podkreślenia jest fakt, że zjawisko lekooporności u indywidualnego pacjenta to proces dynamiczny, a więc może się zmieniać w czasie, w zależności od ewolucji naturalnej procesu chorobowego (np. zmian strukturalnych mózgu) lub też bliżej nieokreślonych mechanizmów związanych z całokształtem przemian farmakodynamicznych LPP oraz licznych czynników osobniczych i biologicznych ustroju.

Źródło: Raport OT.4311.15.2017, PTN 2020

Etiologia i patogeneza

Napad padaczkowy jest skutkiem nieprawidłowych, ograniczonych w czasie, napadowych wyładowań komórek nerwowych kory mózgowej. Odpowiednio silny bodziec może spowodować takie wyładowania w mózgu każdego człowieka, określa się go wtedy mianem prowokacyjnego. Nie jest on objawem padaczki i zaliczany jest do dużej grupy tzw. wczesnych napadów objawowych, czyli epizodów występujących w krótkim czasie od ostrego uszkodzenia mózgu lub zadziałania niekorzystnego czynnika na mózg. Napady związane z samoistnymi nieprawidłowymi wyładowaniami neuronalnymi, występującymi bez żadnego uchwytne go bodźca lub pod wpływem bodźca, który normalnie nie powoduje napadów, nazywa się nieprovokacyjnymi – są one podstawowymi objawami padaczki. Skłonność do generowania nieprawidłowych wyładowań neuronalnych, prowadzących do występowania napadów nieprovokacyjnych, może zależeć od właściwości całej kory mózgowej lub tylko pewnej grupy patologicznie zmienionych komórek nerwowych. W pierwszym przypadku nieprawidłowe wyładowania obejmują od razu całą korę mózgową, powodując natychmiastową utratę przytomności, której mogą towarzyszyć drgawki. Takie napady określa się mianem pierwotnie uogólnionych; są one typowe dla idiopatycznych uogólnionych padaczek lub zespołów padaczkowych, uwarunkowanych najprawdopodobniej w większości przypadków czynnikami genetycznymi (np. mutacje kanałów jonowych zaburzające potencjał błonowy komórek nerwowych). Źródłem nieprawidłowych wyładowań może być także grupa komórek nerwowych o nieprawidłowej czynności elektrycznej, stanowiących tzw. ognisko padaczkowe. Mogą to być komórki, które nie ukształtowały się prawidłowo w czasie neurogenezy (zaburzenie rozwojowe kory mózgowej) albo zostały uszkodzone w późniejszym okresie życia. Napady powstające w ściśle umiejscowionym ognisku padaczkowym określa się mianem częściowych, są one charakterystyczne dla padaczek i zespołów padaczkowych zlokalizowanych.

Specjalna Komisja ds. Klasyfikacji i Terminologii ILAE zaproponowała nowy podział etiologiczny obejmujący następujące kategorie: strukturalne, genetyczne, infekcyjne, metaboliczne, immunologiczne oraz przyczyny nieznanne. Podobnie zaproponowano nową terminologię do nazywania napadów padaczkowych, biorąc pod uwagę rozpoczęcie napadu i wyróżniono: ogniskowe, uogólnione, mieszane oraz nieokreślone. Opis napadów ogniskowych powinien zawierać informację o towarzyszących objawach, w szczególności tego, czy dochodzi do zaburzeń świadomości oraz do uogólnienia napadów.

Źródło: Raport OT.4311.15.2017, PTN 2020

Rozpoznanie

Rozpoznanie napadu padaczkowego i padaczki można dokonać po zebraniu przez lekarza dokładnego wywiadu łącznie z wywiadem od osoby, która napad widziała. Należy dołożyć szczególnej staranności w zbieraniu pełnego wywiadu chorobowego z uwzględnieniem wszystkich dotychczasowych faz rozwojowych pacjenta oraz uwarunkowań genetycznych. Bardzo ważne jest również dążenie do jak najbardziej precyzyjnego określenia

typów napadów padaczkowych oraz rozpoznania ewentualnego zespołu padaczkowego, co ma duże znaczenie rokownicze i warunkuje wybór dodatkowych badań diagnostycznych oraz zastosowanie właściwego leczenia.

Nie wszystkie epizody skurczowe są napadami padaczkowymi. Szczegółowy opis początku drgawek jest ważny dla określenia, czy epizod ma charakter drgawkowy oraz czy jego początek jest ogniskowy. Należy odnotować zdarzenia poprzedzające, towarzyszące i następujące po napadzie drgawek. Aura może poprzedzać jawne klinicznie drgawki i wskazuje na ich ogniskowy początek. Pacjent może opisywać uczucie lęku, martwość lub mrowienie palców bądź jasne błyski w części pola widzenia. Swoiste objawy mogą pomóc w lokalizacji ogniska drgawkogennego (np. *déjà vu* sugeruje początek w płacie skroniowym). Napady nieświadomości cechuje bardzo krótki czas trwania (5-15 sekund), zaburzenia świadomości, charakterystyczne EEG (zespoły iglica-fala wolna od częstotliwości 3 Hz w typowych napadach nieświadomości i 1,5-2 Hz w napadach nietypowych), brak aury, brak objawów ponapadowych, czasem automatyzmy, prowokacja przez hiperwentylację oraz pozytywna reakcja na etosuksymid i kwas walproinowy.

Zgodnie z dobrą praktyką kliniczną konieczne jest udokumentowanie obrazu klinicznego napadu, co obecnie, dzięki dostępnym urządzeniom elektronicznym (jak np. telefon komórkowy), jest znacznie łatwiejsze do realizacji. Ponadto u każdego pacjenta należy wykonać badania podstawowe krwi, badanie elektrokardiograficzne (EKG standardowe, a w razie potrzeby również EKG metodą Holtera), badanie EEG oraz badania neuroobrazujące. Powinno się również zlecić konsultację psychologiczną pacjenta, jeśli podejrzewa się psychogenne tło napadów.

W diagnostyce przedoperacyjnej padaczki lekoopornej wykonuje się badania elektrofizjologiczne (wideo-EEG), neuropsychologiczne oraz obrazowe. Celem przedoperacyjnej diagnostyki padaczki jest określenie lokalizacji obszaru padaczkorodnego. Definicja tego obszaru zmienia się z biegiem lat, a na jej podstawie powstają nowe koncepcje leczenia chirurgicznego i poszukiwania idealnej resekcji w lekoopornej padaczce ogniskowej. W przypadku obecności zmian strukturalnych konieczne jest ustalenie związku między stwierdzanymi zmianami strukturalnymi na podstawie badań neuroobrazujących, na przykład takich jak stwardnienie hipokampa, dysplazja korowa czy łagodny guz mózgu, a lokalizacją obszaru padaczkorodnego — na podstawie symptomatologii napadów i zapisów badań EEG. W przedoperacyjnej diagnostyce padaczki lekoopornej wykonuje się diagnostykę elektrofizjologiczną (w tym wideo-EEG), neuropsychologiczną, radiologiczną i inne badania. Długoterminowe monitorowanie wideo-EEG jest standardem diagnostycznym przypadków padaczki lekoopornej, a w korelacji z neuroobrazowaniem — istotną częścią badań pozwalających lokalizować obszar padaczkorodny. Leczenie chirurgiczne należy rozważyć w przypadku, gdy za pomocą optymalnego leczenia zachowawczego nie opanowano napadów, a pogarszają one znacznie jakość życia pacjenta.

Źródło: Raport OT.4311.15.2017, PTN 2020

Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

Napady pierwotnie uogólnione powodują od razu utratę przytomności; jest ona jedynym lub dominującym objawem napadu (jak w napadach nieświadomości) lub współistnieje z drgawkami uogólnionymi (najczęściej toniczno-klonicznymi lub mioklonicznymi). U tego samego chorego mogą występować różne typy napadów uogólnionych. Do napadów uogólnionych zalicza się napady nieświadomości, napady miokloniczne, napady kloniczne, napady toniczne, napady toniczno-kloniczne oraz napady atoniczne astatyczne.

Napady nieświadomości (z fr. *petit mal*) cechują się nagłą, krótkotrwałą utratą świadomości bez utraty postawy, trwającą kilka sekund, z szybkim powrotem świadomości. W czasie napadu pacjent przerywa wykonywaną czynność, ma nieobecny wzrok i nie odpowiada na próby nawiązania kontaktu. Niekiedy występują dyskretne, obustronne objawy ruchowe w postaci mrugania powiek, ruchów żucia lub spadku napięcia mięśniowego.

Objawy napadu częściowego mogą być bardzo różnorodne i zależą od umiejscowienia ogniska padaczkowego. Jeżeli nie znajduje się ono w obrębie kory ruchowej, napad może przebiegać bez drgawek. Napady pochodzące z płata skroniowego mogą przypominać zaburzenia psychiczne. Wyładowania ograniczone początkowo do okolicy ogniska padaczkowego mogą się rozprzestrzenić na całą korę mózgową, powodując utratę przytomności i drgawki uogólnione. Taki napad nazywa się częściowym wtórnie uogólnionym. Do napadów częściowych zalicza się także napady częściowe proste (świadomość zachowana) oraz napady częściowe złożone (zaburzenia świadomości).

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 (nagły nieoczekiwany zgon chorego na padaczkę; z ang. *sudden unexpected death in epilepsy* – SUDEP). Ryzyko zgonu jest największe u chorych z nieopanowanymi napadami.

Źródło: Raport OT.4311.15.2017

Epidemiologia i obciążenie chorobą

W krajach rozwiniętych roczną zapadalność szacuje się na poziomie 50-70 osób na 100 tys., a wskaźnik rozpowszechnienia wynosi ok. 1%. W Polsce padaczka dotyczy 260-400 tys. osób, w tym lekooporność występuje u ok. 120-130 tys. chorych. Zgodnie z otrzymaną przez Agencję opinią dr hab. n. med. Magdaleny Chrościńskiej-Krawczyk liczba chorych w Polsce na padaczkę lekooporną wynosi ok. 100 000 osób, a liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce wynosi ok. 8000. Natomiast odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją to 70 %. Ok. 20-30% chorych ma padaczkę oporną na leczenie. Następstwami opornej padaczki mogą być dysfunkcje i utrata niezależności, zaburzenie funkcji intelektualnych oraz większa możliwość wystąpienia objawów neurotoksycznych. Padaczka rozpoczynająca się w dzieciństwie ma wpływ na dorosłe życie. Osoby dorosłe z padaczką o wczesnym początku rzadziej kończą szkołę średnią, znajdują mniej odpowiednie zatrudnienie i mają mniejsze szanse na zawarcie małżeństwa. Uporczywe napady padaczkowe prowadzą do istotnej zależności od innych. U chorych na padaczkę, jak również u ich rodziców często stwierdza się zaburzenia emocjonalne, zwłaszcza depresję, ale również lęk, gniew, poczucie winy i niższości. Rzeczywiste lub subiektywnie odczuwane piętno, jak również kwestie związane z „ujawnieniem” są częstym problemem. Szkoły często w niewłaściwy sposób ograniczają aktywność dzieci z padaczką i piętnują je poprzez te ograniczenia. Wśród chorych na padaczkę zwiększone jest również ryzyko samobójstwa.

Źródło: Raport OT.4311.15.2017

Leczenie

Leczenie padaczki należy rozpocząć niezwłocznie, nigdy jednak przed ukończeniem badań diagnostycznych (leki przeciwpadaczkowe wpływają na obraz EEG, utrudniając identyfikację padaczki). Rozpoczęcie leczenia przeciwpadaczkowego muszą poprzedzać wnikliwa diagnostyka w zakresie symptomatologii napadów, dokładne określenie, jeśli to możliwe, zespołu padaczkowego i rozpoznania ewentualnej etiologii napadów. Ze względu na długotrwałe leczenie decyzja o jego rozpoczęciu musi być akceptowana przez rodziców dziecka, a czasem przez dziecko. Kluczową kwestią jest właściwy wybór leku, który musi być dobrany do rodzaju padaczki, wieku dziecka i ogólnego stanu zdrowia. Do leków I wyboru należą kwas walproinowy oraz karbamazepina. Poza nielicznymi wyjątkami leczenie rozpoczyna się od jednego z nich: w padaczkach uogólnionych kwas walproinowy, a częściowych karbamazepina. Lekami II wyboru w leczeniu padaczek dziecięcych są lamotrygina, wigabatryna, okskarbazepina, topiramát oraz gabapentyna. Zamianę leku należy przeprowadzać poprzez stopniowe zwiększanie dawki drugiego leku aż do dawki skutecznej, a następnie stopniowe wycofanie pierwszego leku. Szybkość wymiany leków zależy od ich właściwości farmakokinetycznych, zwłaszcza okresu półtrwania. W sytuacjach, w których terapia nadal nie prowadzi do pełnej kontroli napadów lub występują objawy nietolerancji, należy podjąć próbę dalszej modyfikacji leczenia, stosując leki klasyczne, takie jak: fenobarbital czy fenytoina, ale również rozważając leki nowszej generacji – wigabatrynę, tiagabinę, oraz leki najnowsze, a więc pregabalinę, zonisamid, octan eslikarbazepiny, retigabinę czy lakozamid.

Istnieją także inne metody leczenia padaczki, tj.:

- podawanie hormonu adrenokortykotropowego (ACTH) i kortykosteroidów: ACTH wskazane w leczeniu skurczów u niemowląt; czasami w przypadkach padaczki opornej na leki stosuje się doustne kortykosteroidy lub dożylną immunoglobulinę;
- stosowanie diety ketogenicznej: zaobserwowano, że dieta bogata w tłuszcze, a uboga w białko i węglowodany, ogranicza lub zupełnie znosi napady drgawek u niektórych dzieci; zaleca się ją dzieciom z padaczką lekooporną, zwłaszcza w przypadkach uogólnionych objawowych napadów padaczkowych (napady astatyczne i miokloniczne oraz napady nieświadomości) niereagujących na leczenie;
- stymulacja nerwu błędnego: odbywa się za pomocą ustalonego cyklu pobudzeń elektrycznych nerwu, które mają działanie przeciwpadaczkowe, ograniczając napady drgawek o przynajmniej 50% u ponad połowy leczonych w ten sposób dzieci.

Ocena pod kątem chirurgicznego leczenia padaczki jest wskazana u wszystkich dzieci z napadami częściowymi niepoddającymi się leczeniu. Resekcja ogniska padaczkorodnego w mózgu jest najczęściej wykonywanym zabiegiem operacyjnym w leczeniu padaczki. Resekcja jest metodą właściwą, jeżeli napady pochodzą z możliwego do zidentyfikowania i ograniczonego obszaru kory oraz jeżeli wycięcie chirurgiczne obejmie całą lub dużą część tkanki padaczkorodnej i nie doprowadzi do ubytków neurologicznych. Leczenie operacyjne padaczki obejmuje resekcję przedniej części płata skroniowego, usunięcie zmiany padaczkorodnej, resekcje korowe bez określenia zmiany padaczkorodnej, przecięcie ciała modzelowatego, czy też usunięcie półkuli.

Źródło: Raport OT.4311.15.2017, PTN 2020

3.2. Liczebność populacji

W celu oszacowania populacji docelowej Agencja zwróciła się do ekspertów klinicznych z prośbą o przedstawienie oszacowań własnych w zakresie wielkości populacji we wnioskowanym wskazaniu. Uzyskano opinię dr hab. n. med. Magdaleny Chrościńskiej-Krawczyk, w której ekspertka na podstawie szacunków własnych określiła obecną liczbę chorych w Polsce w wysokości ok. 100 000 osób oraz liczbę nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce w wysokości ok. 8000. Natomiast odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją to 70 %. Tabela poniżej przedstawia dane otrzymane od Ministerstwa Zdrowia dotyczące liczby pacjentów, którzy złożyli wnioski dotyczące refundacji produktów Petnidan Saft, Petinimid oraz Zarentin zawierających substancję czynną etosuksymid, syrop à 50 mg/ml, w ramach importu docelowego w 2019 r.

Tabela 2. Podsumowanie danych MZ dotyczących liczebności populacji, która uzyskała zgodę na import docelowy produktów leczniczych Petnidan Saft, Petinimid i Zarentin (*Ethosuximidum*) (syrop 50 mg/ml, op. 250 ml), w 2019 r. we wskazaniu padaczka lekooporna (w tym padaczka z napadami nieświadomości)

Nazwa produktu (postać, dawka, wielkość opakowania)	<ul style="list-style-type: none"> • Petnidan Saft, Ethosuximidum, syrop à 50 mg/ml, opakowanie 250 ml; • Petinimid, Ethosuximidum, syrop à 50 mg/ml, opakowanie 250 ml; • Zarentin, Ethosuximidum, syrop à 50 mg/ml, opakowanie 200 ml;
Koszt za opakowanie produktu	<ul style="list-style-type: none"> • 133,58 zł netto¹ • 140,65 zł netto² • 219,48 zł brutto³
Liczebność populacji	<ul style="list-style-type: none"> • Petnidan Saft: 25 (łączna liczba pozytywnie rozpatrzonych wniosków:37); • Petinimid: 12 (łączna liczba pozytywnie rozpatrzonych wniosków: 27); • Zarentin: 0 (łączna liczba pozytywnie rozpatrzonych wniosków: 0)
Łączna liczba zrefundowanych opakowań	<ul style="list-style-type: none"> • 274 opakowań⁴ • 213 opakowań⁵

¹ Cena netto produktu leczniczego Petnidan Saft, zawierająca marżę hurtową (dane pochodzą z raportów ZSMOPL z dnia 19.03.2020 r.)

² Cena netto produktu leczniczego Petinimid, zawierająca marżę hurtową (dane pochodzą z raportów ZSMOPL z dnia 20.04.2020 r.)

³ Cena brutto produktu leczniczego Zarentin (dane pochodzą ze strony internetowej: <https://ellipsispharmacy.com/en/home/13940-zarentin-syrup.html>)

⁴ Łączna liczba zrefundowanych opakowań produktu leczniczego Petnidan Saft

⁵ Łączna liczba zrefundowanych opakowań produktu leczniczego Petinimid

Według danych dostarczonych przez MZ w 2019 r. etosuksymid w postaci syropu był sprowadzony dla 37 pacjentów pediatrycznych, z czego najwięcej stosowało lek Petnidan Saft (25 pacjentów). Ze względu na typ rozpatrywanego zlecenia dane udostępnione przez MZ stanowią najlepsze dostępne oszacowanie populacji pacjentów, określonych we wskazaniu zawartym w zleceniu MZ.

4. Interwencja oceniana

4.1. Technologia oceniana – opis

Status rejestracyjny i refundacyjny

Produkty lecznicze Petnidan Saft, Petinimid oraz Zarontin zawierające substancję czynną etosuksymid, syrop o 50 mg/ml, nie są dopuszczone do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, do tej pory były sprowadzane w ramach importu docelowego.

Jedyny lek zawierający substancję czynną etosuksymid dopuszczony do obrotu na terenie RP to Petinimid w postaci kapsułek 250 mg 100 kaps., dostępny na receptę, kod GTIN 05909990244911, nr pozwolenia 2449, podmiot odpowiedzialny: G. L. Pharma GmbH. Wskazanie rejestracyjne Petinimidu to: pierwotnie uogólniona padaczka z typowymi i nietypowymi napadami nieświadomości. Wg ChPL, lek ten może być stosowany u dzieci w wieku od 3 lat, jednakże „dostępny jest również Petinimid Syrop dla dzieci.”

Źródło: Raport OT.4311.15.2017, <http://dziennikmz.mz.gov.pl/legalact/2020/48/> (dostęp: 29.01.2021 r.), [Wyniki wyszukiwania: – Rejestr produktów leczniczych \(csioz.gov.pl\)](#) (dostęp: 29.01.2021 r.), ChPL Petinimid kapsułki (http://leki.urpl.gov.pl/files/Petinimid_kaps_250mg.pdf) (dostęp: 29.01.2021 r.).

W tabeli poniżej przedstawiono informacje o produktach leczniczych:

- Petnidan Saft na podstawie niemieckiej monografii produktu, do której link znaleziono na stronie internetowej producenta (<https://www.fachinfo.de/pdf/001671>)
- Zarontin – na podstawie informacji o produkcie do której link znaleziono na stronie internetowej producenta, (<http://labeling.pfizer.com/ShowLabeling.aspx?id=609>)
- Petinimid – w oparciu o ChPL preparatu Petinimid w postaci kapsułek (ze względu na nieznaalezienie anglojęzycznej monografii Petinimidu w postaci syropu) (<http://pub.rejestrmedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=5269>)

Źródło: Raport OT.4311.15.2017 <https://www.fachinfo.de/pdf/001671> (dostęp: 29.01.2021 r.), <http://labeling.pfizer.com/ShowLabeling.aspx?id=609> (dostęp: 29.01.2021 r.), <http://pub.rejestrmedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=5269> (dostęp: 29.01.2021 r.)

Tabela 3. Informacje dotyczące produktów leczniczych Petnidan Saft, Zarontin, Petinimid

Nazwa handlowa, postać i dawka	Petnidan Saft, 50 mg/ml, roztwór doustny, 250 ml	Zarontin, 50 mg/ml, roztwór doustny, 250 ml	Petinimid, 250 mg/ml, kapsułki*
Kod ATC	N03AD01		
Substancja czynna	etosuksymid		
Wnioskowane wskazanie	padaczka lekooporna (w tym padaczka z napadami nieświadomości)		
Wskazania zarejestrowane	<p>- Dziecięca padaczka z utratą świadomości (pyknolepsja) a także złożone i nietypowe napady nieświadomości.</p> <p>Uwaga: W celu uniknięcia dużych napadów, które często towarzyszą złożonym i nietypowym napadom nieświadomości ethosuximidum może być stosowany w skojarzeniu z odpowiednimi lekami przeciwdrgawkowymi (np. prymidon, phenobarbital). Jedynie w dziecięcej padaczce z utratą świadomości u dzieci w wieku szkolnym można zrezygnować z dodatkowej profilaktyki.</p> <p>- Napady nieświadomości miokloniczno-astatyczne i młodzieńcza padaczka miokloniczna (Impulsiv-petit-mal), w przypadku nieskuteczności lub nietolerancji wcześniejszego leczenia.</p>	Kontrola padaczki z napadami nieświadomości	Pierwotnie uogólniona padaczka z typowymi i nietypowymi napadami nieświadomości.
Dawkowanie u dzieci	<p>U dzieci w wieku 0-6 lat i osób które nie są w stanie połknąć kapsułki, lek powinien być podawany w postaci doustnego roztworu.</p> <p><u>Dzieci poniżej 2 roku życia:</u> Dawka początkowa 125 mg (2,5 ml) roztworu doustnego, następnie stopniowe zwiększanie dawki co kilka dni do momentu osiągnięcia kontroli napadów.</p> <p><u>Dzieci od 2 do 6 roku życia:</u> Dawka początkowa 250 mg (5 ml) roztworu doustnego, następnie stopniowe zwiększanie dawki co kilka dni do momentu osiągnięcia kontroli napadów.</p> <p><u>Dzieci powyżej 6 roku życia:</u> Leczenie należy rozpocząć od całkowitej dawki dobowej 500 mg, następnie zwiększać o 250 mg co 5 do 7 dni, w zależności od tolerancji leku, aż do osiągnięcia kontroli napadów. Niekiedy wymagana dawka dobową wynosi 2000 mg przyjmowanych w podziale na kilka dawek.</p> <p>U dzieci w większości przypadków optymalna dawka wynosi 20 mg/kg m.c./dobę. Maksymalna dawka dobową 1000 mg.</p> <p>Stężenie terapeutyczne w surowicy wynosi 40–100 µg/ml, jednakże dawka powinna być ustalana w zależności od odpowiedzi klinicznej.</p>	<p>Zarontin podaje się drogą doustną. Początkowa dawka dla <u>pacjentów w wieku od 3 do 6 lat</u> to jedna łyżeczka do herbaty (250 mg) dziennie; dla <u>pacjentów w wieku 6 lat i starszych</u> 2 łyżeczki do herbaty (500 mg) dziennie. Następnie dawkę należy dostosować indywidualnie w zależności od odpowiedzi pacjenta. Dawkowanie należy zwiększać małymi przyrostami. Jedną z przydatnych metod jest zwiększenie dziennej dawki o 250 mg co cztery do siedmiu dni, aż do uzyskania kontroli objawów, przy minimalnych skutkach ubocznych. Dawki powyżej 1,5 g dziennie, w dawkach podzielonych, należy podawać wyłącznie pod ścisłym nadzorem lekarza. Optymalna dawka dla większości pacjentów pediatrycznych wynosi 20 mg/kg/dobę. Ta dawka dawała średnie poziomy w osoczu w akceptowanym zakresie terapeutycznym od 40 do 100 mcg/ml. Schematy kolejnych dawek mogą opierać się na skuteczności i oznaczeniach poziomu w osoczu. Zarontin można podawać w skojarzeniu z innymi lekami przeciwdrgawkowymi, gdy inne postaci padaczki współistnieją z napadami nieświadomości (petit mal).</p>	<p>Dawkowanie powinno być dostosowane indywidualnie do potrzeb każdego pacjenta. Leczenie rozpoczyna się od małej dawki, która następnie jest stopniowo zwiększana.</p> <p>Leczenie zazwyczaj rozpoczyna się od 1 kapsułki na dobę w pierwszym tygodniu leczenia. W drugim tygodniu 2 kapsułki na dobę, a w trzecim 3 kapsułki na dobę (dla dzieci od 3 do 6 roku życia) lub 4 kapsułki (dla dzieci w wieku szkolnym – od 6 roku życia). W 4 tygodniu leczenia dzieci od 3 do 6 roku życia przyjmują nadal po 3 kapsułki na dobę, natomiast dzieci w wieku szkolnym – od 6 roku życia przyjmują od 4 do 6 kapsułek na dobę. Należy zachować szczególną ostrożność stosując dawki powyżej 750 mg do maksimum 1000 mg. Dawki podtrzymujące powinny być ustalone 2 indywidualnie. Zazwyczaj wynoszą one 20 mg/kg masy ciała. Terapeutyczne stężenie w surowicy wynosi około 40 – 100 mg/l (= 280 – 700 µmol/l). Całkowita dawka dobową zazwyczaj podzielona jest na dwie dawki.</p>

Nazwa handlowa, postać i dawka	Petnidan Saft, 50 mg/ml, roztwór doustny, 250 ml	Zarontin, 50 mg/ml, roztwór doustny, 250 ml	Petinimid, 250 mg/ml, kapsułki*
Mechanizm działania**	Etosuksymid wykazuje dobre działanie przeciwdrgawkowe, które uwidacznia się zwłaszcza przy leczeniu napadów nieświadomości. Produkt leczniczy zawiera pochodne sukcyminidu hamujące neurony wzgórzowe i przypuszczalnie pobudzające obwody wzgórzowo-korowe. Ponieważ etosuksymid hamuje powstawanie napadów nieświadomości, nie wpływa zaś na inne rodzaje napadów, może być konieczne zastosowanie innych leków, jeśli występują również np. napady toniczno-kloniczne.		
Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Brak	Brak	Brak
Podmiot odpowiedzialny	Desitin Arzneimittel GmbH	Pfizer Inc.	G.L. Pharma GmbH
* opis produktu przedstawiono w oparciu o ChPL Petinimid 250 mg kapsułki (do opracowania załączono również ulotkę dla Petinimidu w syropie w wersji niemieckojęzycznej)			
** mechanizm działania przedstawiono w oparciu o ChPL Petinimid 250 mg kapsułki			
Raport OT.4311.15.2017 https://www.fachinfo.de/pdf/001671 (dostęp: 29.01.2021 r.), http://labeling.pfizer.com/ShowLabeling.aspx?id=609 (dostęp: 29.01.2021 r.), http://pub.rejestrmedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=5269 (dostęp: 29.01.2021 r.)			

4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

Zgodnie z danymi przekazanymi przez MZ produkty Petnidan Saft, Petinimid, Zarontin zawierające etosuksymid w postaci syropu à 50 mg/ml były sprowadzane dla polskich pacjentów w ramach importu docelowego. W 2019 r. Minister Zdrowia wydał zgodę na refundację w przypadku 37 wniosków dotyczących Petnidan Saft (zrefundowano 274 opakowania), 27 wniosków dotyczących Petinimidu (zrefundowano 213 opakowań), 0 wniosków dotyczących Zarontinu (zrefundowano 0 opakowań).

Etosuksymid w postaci preparatu Petinimid, kaps., 250 mg, 100 kaps., 5909990244911, był wcześniej przedmiotem oceny Agencji we wskazaniu padaczka z napadami nieświadomości u dzieci do 3 roku życia; Opinia Rady Przejrzystości 313/2013 z dnia 18 listopada 2013 r. w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje ethosuximidum, gabapentinum, lamotryginum, levetiracetamum, oxcarbazepinum, phenobarbitalum, tiagabinum, topiramatum, carbamazepinum, clonazepamum, diazepamum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego była **pozytywna**. Rada Przejrzystości uznała za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających wyżej wymienione substancje czynne. Uzasadnienie: Powyższe leki są stosowane w leczeniu różnych rodzajów napadów padaczkowych u dzieci jak również w terapii i profilaktyce napadów drgawkowych wywołanych u dorosłych jak i dzieci pierwotnymi i wtórnymi guzami mózgu.

Ponadto etosuksymid w postaci preparatów: Petnidan Saft (syrop à 50 mg/ml), Petinimid (syrop à 50 mg/ml), Zarontin (syrop à 50 mg/ml) we wskazaniu: padaczka lekooporna (w tym padaczka z napadami nieświadomości) był przedmiotem oceny w Agencji: zlecenie nr BIP 195/2017; REK 91/2017 oraz SRP 164/2017 były **pozytywne**.

5. Opinie ekspertów klinicznych

Opinie ekspertów są przygotowywane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję oceny technologii medycznych na zlecenie Ministra Zdrowia. W procesie przygotowywania raportu wykorzystano opinię jednego eksperta klinicznego.

Opinia przekazana przez dr hab. n. med. Magdalenę Chrościńską-Krawczyk – Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie neurologii, jest pozytywna. Wg ekspertki etosuksymid (Petinimid) jest skuteczną terapią w leczeniu padaczki lekoopornej z napadami nieświadomości. Jednak nie może być wykorzystany u najmłodszych pacjentów (wiek przedszkolny i wczesnoszkolny dotyczy najczęściej pacjentów z napadami nieświadomości) z uwagi na formę preparatu (kapsułki). Ekspertka zaznaczyła, że zastosowanie preparatu w formie syropu stanowi najlepsze rozwiązanie dla tej grupy pacjentów.

Tabela 4. Opinia eksperta klinicznego - dr hab. n. med. Magdalena Chrościńska-Krawczyk

Ekspert	dr hab. n. med. Magdaleny Chrościńskiej-Krawczyk Konsultant Wojewódzki w dziedzinie neurologii dziecięcej
Aktualnie stosowane technologie medyczne	„Dieta ketogenna, kanabinoidy, kombinacja wielu leków przeciwpadaczkowych”
Najskuteczniejsza aktualnie stosowana technologia medyczna	„Dieta ketogenna, kanabinoidy.”
Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia	„W przypadku padaczki lekoopornej z napadami nieświadomości skuteczną terapią jest etosuksymid (Petinimid) jednak nie może być wykorzystany u najmłodszych pacjentów (wiek przedszkolny i wczesnoszkolny dotyczy najczęściej pacjentów z napadami nieświadomości) z uwagi na formę preparatu (tabletki). Zastosowanie preparatu w formie syropu stanowi najlepsze rozwiązanie dla tej grupy pacjentów.”
Potencjalne problemy w związku ze stosowaniem ocenianej technologii	„Brak.”
Możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii	„Ew. stosowanie w innych typach padaczki, w których oceniana technologia nie przyniesie zadowalającego efektu.”
Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii	„Zdecydowanie tak – najmłodsza grupa pacjentów z padaczką lekooporną z napadami nieświadomości, u których brak jest możliwości stosowania preparatu w formie tabletek/kapsulek.”
Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie korzystają ze stosowania ocenianej technologii	„Nie istnieją.”
Średni czas stosowania ocenianej technologii w poszczególnych wskazaniach	„Minimum 3 lata.”
Schemat dawkowania ocenianej technologii w praktyce klinicznej w poszczególnych wskazaniach	„Lek stosowany w trzech dawkach w ilości zależnej od masy ciała pacjenta.”
Kluczowe przyczyny, dla których, we wskazaniu podanym na początku formularza, wnioskowana technologia: A. powinna być finansowana ze środków publicznych B. nie powinna być finansowana ze środków publicznych	„Skuteczność preparatu w leczeniu padaczki lekoopornej z napadami nieświadomości u dzieci. Szczególnie miejsce ocenianej technologii w najmłodszej grupie wiekowej.” „Brak.”
Inne uwagi	„Oceniana technologia jest już od wielu lat oczekiwana przez środowisko neurologów dziecięcych. Jej wprowadzenie umożliwi skuteczne leczenie najmłodszych pacjentów z padaczką lekooporną (napady nieświadomości).”

6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dotyczące ocenianego produktu leczniczego

W dniu 02-03.02.2021 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej na następujących stronach internetowych:

- Guidelines International Network - <http://www.g-i-n.net/>
- National Guideline Clearinghouse - www.guideline.gov
- Turning Research into Practice (TRIP) - <https://www.tripdatabase.com/>
- National Institute for Health and Care Excellence - <http://guidance.nice.org.uk/CG>
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network - <http://www.sign.ac.uk/guidelines/index.html>
- Belgian Health Care Knowledge Centre - <https://kce.fgov.be/>
- National Health and Medical Research Council - <https://www.nhmrc.gov.au/>
- New Zealand Guidelines Group - www.nzgg.org.nz/search
- International League Against Epilepsy (ILAE) - <https://www.ilae.org/guidelines/guidelines-and-reports>
- American Epilepsy Society (AES) - https://www.aesnet.org/clinical_resources/guidelines
- Polskie Towarzystwo Neurologów Dziecięcych - <https://ptnd.pl/>
- Polskie Towarzystwo Neurologiczne - <https://ptneuro.pl/>
- Polskie Towarzystwo Epileptologii - <http://www.epilepsy.org.pl/>
- Polskie Stowarzyszenie na Rzecz Dzieci Chorych na Padaczkę - <http://padaczka.pl/>

Wyszukiwanie obejmowało okres od 2017 r., tj. od daty przeprowadzenia poprzedniej oceny analizowanego leku w Agencji, z wykorzystaniem słów kluczowych: epilepsy, refractory epilepsy, drug resistant epilepsy.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono wytyczne 3 instytucji dotyczące leczenia padaczki lekoopornej u dzieci. Wybór farmakoterapii uzależniony jest od rodzaju napadów występujących u konkretnego pacjenta. Padaczka lekooporna *jest rozpoznawana, gdy 2 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: okres 12 miesięcy lub 3-krotność odstępu międzynapadowego w okresie sprzed rozpoczęcia leczenia (co odpowiada 95-proc. przedziałowi ufności) i w konkretnym przypadku, stosując oba kryteria, należy wybrać okres dłuższy* (PTN 2020, ILAE 2010). Zgodnie z definicją padaczki lekoopornej ILAE można uznać, że politerapia, terapia dodana lub leki III rzutu wymieniane w odnalezionych rekomendacjach stosuje się u pacjentów lekoopornych. Rekomendacje Sekcji Padaczki Polskiego Towarzystwa Neurologicznego (PTN 2020) nie odnoszą się do stosowania etosuksymidu w leczeniu padaczki lekoopornej. Etosuksymid jest wymieniany tylko w I linii leczenia chorych z napadami nieświadomości. Podobny schemat I linii leczenia chorych z padaczką z napadami nieświadomości opisano w wytycznych NICE 2012 (aktualizacja 2020). Natomiast wśród terapii dodanych w leczeniu napadów nieświadomości wymieniono politerapie składające się z dwóch z trzech następujących leków: etosuksymid, walproinian lub lamotrygina. A jeśli wdrożona politerapia okaże się nieskuteczna wymieniono monoterapię klonazepamem, klobazamem, lewetiracetamem, topiramatem lub zonisamidem. Rekomendacje amerykańskie (AAN i AES 2018) nie odnoszą się do stosowania etosuksymidu w leczeniu padaczki.

Większość odnalezionych rekomendacji wskazuje, że etosuksymid powinien być głównie stosowany w pierwszej linii leczenia oraz w terapii dodanej w leczeniu napadów nieświadomości i jest to jedyny rodzaj napadów, które należy leczyć przy jego zastosowaniu.

Należy także zwrócić uwagę, że w większości rekomendacji wymienia się leczenie chirurgiczne, jako najskuteczniejszą metodę leczenia padaczki lekoopornej (szczegółowy opis NICE 2020).

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Przegląd postępowania w padaczce lekoopornej u dzieci wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTN 2020	Padaczka lekooporna jest rozpoznawana wtedy, 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. Ważne jest kryterium czasu trwania remisji napadów,

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje												
	<p>gdyż — jak wiadomo — istnieje bardzo duża zmienność w częstości napadów między pacjentami, jak również u tej samej osoby, co wynika z naturalnej zmienności przebiegu i aktywności padaczki. Zaproponowano dwa kryteria oceny dla minimalnego czasu remisji: okres 12 miesięcy lub 3-krotność odstępu międzypadawego w okresie sprzed rozpoczęcia leczenia (co odpowiada 95-proc. przedziałowi ufności) i w konkretnym przypadku, stosując oba kryteria, należy wybrać okres dłuższy. Ważny podkreślenia jest fakt, że zjawisko lekooporności u indywidualnego pacjenta to proces dynamiczny, a więc może się zmieniać w czasie, w zależności od ewolucji naturalnej procesu chorobowego (np. zmian strukturalnych mózgu) lub też bliżej nieokreślonych mechanizmów związanych z całokształtem przemian farmakodynamicznych LPP oraz licznych czynników osobniczych i biologicznych ustroju</p> <p>Brak pozytywnego efektu terapii dwoma lekami o różnych mechanizmach działania jest podstawą do włączenia leku z grupy terapii opcjonalnej, przeważnie w politerapii:</p> <table border="1" data-bbox="368 539 1442 1167"> <thead> <tr> <th data-bbox="368 539 663 602">Typ napadów padaczkowych</th> <th data-bbox="663 539 1442 602">Terapia opcjonalna</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="368 602 663 734">Uogólnione toniczno-kloniczne</td> <td data-bbox="663 602 1442 734">Fenobarbital Klobazam Klonazepam Prymidon</td> </tr> <tr> <td data-bbox="368 734 663 797">Nieświadomości</td> <td data-bbox="663 734 1442 797">Klonazepam Klobazam</td> </tr> <tr> <td data-bbox="368 797 663 902">Miokloniczne</td> <td data-bbox="663 797 1442 902">Klonazepam Klobazam Piracetam</td> </tr> <tr> <td data-bbox="368 902 663 943">Toniczne lub atoniczne</td> <td data-bbox="663 902 1442 943">Rufinamid*</td> </tr> <tr> <td data-bbox="368 943 663 1167">Ogniskowe</td> <td data-bbox="663 943 1442 1167">Brywaracetamb** Fenobarbital Klobazam Primidon Pregabalina Tiagabina Wigabatrynac</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>*refundowany w Polsce w terapii dodanej u chorych > 16. rz. z padaczką ogniskową i brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po ≥ 2 próbach terapii dodanej, dodatkowo w terapii dodanej u chorych < 16. rz. z padaczką ogniskową i brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po ≥ 3 próbach terapii dodanej</i></p> <p><i>**leki, które nie są refundowane w Polsce w tym wskazaniu lub są dostępne tylko w ramach importu docelowego</i></p> <p>Przed włączeniem leków z grupy terapii opcjonalnej należy ponownie dokładnie zebrać dane dotyczące semiologii napadów i wykonać badanie EEG, a w przypadku wątpliwości, czy obserwowane objawy nie mają charakteru napadów psychogennych — badanie wideo-EEG oraz badanie psychologiczne. W sytuacji gdy dwie kolejne próby politerapii z wykorzystaniem leków I linii i/lub terapii opcjonalnej nie dają oczekiwanego efektu terapeutycznego, można rozważyć politerapię, która powinna się opierać na stosowaniu maksymalnie trzech leków (możliwe są wyjątki w szczególnie ciężkich zespołach padaczkowych). Przed podjęciem decyzji należy ponownie kompleksowo ocenić stan kliniczny chorego pod kątem ustalenia ewentualnych wskazań do leczenia operacyjnego lub wykluczenia innych etiologii będących przyczyną incydentów napadowych. W przypadku braku skuteczności farmakoterapii konieczne jest rozważenie leczenia alternatywnego. Najważniejsze postępowanie to leczenie operacyjne. W przypadkach padaczki wielogniskowej lub jeśli nie udało się ustalić ogniska padaczkorodnego, stosuje się metody alternatywne, takie jak stymulacja nerwu błędnego czy też głęboka stymulacja mózgu.</p> <p>Obecnie obowiązuje kompleksowy model opieki nad kobietą w okresie rozrodczym, potencjalną matką. Istotną nowością jest konieczność wyczerpującego poinformowania o działaniach niepożądanych, możliwości działań teratogennych i opóźnienia rozwoju u dziecka po leczeniu VPA matki w okresie ciąży, jeśli konieczne jest zastosowanie tego leku u pacjentek w wieku rozrodczym i uzyskanie zgody pacjentki na ten rodzaj leczenia. Kwas walproinowy powoduje bowiem stymulację podwzgórza, a w efekcie zwiększenie apetytu, przyrost masy ciała, hiperinsulinemię, zahamowanie syntezy globuliny wiążącej hormony płciowe (SHGB, sex hormone-binding globulin), co powoduje wzrost stężenia wolnego testosteronu we krwi. Ponadto bezpośrednio wpływa na jajniki, prowadząc do hiperandrogenizmu, hamuje enzymy wątrobowe, ograniczając metabolizm androgenów, i wreszcie w konsekwencji prowadzi do zespołu policystycznych jajników. Wszystko to składa się na przyczyny zaburzeń funkcji rozrodczych u kobiet w następstwie stosowania VPA. Ponadto jest to lek o największym udowodnionym potencjale teratogennym zarówno w poli-, jak i w monoterapii. W badaniach dzieci matek, które stosowały VPA w okresie ciąży, wykazywały niższy iloraz inteligencji, zwłaszcza inteligencji słownej i pamięci, w porównaniu z grupą kontrolną dzieci matek nieleczonych lub leczonych innymi LPP.</p> <p>Etosuksymid jest zalecany jedynie w I linii leczenia chorych z napadami nieświadomości.</p> <p>Sila rekomendacji: brak informacji</p>	Typ napadów padaczkowych	Terapia opcjonalna	Uogólnione toniczno-kloniczne	Fenobarbital Klobazam Klonazepam Prymidon	Nieświadomości	Klonazepam Klobazam	Miokloniczne	Klonazepam Klobazam Piracetam	Toniczne lub atoniczne	Rufinamid*	Ogniskowe	Brywaracetamb** Fenobarbital Klobazam Primidon Pregabalina Tiagabina Wigabatrynac
Typ napadów padaczkowych	Terapia opcjonalna												
Uogólnione toniczno-kloniczne	Fenobarbital Klobazam Klonazepam Prymidon												
Nieświadomości	Klonazepam Klobazam												
Miokloniczne	Klonazepam Klobazam Piracetam												
Toniczne lub atoniczne	Rufinamid*												
Ogniskowe	Brywaracetamb** Fenobarbital Klobazam Primidon Pregabalina Tiagabina Wigabatrynac												
NICE 2012 (Wielka Brytania) – aktualizacja 2020	<p>Padaczka lekooporna występuje, gdy pomimo zastosowania dwóch leków przeciwpadaczkowych w odpowiednich dawkach dochodzi do napadów padaczkowych – zarówno konwulsyjnych jak i niekonwulsyjnych.</p>												

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje			
	<p>W przypadku padaczki lekoopornej dzieci, młodzież i dorośli powinni mieć dostęp do specjalisty w specjalistycznych ośrodkach.</p> <p>Jeżeli drugi dobrze tolerowany lek przeciwpadaczkowy jest nieskuteczny lub okaże się źle tolerowany należy rozważyć leczenie wspomagające. Jeśli leczenie wspomagające jest nieskuteczne lub źle tolerowane należy zgłosić się do ośrodka o trzecim stopniu referencyjności, który może rozważyć kolejne leczenie (dokładny wykaz leków w poniższej tabeli):</p>			
	Typ napadów padaczkowych	Leczenie wspomagające (politerapia)	Inne leki proponowane przy skierowaniu do ośrodka o trzecim stopniu referencyjności	Leki, których nie należy stosować (mogą pogarszać napady)
	Ogniskowy	Karbamazepina Klobazam* Gabapentyna Lamotrygina Lewetiracetam Okskarbazepina Walproinian** Topiramát	Octan eslikarbazepiny* Lakosamid Fenobarbital Fenytoina Pregabalina* Tiagabina Wigabatryna Zonisamid* należy dokładnie rozważyć stosunek korzyści do ryzyka podczas stosowania wigabatryny ze względu na ryzyko nieodwracalnego wpływu na pole widzenia.	-
	Uogólniony toniczno-kloniczny (generalised tonic-clonic, GTC)	Klobazam* Lamotrygina Lewetiracetam Walproinian** Topiramát	-	Karbamazepina Gabapentyna*** Okskarbazepina Fenytoina Pregabalina*** Tiagabina Wigabatryna
	Nieświadomości	Leczenie skojarzone dwoma z trzech: Etosuksymid Walproinian** Lamotrygina*	Klobazam* Klonazepam Lewetiracetam* Topiramát* Zonisamid*	
	Miokloniczny	Lewetiracetam Topiramát Walproinian**	Klobazam* Klonazepam Piracetam Zonisamid*	
	Toniczny lub atoniczny	Lamotrygina*	Rufinamid* Topiramát*	Karbamazepina Gabapentyna*** Okskarbazepina Pregabalina*** Tiagabina Wigabatryna
	Konwulsyjny stan padaczkowy w szpitalu	Fenobarbital (dożylnie) Fenytoina	-	-
<p>* w momencie przygotowania niniejszych wytycznych wskazane substancje czynne nie były zarejestrowane w Wielkiej Brytanii w wybranym wskazaniu i/lub populacji</p> <p>** nie należy podawać walproinianu sodu dziewczętom w wieku rozrodczym (także młodym dziewczętom, które mogą wymagać leczenia w przyszłości w latach rozrodczych) z ogniskowymi napadami padaczkowymi, chyba że inne opcje są nieskuteczne lub nietolerowane oraz gdy wprowadzono program zapobiegania ciąży. Należy postępować zgodnie z zaleceniami MHRA dotyczącymi bezpieczeństwa stosowania walproinianu przez kobiety i dziewczęta.</p> <p>***od 1 kwietnia 2019 r. gabapentyna i pregabalina są substancjami kontrolowanymi klasy C (zgodnie z ustawą o nadużywaniu narkotyków z 1971 r.) Należy przeprowadzić dokładną ocenę pacjentów pod kątem historii nadużywania narkotyków przed przepisaniem tych leków oraz należy obserwować pacjentów pod kątem rozwoju oznak nadużywania i uzależnienia (MHRA, aktualizacja bezpieczeństwa leków z kwietnia 2019 r.).</p> <p>Etosuksymid jest zalecany u dzieci i młodzieży z padaczką lekooporną, u których występują napady nieświadomości:</p>				

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Należy zastosować politerapię składającą się z dwóch z trzech leków: etosuksymid, walproinian lub lamotrygina. Nie należy podawać walproinianu sodu dziewczętom w wieku rozrodczym (także młodym dziewczętom, które mogą wymagać leczenia w przyszłości w latach rozrodczych) z ogniskowymi napadami padaczkowymi, chyba że inne opcje są nieskuteczne lub nietolerowane oraz gdy wprowadzono program zapobiegania ciąży. Należy postępować zgodnie z zaleceniami MHRA dotyczącymi bezpieczeństwa stosowania walproinianu przez kobiety i dziewczęta. Jeśli wdrożona politerapia również nie jest skuteczna należy rozważyć leczenie klonazepamem, klobazamem, lewetiracetamem, topiramatem lub zonisamidem. Nie należy stosować karbamazepiny, gabapentyny, okskarbazepiny, fenytoiny, pregabaliny, tiagabiny i wigabatryny.</p> <p>Etosuksymid jest także stosowany u dzieci i młodzieży w I linii leczenia, u których występują napady nieświadomości:</p> <p>U dzieci i młodzieży z lekooporną ogniskową padaczką mogą być zastosowane interwencje psychologiczne (relaksacja, terapia poznawczo-behawioralna) lecz nie udowodniono ich wpływu na częstotliwość napadów i nie stanowią one alternatywy dla leczenia farmakologicznego.</p> <p>Ponadto dzieci i młodzieży, u których nie nastąpiła poprawa w częstotliwości napadów po zastosowaniu odpowiednich leków przeciwpadaczkowych powinni zgłosić się do ośrodka o trzecim stopniu referencyjności w celu rozważenia zastosowania diety ketogenicznej.</p> <p>U dzieci i młodzieży z zaburzeniem padaczkowym zdominowanym przez napady ogniskowe (z lub bez wtórnej generalizacji) lub uogólnione, które są odporne na leki przeciwpadaczkowe i nie kwalifikują się do operacji, można zastosować wspomagająco stymulację nerwu błędnego.</p> <p>Siła rekomendacji: brak informacji</p>
<p>AAN i AES 2018 (USA)</p>	<p>Lekooporna idiopatyczna padaczka uogólniona u dzieci i dorosłych</p> <p>1. Lewetyracetam może być stosowany w terapii uzupełniającej w celu zmniejszenia częstotliwości uogólnionych napadów toniczno-klonicznych (siła zalecenia B).</p> <p>Lekooporna padaczka ogniskowa u dzieci</p> <p>1. Lewetyracetam może być stosowany w terapii uzupełniającej w celu zmniejszenia częstotliwości napadów (siła zalecenia B dla wieku: 1 miesiąc - 16 lat).</p> <p>2. Zonisamid może być stosowany w terapii uzupełniającej w celu zmniejszenia częstotliwości napadów (siła zalecenia B dla wieku: 6 - 17 lat).</p> <p>3. Okskarbazepina może być stosowana w terapii uzupełniającej w celu zmniejszenia częstotliwości napadów (siła zalecenia B dla wieku: 1 miesiąc - 4 lata).</p> <p>4. Nie ma wystarczających danych uzasadniających stosowanie klobazamu, eslikarbazepiny, lakosamidu, perampanelu, pregabaliny, rufinamidu, tiagabiny lub vigabatryny w terapii uzupełniającej (siła zalecenia – U).</p> <p>Rekomendacje nie odnoszą się do stosowania etosuksymidu w leczeniu padaczki.</p> <p>Siła rekomendacji: poziom A: ustalenie, że technologia jest skuteczna, nieskuteczna lub szkodliwa w określonym stanie w specyficznej populacji; poziom B: technologia prawdopodobnie skuteczna, nieskuteczna lub szkodliwa w określonym stanie w specyficznej populacji; poziom C: technologia może być skuteczna, nieskuteczna lub szkodliwa w określonym stanie w specyficznej populacji; poziom U: dane nieadekwatne lub sprzeczne; biorąc pod uwagę aktualną wiedzę, leczenie jest niezatwierdzone.</p>

7. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W celu odnalezienia rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych preparatów zawierających etosuksymid we wskazaniu padaczka lekooporna przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA i organizacji ochrony zdrowia:

- Wielka Brytania - <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <https://www.pbs.gov.au/pbs/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/public-summary-documents-by-product>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 05.02.2021 r. z użyciem słów kluczowych: ethosuximidum, ethosuximide, Petnidan, Petinimid, Zarontin i obejmowało okres od 2017 r., tj. od daty przeprowadzenia poprzedniej oceny analizowanego leku w Agencji. W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono nowych rekomendacji finansowych.

8. Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (DZ. URZ. Min. Zdr. 2017.105), obecnie finansowanym ze środków publicznych w Polsce preparatem zawierającym etosuksymid jest lek Petinimid w kapsułkach, a więc jest to lek w innej postaci niż wnioskowane preparaty (syrop). Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 1. Produkt leczniczy zawierający etosuksymid refundowany w ramach refundacji aptecznej w analizowanym wskazaniu (dane na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 21.12.2020 r.)

Substancja	Nazwa, postać, dawka	Wskazanie	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Ethosuximidum	Petinimid, kaps., 250 mg	Padaczka	31,72	33,31	40,81	ryczałt	3,20

CZN – cena zbytu netto; UCZ – urzędowa cena zbytu; CH – cena hurtowa; WLF – wysokość limitu finansowania

Jak wskazano w rozdziale 6, zgodnie z definicją padaczki lekoopornej ILAE można uznać, że politerapia, terapia dodana lub leki III rzutu wymieniane w odnalezionych rekomendacjach stosuje się u pacjentów lekoopornych. W wytycznych etosuksymid wymieniany jest w leczeniu padaczki z napadami nieświadomości. Zatem technologiami alternatywnymi będą leki stosowane w terapii opcjonalnej w leczeniu padaczki z napadami nieświadomości – zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Neurologicznego są to: klonazepam, który jest obecnie refundowany oraz klobazam, który nie jest obecnie objęty refundacją.

Tabela 7. Produkty lecznicze zawierające substancje stosowane w terapii opcjonalnej w leczeniu padaczki z napadami nieświadomości, refundowane w ramach refundacji aptecznej w analizowanym wskazaniu (dane na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 21.12.2020 r.)

Substancja	Nazwa, postać, dawka	Wskazanie	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Klonazepam	Clonazepamum TZF, tabl., 0,5 mg	Padaczka	4,10	4,31	2,89	ryczałt	5,16
	Clonazepamum TZF, tabl., 2 mg	Padaczka	8,10	8,51	11,56	ryczałt	3,20

CZN – cena zbytu netto; UCZ – urzędowa cena zbytu; CH – cena hurtowa; WLF – wysokość limitu finansowania

9. Wskazanie dowodów naukowych

9.1. Opis metodyki

W celu identyfikacji badań dotyczących skuteczności klinicznej ocenianej interwencji we wnioskowanych wskazaniach przeprowadzono wyszukiwanie w bazach: Medline via PubMed, Embase via Ovid oraz Cochrane Library. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu: 28.01.2021 r.

Zastosowane strategie wyszukiwania zostały przedstawione w Rozdziale 13.1.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do niniejszego opracowania. Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do przedstawionego w zleceniu problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Wyników wyszukiwania nie ograniczono natomiast względem komparatorów i ocenianych punktów końcowych. Prace prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcja abstraktów została przeprowadzona przez dwie osoby.

Do przeglądu włączano publikacje spełniające predefiniowane kryteria włączenia, przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 8. Kryteria włączenia badań do analizy

	Kryterium włączenia badań
Populacja	Pacjenci pediatryczni z padaczką lekooporną Pacjenci pediatryczni z padaczką lekooporną z napadami nieświadomości
Interwencja	Etosuksymid
Komparator	Dowolny
Punkty końcowe	Istotne klinicznie związane ze skutecznością kliniczną i/lub bezpieczeństwem stosowania etosuksymidu
Typ badań	Badania oceniające skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo
Inne	Publikacje w języku angielskim lub polskim; Badania przeprowadzone u ludzi. Przedział czasowy: 2017-2021

9.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

Od czasu opracowania raportu nr OT.4311.15.2017 (data ukończenia: 14 grudnia 2017 r.) nie zostały odnalezione żadne nowe badania opublikowane po 2017 r., które spełniałyby kryteria włączenia. Poniżej przedstawiono podsumowanie analizy klinicznej zamieszczonej w raporcie Agencji OT.4311.2.2017:

„W wyniku przeprowadzonego przeszukania baz medycznych do analizy ostatecznie włączono jeden przegląd systematyczny Cochrane - *Brigo 2017*, randomizowane badanie *Sato 1982* oraz opis serii przypadków *Rowan 1983*. Włączone publikacje opisano poniżej.

Brigo 2017, Sato 1982

Celem przeprowadzonego przeglądu systematycznego Cochrane było ustalenie, który z trzech leków przeciwpadaczkowych: etosuksymid, walproinian i lamotrygina jest najlepszym wyborem w leczeniu napadów nieświadomości (AS) u dzieci i młodzieży.

Spośród ośmiu badań włączonych do przeglądu, cztery dotyczyły leczenia etosuksymidem (*Callaghan 1982, Sato 1982, Martinovic 1983, Glauser 2013*). Większość obejmowała pacjentów nowozdiagnozowanych i wcześniej nieleczonych, tylko w jednym badaniu - *Sato 1982*, oceniającym skuteczność etosuksymidu i walproinianu, część z włączonych pacjentów była uprzednio nieskutecznie leczona (pacjenci lekooporni).

Badanie *Sato 1982* to podwójnie ślepa próba typu *cross-over*, do której włączono 45 pacjentów cierpiących na napady nieświadomości (18 chłopców i 27 dziewcząt w wieku od 4 do 18 lat). Pacjentów podzielono na dwie grupy: I grupę liczącą 23 pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni lekami na napady nieświadomości

(ang. antiabsence drugs) oraz II grupę liczącą 22 pacjentów, którzy nie reagowali na dostępne leczenie napadów nieświadomości (pacjenci lekooporni). Pacjenci zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej etosuksymid (ESM) lub grupy otrzymującej kwas walproinowy (VPA). Ocenę leczenia przeprowadzono po dwóch sześciotygodniowych okresach, przy czym po 6 tygodniach zastosowano zmianę rodzaju terapii (*cross-over*). Spośród pacjentów lekoopornych, ESM w dawkach od 250 do 1500 mg, w pierwszym okresie leczenia, otrzymywało 14 pacjentów. Zmniejszenie częstości napadów o co najmniej 80% zareportowano u 4 (28,6%) z nich. Dla porównania w grupie VPA taką odpowiedź uzyskało 3 (20%) z 15 pacjentów. Po sześciu tygodniach leczenia nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w tym zakresie dla porównania VPA vs ESM. Ponadto spośród pacjentów lekoopornych, u 9 odnotowano brak występowania napadów (ang. completely seizure-free), po 6 tygodniach leczenia ESM w średniej dziennej dawce na poziomie 35,69 mg/kg mc.

Działania niepożądane (AE) związane z zastosowaniem VPA lub ESM były zazwyczaj łagodne i reagowały na zmniejszenie dawki leku. W badaniu nie nastąpiła utrata żadnego pacjenta z powodu występowania AE.

W zakresie oceny bezpieczeństwa i zdarzeń niepożądanych w przeglądzie systematycznym Cochrane stwierdzono, że leczenie etosuksymidem wiązało się głównie z występowaniem nudności, wymiotów oraz zmian behawioralnych/psychiatrycznych.

Zgodnie z wnioskami płynącymi z przeglądu Cochrane, zarówno pod względem skuteczności, jak i bezpieczeństwa leczenia, etosuksymid stanowi optymalną monoterapię początkową dla dzieci i młodzieży z napadami nieświadomości. Jednakże, jeśli napady nieświadomości współwystępują z ogólnymi napadami toniczno-klonicznymi, zalecane jest stosowanie walproinianu (etosuksymid jest prawdopodobnie nieskuteczny w przypadku napadów toniczno-klonicznych).

Rowan 1983

Publikacja zawiera opis pięciu przypadków pacjentów z napadami nieświadomości, u których oceniano efekty terapii złożonej etosuksymidem i walproinianem. Spośród pięciu opisów, trzy dotyczyły pacjentów pediatrycznych, z czego u dwóch pacjentów występowała padaczka lekooporna zgodnie z definicją ILAE. Stan pacjentów monitorowano za pomocą badania EEG.

Opis 1. 14-letnia dziewczynka z napadami nieświadomości i nieczęstymi drgawkami toniczno-klonicznymi, nieleczona wcześniej etosuksymidem. Pacjentka była leczona nieskutecznie (również po zwiększeniu dawek) walproinianem, fenytoiną i karbamazepiną - zaobserwowano co najmniej 18 ataków utraty świadomości. Dodanie do dotychczasowego leczenia etosuksymidu w dawce 1500 mg/dzień pozwoliło uniknąć występowania napadów u pacjentki w okresie dłuższym niż dwa lata.

Opis 2. 12-letnia dziewczynka z historią choroby obejmującą napady częściowe złożone doświadczyła stanu padaczkowego napadów nieświadomości po wystąpieniu drgawek toniczno-klonicznych. Pacjentka nie była leczona wcześniej etosuksymidem. Po leczeniu karbamazepiną obserwowano częste napady nieświadomości. Dodanie do schematu terapeutycznego walproinianu sodu w dawce 900 mg/dzień również nie wykazywało poprawy klinicznej. Z kolei podwojenie dawki walproinianu spowodowało poprawę tj. spadek częstości napadów o 50%, a dodanie etosuksymidu w dawce 750 mg/dzień pozwoliło całkowicie uniknąć występowania napadów.

Według autorów publikacji *Rowan 1983* terapię skojarzoną etosuksymid i walproinian należy rozważyć u pacjentów, u których napady padaczkowe nie odpowiadają na standardowe środki terapeutyczne.

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa na podstawie ChPL Petinimid (Ethosuximidum), 250 mg, kapsułki

Większość działań niepożądanych związanych ze stosowaniem etosuksymidu w kapsułkach skategoryzowano jako działania występujące z nieznaną częstością tj. eozynofilia, leukopenia, trombocytopenia, pancytopenia, agranulocytoza i niedokrwistość aplastyczna z lub bez zahamowania czynności szpiku; reakcje alergiczne, pokrzywka i inne reakcje skórne, włączając świąd, wysypkę rumieniową, zespół Stevensa-Johnsona i liszaj rumieniowaty; zmniejszenie apetytu, zmniejszenie masy ciała; rozdrażnienie, pobudzenie, stany lękowe lub niepokój, agresja, zaburzenia koncentracji, objawy neurosensoryczne, jak senność, ból głowy, zawroty głowy, nadaktywność, euforia, poirytowanie, zaburzenia chodzenia (ataksja), zmęczenie, zaburzenia snu; objawy podobne do choroby Parkinsona i światłowstręt; krótkowzroczność; zaburzenia żołądkowo-jelitowe, jak niestrawność, nudności, wymioty, czkawka, skurcze, ból brzucha i nadbrzusza, biegunka, obrzęk języka i podniebienia; zmiana aktywności enzymów wątrobowych, ostra porfiria; odbarwienie skóry, twardzina

i nadmierne owłosienie; zmiany czynności nerek; krwawienie z pochwy; albuminuria, wzrost stężenia AspAT i urobilinogenu.

Natomiast niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$) występujące działania niepożądane to: objawy neurosensoryczne, jak senność, ból głowy, zawroty głowy, nadaktywność, euforia, poirytowanie, zaburzenia chodzenia (ataksja), zmęczenie, zaburzenia snu.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania na podstawie ChPL Petinimid (Ethosuximidum), 250 mg, kapsułki

Należy zachować ostrożność stosując produkt u pacjentów z dysfunkcją nerek lub wątroby. U pacjentów z porfirią, etosuksymid może być stosowany jedynie ze szczególną ostrożnością. Należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów z zaburzeniami psychicznymi (także w wywiadzie). Podanie etosuksymidu może powodować takie objawy jak rozdrażnienie, pobudzenie, stany lękowe, niepokój, agresję, zaburzenia koncentracji lub inne zmiany psychiczne. Etosuksymid jest skuteczny w napadach nieświadomości i niektórych innych typach napadów uogólnionych, np. mioklonicznych, a także tonicznych i atonicznych. W monoterapii nie jest skuteczny w napadach toniczno-klonicznych, a nawet może zwiększać ich częstość. Etosuksymid może być kojarzony z innymi produktami przeciwdrgawkowymi w celu osiągnięcia kontroli mieszanych napadów (...). Należy monitorować pacjentów pod kątem objawów uszkodzenia szpiku (np. gorączka, ból gardła, krwawienie). Jeśli wystąpią ciężkie skórne reakcje alergiczne lub zmiany w obrazie krwi, należy natychmiast odstawić produkt Petinimid (...). Padaczka wymaga leczenia długoterminowego. Stałe stosowanie leku przeciwpadaczkowego może prowadzić do ograniczenia zdolności intelektualnych, np. u dzieci i młodzieży mogą wystąpić kłopoty w nauce. Dane na ten temat dotyczące etosuksymidu są sprzeczne i nie wykazują jednoznacznie, że etosuksymid ma negatywny wpływ."

Ponadto, w dniu 02.02.2021 r. przeprowadzono wyszukiwanie ostrzeżeń/komunikatów dotyczących bezpieczeństwa dla ocenianej technologii na stronach URPL, EMA i FDA.

Na stronie EMA zidentyfikowano dokument z dnia 08.01.2021 r.: [CMDh-scientific-conclusions-grounds-variation-amendments-product-information-timetable/00001316/202003_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cmdh-scientific-conclusions-grounds-variation-amendments-product-information-timetable/00001316/202003_en.pdf), w którym zgłoszono występowanie ciężkich reakcji skórnych podczas leczenia etosuksymidem, w tym zespół Stevensa-Johnsona (SJS) i reakcję polekową z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS). SJS i DRESS mogą być śmiertelne. Prawdopodobnie pacjenci są najbardziej narażeni na te reakcje we wczesnym okresie leczenia, a początek reakcji w większości przypadków występuje w ciągu pierwszego miesiąca leczenia. Leczenie etosuksymidem należy przerwać w przypadku wystąpienia pierwszych objawów i symptomów ciężkich reakcji skórnych, takich jak wysypka skórna, zmiany błony śluzowej lub inne objawy nadwrażliwości. Ponadto, w przypadku wystąpienia któregośkolwiek z objawów: czerwone plamy na tułowiu, plamy przypominające tarcze lub okrągłe, często z centralnymi pęcherzami, złuszczeniem się skóry, owrzodzeniami jamy ustnej, gardła, nosa, genitaliów i oczu, wysypki skórne poprzedzone gorączką i objawami grypopodobnymi (zespół Stevensa-Johnsona), rozległa wysypka, wysoka temperatura ciała i powiększone węzły chłonne (reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (DRESS) należy przerwać stosowanie etosuksymidu i natychmiast zgłosić się do lekarza.

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa na podstawie informacji dla pacjenta z leku Zarontin (Ethosuximidum)

Częste działania niepożądane (występujące nie częściej niż u 1 na 10 pacjentów) to: zmniejszenie apetytu, bóle głowy, niepokój, trudności w kontrolowaniu ruchów, zawroty głowy, senność, bóle brzucha i skurcze, nudności, wymioty, wysypka skórna, w tym odropodobne łagodne reakcje, pokrzywka.

Ponadto możliwe jest wystąpienie ciężkiej wysypki skórnej, która powoduje powstawanie pęcherzy, także na ustach i języku. Mogą to być objawy charakterystyczne dla zespołu Stevensa-Johnsona. W takiej sytuacji lekarz przerwie leczenie. Mogą wystąpić siniaki, gorączka, bladość skóry lub silny ból gardła, które prawdopodobnie są pierwszymi oznakami nieprawidłowości w obrębie krwi, w tym zmniejszenie liczby krwinek czerwonych, krwinek białych lub płytek krwi oraz zahamowanie czynności szpiku kostnego. W takiej sytuacji należy skonsultować to z lekarzem, który może regularnie pobierać próbki krwi w celu zbadania tych objawów. Może pojawić się wysypka skórna i gorączka z obrzękiem gruczołów, co prawdopodobnie świadczy o reakcji nadwrażliwości lub szczególnej reakcji alergicznej zwanej zespołem DRESS. Jeśli te objawy są ciężkie, a także wystąpi ból i zapalenie stawów, może to być związane ze stanem zwanym układowym toczniem rumieniowatym. Ponadto może wystąpić zwiększenie liczby napadów uogólnionych (napadów toniczno-klonicznych).

Źródło: <https://www.hpra.ie/img/uploaded/swedocuments/b3cbf8b3-0b8c-404b-b37f-b6d712e1f2d7.pdf> (dostęp: 29.01.2021 r.)

9.3. Ocena jakości badań

W raporcie Agencji OT.4311.2.2017 przeprowadzono ocenę jakości badania *Sato 1982* uwzględnionego w przedłożonej analizie klinicznej za pomocą narzędzia służącego do oceny ryzyka popełnienia błędu systematycznego przygotowanego przez Cochrane Collaboration.

„Ocena jakości badania *Sato 1982* dotyczącego populacji pacjentów cierpiących na napady nieświadomości wykazała niejasne ryzyko popełnienia błędu systematycznego. Nie podano w jaki sposób pacjenci zostali losowo przydzieleni do leczenia, a badanie zostało opisane jako "podwójnie zaślepienie" bez dalszych szczegółów.”

Tabela 9. Ocena ryzyka popełnienia błędu systematycznego wg Cochrane dla badania *Sato 1982*

Oceniany element	Ryzyko błędu – badanie <i>Sato 1982</i>
Losowy przydział do grup	Niejasne
Utajnienie kodu randomizacji	Niejasne
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy	Niejasne
Zaślepienie oceny wyników badania	Niejasne
Niepełne dane na temat wyników	Niskie ryzyko
Wybiórcze raportowanie	Niskie ryzyko
Inne źródła błędów	-

9.4. Ograniczenia badań i analizy

W raporcie Agencji OT.4311.2.2017 jako główne ograniczenia analizy klinicznej wskazano „ograniczone dowody naukowe dotyczące stosowania etosuksymidu w leczeniu padaczki lekoopornej. W odnalezionym przeglądzie systematycznym Cochrane – Brigo 2017, z włączonych czterech badań dotyczących etosuksymidu większość obejmowała pacjentów nowozdiagnozowanych i wcześniej nieleczonych. Jedynie w badaniu - *Sato 1982* porównującym skuteczność etosuksymidu i walproinianu (stosowanych w monoterapii), część z włączonych pacjentów stanowili pacjenci uprzednio nieskutecznie leczeni, określani w publikacji jako pacjenci lekooporni (w badaniu brak informacji o rodzaju i liczbie wcześniejszych terapii). Badanie dotyczyło leczenia napadów nieświadomości, podobnie jak odnaleziony opis przypadków *Rowan 1983*, w którym u pacjentów stosowano terapię skojarzoną etosuksymidu i walproinianu. Stanowi to kolejne ograniczenie analizy, ze względu na brak dowodów naukowych dotyczących leczenia pozostałych rodzajów napadów padaczkowych przy użyciu etosuksymidu. Należy również zwrócić uwagę, że odnalezione dane kliniczne pochodzą z lat 1982 i 1983, co może wiązać się z różnicami w dostępnych wówczas opcjach terapeutycznych czy zalecanych schematów leczenia względem stanu obecnego, a także innym sposobem definiowania padaczki lekoopornej. Obowiązująca obecnie definicja pochodzi z wytycznych ILAE 2010, w publikacjach *Sato 1982* oraz *Rowan 1983* nie przedstawiono precyzyjnych informacji na temat definiowania lekooporności, co może mieć znaczenie dla oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii u pacjentów wcześniej leczonych.”

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

10.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

W piśmie z Ministerstwa Zdrowia znak PLD.45340.3591.2020.KW z dnia 11.01.2021 r. otrzymano dane dotyczące importu docelowego oraz liczby wydanych zgód na refundację leków Petnidan Saft, Petinimid i Zarontin (*Ethosuximidum*) (syrop 50 mg/ml, op. 250 ml) we wskazaniu: padaczka lekooporna (w tym padaczka z napadami nieświadomości) w 2019 r. (Tabela 10).

Z otrzymanych danych wynika, że w 2019 r. zrefundowano łącznie 487 opakowań leków zawierających etosuksymid w postaci syropu 50 mg/ml w opakowaniu 250 ml (produkty lecznicze Petnidan Saft i Petinimid). Łączna kwota refundacji w 2019 r. wyniosła 66 559,37 zł. Powyższa kwota została oszacowana przy uwzględnieniu cen sprzedaży netto, zawierających marżę hurtową. Tym samym wydatki poniesione przez płatnika były prawdopodobnie wyższe niż przedstawione w otrzymanych danych, ze względu na brak uwzględnienia marż detalicznych.

Łączna liczba pacjentów, którym zrefundowano lek w uwzględnionym okresie wyniosła 37 osób (37 unikalnych PESELi we wnioskach).

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Informacje przekazane przez Ministerstwo Zdrowia dotyczące refundacji w imporcie docelowym produktów leczniczych Petnidan Saft, Petinimid (syrop 50 mg/ml, op. 250 ml) i Zarontin (syrop 50 mg/ml, op. 200 ml) (*Ethosuximidum*), w 2019 r. we wskazaniu padaczka lekooporna (w tym padaczka z napadami nieświadomości)

Wskazanie	Nazwa produktu leczniczego	Substancja czynna, postać, dawka, opakowanie	Liczba wniosków – refundacja [rozpatrzonych pozytywnie]	Liczba unikalnych PESELi we wnioskach	Liczba zrefundowanych opakowań	Łączna kwota zgód na refundację [zł netto]*
Padaczka lekooporna (w tym padaczka z napadami nieświadomości)	Petnidan Saft	Ethosuximidum, syrop, 50 mg/ml, 250 ml (Zarontin 200 ml)	37	25	274	36 600,92
	Petinimid		27	12	213	29 958,45
	Zarontin		0	0	0	0
Łącznie			64	37	487	66 559,37

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

Na podstawie danych dotyczących importu docelowego oraz liczby wydanych zgód na refundację leków Petnidan Saft, Petinimid i Zarontin w 2019 r. udostępnionych przez Ministerstwo Zdrowia oszacowano średnią liczbę opakowań ww. leków zużywanych przez jednego pacjenta w rocznym horyzoncie czasowym oraz średni koszt za opakowanie.

Jak wynika z liczby unikalnych numerów PESEL we wnioskach, w 2019 r. liczba pacjentów leczonych lekiem Petnidan Saft wynosiła 25, lekiem Petinimid wynosiła 12 oraz lekiem Zarontin wynosiła 0, natomiast średni koszt leku wyniósł odpowiednio 133,58 zł (Petnidan Saft), 140,65 zł (Petinimid) oraz 219,48 zł (Zarontin) za opakowanie (Tabela 11).

Tabela 11. Średnia liczba opakowań leków Petnidan Saft, Petinimid i Zarontin przypadająca na pacjenta w 2019 r., oszacowana na podstawie danych udostępnionych przez MZ

Produkt	Liczba unikalnych nr PESEL we wnioskach	Liczba zrefundowanych opakowań	Średnia liczba opakowań przypadająca na pacjenta	Koszt za opakowanie produktu [zł netto]	Łączna kwota zgód na refundację [zł netto]*
Petnidan Saft	25	274	11	133,58	36 600,92

Produkt	Liczba unikalnych nr PESEL we wnioskach	Liczba zrefundowanych opakowań	Średnia liczba opakowań przypadająca na pacjenta	Koszt za opakowanie produktu [zł netto]	Łączna kwota zgód na refundację [zł netto]*
Petinimid	12	213	18	140,65	29 958,45
Zarontin	0	0	0	219,48 zł brutto	0
					66 559,37

Przeprowadzono uproszczoną analizę wpływu na budżet, przy założeniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dla leków Petnidan Saft, Petinimid i Zarontin (etosuksymid) we wskazaniu: padaczka lekooporna (w tym padaczka z napadami nieświadomości).

Wyniki uproszczonej analizy wpływu na budżet wskazują, iż w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji leków Petnidan Saft, Petinimid i Zarontin (etosuksymid) roczne koszty finansowania leczenia 37 pacjentów wyniosą co najmniej 66 559 zł. Ze względu na brak możliwości uwzględnienia w oszacowaniach ceny detalicznej, prognozowane wydatki płatnika będą prawdopodobnie wyższe.

Wg danych przekazanych przez dr hab. n. med. Magdaleny Chrościńskiej-Krawczyk liczba chorych w Polsce wynosi ok. 100 000 osób oraz liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce to ok. 8000. Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją to 70%. Zgodnie z tą opinią populacja docelowa wynosiłaby 70 000 (jednak nie zostało jasno określone czy jest to populacja ogólna czy pediatryczna), a łączna kwota zgód na refundację w scenariuszu maksymalnym wyniosłaby 177 219 000 zł (zakładając, że wszyscy pacjenci byłiby leczeni najdroższym lekiem tj. Petinimidem). Ze względu na brak możliwości uwzględnienia w oszacowaniach ceny detalicznej, prognozowane wydatki płatnika będą prawdopodobnie wyższe.

Tabela 12. Łączna kwota zgód na refundację w scenariuszu maksymalnym, oszacowana na podstawie opinii dr hab. n. med. Magdaleny Chrościńskiej-Krawczyk.

Produkt	Średnia liczba pacjentów	Średnia liczba opakowań przypadająca na pacjenta	Koszt za opakowanie produktu [zł netto]	Łączna kwota zgód na refundację [zł netto]*
Petnidan Saft	0	11	133,58	0
Petinimid	70 000	18	140,65	177 219 000
Zarontin	0	0	219,48 zł brutto	0
				177 219 000

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot zlecenia MZ

Pismem z dnia 11.01.2021 r., znak PLD.45340.3591.2020.KW (data wpływu do AOTMiT: 11.01.2021 r.), Minister Zdrowia na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2020 r., poz. 1398 z późn. zm.) oraz w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2020 poz. 357 z późn. zm.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację produktów leczniczych zawierających substancję czynną etosuksymid:

- Petnidan Saft (ethosuximidum), syrop, á 50 mg/ml,
- Petinimid (ethosuximidum), syrop, á 50 mg/ml,
- Zarontin (ethosuximidum), syrop, á 50 mg/ml,

we wskazaniu padaczka lekooporna (w tym padaczka z napadami nieświadomości), sprowadzanych z zagranicy zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2020 r. poz. 944, z późn. zm.).

Wraz ze zleceniem otrzymano informację, iż dotyczy ono populacji pediatrycznej oraz dołączono zestawienie dotyczące refundacji produktów leczniczych oraz środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego we wskazaniu: padaczka lekooporna (w tym padaczka z napadami nieświadomości) w ramach importu docelowego w 2019 roku.

Produkty lecznicze zawierające substancję czynną ethosuximidum: Petnidan Saft (ethosuximidum), syrop, á 50 mg/ml, Petinimid (ethosuximidum), syrop, á 50 mg/ml, Zarontin (ethosuximidum), syrop, á 50 mg/ml, w ocenianym wskazaniu nie posiadają ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej Polskiej. Produkty sprowadzane są zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2020 r. poz. 944, z późn. zm.).

Jedyny lek zawierający substancję czynną etosuksymid dopuszczony do obrotu na terenie RP to Petinimid w postaci kapsułek 250 mg, dostępny na receptę. Wskazanie rejestracyjne Petinimidu to: pierwotnie uogólniona padaczka z typowymi i nietypowymi napadami nieświadomości. Wg ChPL lek ten może być stosowany u dzieci w wieku od 3 lat, jednakże „dostępny jest również Petinimid Syrop dla dzieci.”

Preparat ten był wcześniej przedmiotem oceny Agencji we wskazaniu padaczka z napadami nieświadomości u dzieci do 3 roku życia - Opinia Rady Przejrzystości nr 313/2013 z dnia 18 listopada 2013 r. w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje ethosuximidum, gabapentinum, lamotryginum, levetiracetamum, oxcarbazepinum, phenobarbitalum, tiagabinum, topiramatum, carbamazepinum, clonazepamum, diazepamum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Rada Przejrzystości uznała za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających wyżej wymienione substancje czynne.

Ponadto etosuksymid w postaci preparatów: Petnidan Saft (syrop á 50 mg/ml), Petinimid (syrop á 50 mg/ml), Zarontin (syrop á 50 mg/ml) we wskazaniu: padaczka lekooporna (w tym padaczka z napadami nieświadomości) był przedmiotem oceny w Agencji: zlecenie nr BIP 195/2017; REK 91/2017 oraz SRP 164/2017 były **pozytywne**.

Problem zdrowotny

Padaczka (ICD-10: G40) jest przewlekłą chorobą ośrodkowego układu nerwowego. Charakteryzuje się występowaniem nieprovokowanych napadów, w czasie których mogą występować zaburzenia świadomości, zachowania, emocji, czynności ruchowych, czuciowych lub wegetatywnych, dostrzegalne przez chorego lub jego otoczenie. Padaczka lekooporna jest rozpoznawana, gdy dwie, kolejne próby interwencji lekowych w monoterapii lub terapii dodanej nie doprowadzą do osiągnięcia utrwalonej i pełnej kontroli napadów.

Napady pierwotnie uogólnione powodują od razu utratę przytomności. U tego samego chorego mogą występować różne typy napadów uogólnionych. Do napadów uogólnionych zalicza się napady nieświadomości, napady miokloniczne, napady kloniczne, napady toniczne, napady toniczno-kloniczne oraz napady atoniczne astatyczne. Napady nieświadomości (z fr. *petit mal*) cechują się nagłą, krótkotrwałą utratą świadomości bez utraty postawy, trwającą kilka sekund, z szybkim powrotem świadomości.

W krajach rozwiniętych roczną zapadalność szacuje się na poziomie 50-70 osób na 100 tys., a wskaźnik rozpowszechnienia wynosi ok. 1%. W Polsce padaczka dotyczy 260-400 tys. osób, w tym lekooporność występuje u ok. 120-130 tys. chorych.

Leczenie padaczki rozpoczyna się od leków I wyboru, tj. kwasu walproinowego lub karbamazepiny. Lekami II wyboru w leczeniu padaczek dziecięcych są lamotrygina, wigabatryna, okskarbazepina, topiramata oraz gabapentyna. W sytuacjach, w których terapia nadal nie prowadzi do pełnej kontroli napadów lub występują objawy nietolerancji, należy podjąć próbę dalszej modyfikacji leczenia, stosując leki klasyczne, takie jak: fenobarbital czy fenytoina, ale również rozważając leki nowszej generacji – wigabatrynę, tiagabinę, oraz leki najnowsze, a więc pregabalinę, zonisamid, octan eslikarbazepiny, retigabinę czy lakozamid. Istnieją też inne metody leczenia takie jak podawanie hormonu adrenokortykotropowego i kortykosteroidów, stosowanie diety ketogennej, stymulacja nerwu błędnego, a w ostateczności leczenie chirurgiczne.

Rekomendacje kliniczne i technologie alternatywne

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono wytyczne 3 instytucji dotyczące leczenia padaczki lekoopornej u dzieci. Zgodnie z definicją padaczki lekoopornej ILAE można uznać, że politerapia, terapia dodana lub leki III rzutu wymieniane w odnalezionych rekomendacjach stosuje się u pacjentów lekoopornych. Rekomendacje Sekcji Padaczki Polskiego Towarzystwa Neurologicznego (PTN 2020) nie odnoszą się do stosowania etosuksymidu w leczeniu padaczki lekoopornej. Etosuksymid jest wymieniany tylko w I linii leczenia chorych z napadami nieświadomości. Podobny schemat I linii leczenia chorych z padaczką z napadami nieświadomości opisano w wytycznych NICE 2012 (aktualizacja 2020). Natomiast wśród terapii dodanych w leczeniu napadów nieświadomości wymieniono politerapie składające się z dwóch z trzech następujących leków: etosuksymid, walproinian lub lamotrygina. A jeśli wdrożona politerapia okaże się nieskuteczna wymieniono monoterapię klonazepamem, klobazamem, lewetiracetamem, topiramatem lub zonisamidem. Rekomendacje amerykańskie (AAN i AES 2018) nie odnoszą się do stosowania etosuksymidu w leczeniu padaczki.

Większość odnalezionych rekomendacji wskazuje, że etosuksymid powinien być głównie stosowany w pierwszej linii leczenia oraz w terapii dodanej w leczeniu napadów nieświadomości i jest to jedyny rodzaj napadów, które należy leczyć przy jego zastosowaniu.

Rekomendacje refundacyjne

Nie odnaleziono nowych rekomendacji refundacyjnych od 2017 r., tj. od daty przeprowadzenia poprzedniej oceny analizowanego leku w Agencji.

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

Od czasu opracowania raportu nr OT.4311.15.2017 (data ukończenia: 14 grudnia 2017 r.) nie zostały odnalezione żadne nowe badania opublikowane po 2017 r., które spełniałyby kryteria włączenia. Poniżej przedstawiono podsumowanie analizy klinicznej zamieszczonej w raporcie Agencji OT.4311.2.2017.

Głównym ograniczeniem analizy klinicznej są ograniczone dowody naukowe dotyczące stosowania etosuksymidu w leczeniu padaczki lekoopornej. W odnalezionym przeglądzie systematycznym Cochrane – Brigo 2017, z włączonych czterech badań dotyczących etosuksymidu większość obejmowała pacjentów nowozdiagnozowanych i wcześniej nieleczonych. Jedynie w badaniu - *Sato 1982* porównującym skuteczność etosuksymidu i walproinianu (stosowanych w monoterapii), część z włączonych pacjentów stanowili pacjenci uprzednio nieskutecznie leczeni, określani w publikacji jako pacjenci lekooporni (w badaniu brak informacji o rodzaju i liczbie wcześniejszych terapii). Badanie dotyczyło leczenia napadów nieświadomości, podobnie jak odnaleziony opis przypadków *Rowan 1983*, w którym u pacjentów stosowano terapię skojarzoną etosuksymidu i walproinianu. Stanowi to kolejne ograniczenie analizy, ze względu na brak dowodów naukowych dotyczących leczenia pozostałych rodzajów napadów padaczkowych przy użyciu etosuksymidu.

Badanie *Sato 1982* to podwójnie ślepa próba typu *cross-over*, do której włączono 45 pacjentów cierpiących na napady nieświadomości (18 chłopców i 27 dziewcząt w wieku od 4 do 18 lat). Pacjentów podzielono na dwie grupy: I grupę liczącą 23 pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni lekami na napady nieświadomości (ang. antiabsence drugs) oraz II grupę liczącą 22 pacjentów, którzy nie reagowali na dostępne leczenie napadów nieświadomości (pacjenci lekooporni). Pacjenci zostali losowo przydzieleni grupy otrzymującej etosuksymid (ESM) lub grupy otrzymującej kwas walproinowy (VPA). Ocenę leczenia przeprowadzono po dwóch sześciotygodniowych okresach, przy czym po 6 tygodniach zastosowano zmianę rodzaju terapii (*crossover*). Spośród pacjentów lekoopornych, ESM w dawkach od 250 do 1500 mg, w pierwszym okresie leczenia, otrzymywało 14 pacjentów. Zmniejszenie częstości napadów o co najmniej 80% zaraportowano u 4 (28,6%) z nich. Dla porównania w grupie VPA taką odpowiedź uzyskało 3 (20%) z 15 pacjentów. Po sześciu tygodniach leczenia nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w tym zakresie dla porównania VPA vs ESM. Ponadto spośród pacjentów lekoopornych, u 9 odnotowano brak występowania napadów (ang. completely seizure-free), po 6 tygodniach leczenia ESM w średniej dziennej dawce na poziomie 35,69 mg/kg mc.

Działania niepożądane (AE) związane z zastosowaniem VPA lub ESM były zazwyczaj łagodne i reagowały na zmniejszenie dawki leku. W badaniu nie nastąpiła utrata żadnego pacjenta z powodu występowania AE.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wyniki uproszczonej analizy wpływu na budżet wskazują, iż w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji leków Petnidan Saft, Petinimid i Zarontin (etosuksymid) roczne koszty finansowania leczenia 37 pacjentów (wg danych dostarczonych przez MZ) wyniosą co najmniej 66 559 zł. Ze względu na brak możliwości uwzględnienia w oszacowaniach ceny detalicznej, prognozowane wydatki płatnika będą prawdopodobnie wyższe.

Opinie ekspertów

Opinia przekazana przez dr hab. n. med. Magdalenę Chrościńską-Krawczyk – Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie neurologii, jest pozytywna. Wg ekspertki etosuksymid (Petinimid) jest skuteczną terapią w leczeniu padaczki lekoopornej z napadami nieświadomości. Jednak nie może być wykorzystany u najmłodszych pacjentów (wiek przedszkolny i wczesnoszkolny dotyczy najczęściej pacjentów z napadami nieświadomości) z uwagi na formę preparatu (kapsułki). Ekspertka zaznaczyła, że zastosowanie preparatu w formie syropu stanowi najlepsze rozwiązanie dla tej grupy pacjentów.

12. Źródła

Badania uwzględnione w raporcie OT.4311.15.2017

Brigo 2017	Brigo F, Igwe SC, Ethosuximide, sodium valproate or lamotrigine for absence seizures in children and adolescents, <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2017 Feb 14;2:CD003032
Rowan 1983	Rowan AJ, Meijer JW, de Beer-Pawlikowski N, van der Geest P, Meinardi H, Valproate-ethosuximide combination therapy for refractory absence seizures, <i>Arch Neurol.</i> 1983 Dec;40(13):797-802
Sato 1982	Sato S, White BG, Penry JK, Dreifuss FE, Sackellares JC, Kupferberg HJ, Valproic acid versus ethosuximide in the treatment of absence seizures, <i>Neurology.</i> 1982 Feb;32(2):157-63

Rekomendacje kliniczne i finansowe

AAN i AES 2018	Andres MK., et al., 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, <i>Neurology</i> 2018;91;82-90; doi:10.1212/WNL.0000000000005756.
NICE 2012	National Institute for Health and Care Excellence, Epilepsies: diagnosis and management, Clinical guideline, Published: 11 January 2012 (last updated 11 February 2020).
NICE 2020	National Institute for Health and Care Excellence, MRI-guided laser interstitial thermal therapy for drug-resistant epilepsy, Interventional procedures guidance, Published: 4 March 2020.
PTN 2020	Rejda K., et al., Diagnostyka i leczenie padaczki – wytyczne Sekcji Padaczki Polskiego Towarzystwa Neurologicznego, <i>Polski Przegląd Neurologiczny</i> 2020;16(3):129-144, DOI: 10.5603/PPN.2020.0022.

Pozostałe źródła

Dziennik Urzędowy MZ	http://dziennikmz.mz.gov.pl/legalact/2020/48/ (dostęp: 29.01.2021 r.).
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2021 r. https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenia-ministra-zdrowia-lista-lekow-refundowanych (dostęp: 05.02.2021 r.)
Petinimid, informacja dla pacjenta	https://gl-pharma.at/wp-content/uploads/2014/10/lg_GI_Petinimid-Sirup-06.03.2014.pdf (dostęp: 11.02.2021 r.).
Petinimid ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego Petinimid (Ethosuximidum), 250mg, kapsułki, (http://leki.urpl.gov.pl/files/Petinimid_kaps_250mg.pdf) (dostęp: 29.01.2021 r.).
Petnidan Saft, ulotka	https://www.fachinfo.de/pdf/001671 (dostęp: 29.01.2021 r.).
Raport OT.4311.15.2017	AOTMiT. Petnidan Saft (ethosuximidum), syrop, á 50 mg/ml, Petinimid (ethosuximidum), syrop, á 50 mg/ml, Zarontin (ethosuximidum), syrop, á 50 mg/ml we wskazaniu: padaczka lekooporna (w tym padaczka z napadami nieświadomości). Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację. Nr: OT.4311.15.2017 Data ukończenia: 14 grudnia 2017 r.
RPA 91/2017	Rekomendacja nr 91/2017 z dnia 19 grudnia 2017r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktów leczniczych zawierających substancję czynną ethosuximidum: Petnidan Saft (ethosuximidum), syrop, á50 mg/ml; Petinimid (ethosuximidum), syrop, á50 mg/ml; Zarontin (ethosuximidum), syrop, á50 mg/ml, we wskazaniu padaczka lekooporna (w tym padaczka z napadami nieświadomości) https://bjpold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/195/REK/RP_91_2017_Petnidan.pdf (dostęp: 29.01.2021 r.)
SRP 164/2017	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 164/2017z dnia 18 grudnia2017roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację Petnidan Saft, Petinimid, Zarontin (ethosuximidum) we wskazaniu: padaczka lekooporna (w tym padaczka z napadami nieświadomości) https://bjpold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/195/SRP/U_50_561_stanowisko_164_Petnidan_Saft_Petinimid_Zarontin_import_docelowy.pdf (dostęp: 29.01.2021 r.)
Zarontin, ulotka	http://labeling.pfizer.com/ShowLabeling.aspx?id=609 (dostęp: 29.01.2021 r.).
Zarontin, informacja dla pacjenta	https://www.hpra.ie/img/uploaded/swedocuments/b3cbf8b3-0b8c-404b-b37f-b6d712e1f2d7.pdf (dostęp: 29.01.2021 r.)

13. Załączniki

13.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 12. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 28.01.2021 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	Search Drug Resistant Epilepsy[MeSH Terms]	103
2	Search drug[Title/Abstract]	1237057
3	Search resistant[Title/Abstract]	458364
4	Search epileps*[Title/Abstract]	113697
5	Search #2 AND #3 AND #4	4441
6	Search medication[Title/Abstract]	226111
7	Search #3 AND #4 AND #6	377
8	Search intractable[Title/Abstract]	31337
9	Search #4 AND #8	6949
10	Search refractory[Title/Abstract]	131483
11	Search #4 AND #10	8076
12	Search #2 AND #4 AND #10	2248
13	Search #5 OR #7 OR #9 OR #11 OR #12	17765
14	Search absence seizures[MeSH Terms]	64630
15	Search absence seizures[Title/Abstract]	1709
16	Search petit mal seizures[Title/Abstract]	99
17	Search #15 OR #16	1799
18	Search #4 AND #17	1231
19	Search #13 OR #18	18839
20	Search ethosuximide[MeSH Terms]	957
21	Search „ethosuximide”[Supplementary Concept]	957
22	Search ethosuximid*[Title/Abstract]	1304
23	Search petnidan[Title/Abstract]	1
24	Search petinimid[Title/Abstract]	1
25	Search zarontin[Title/Abstract]	20
26	Search #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24	1650
27	Search #19 AND #26	165
28	Search #19 AND #26 Filters: from 2017-2021	38
29	Search #19 AND #26 Filters: English, from 2017-2021	38
30	Search #19 AND #26 Filters: English, Polish, from 2017-2021	38
31	Search #19 AND #26 Filters: English, Polish, Humans, from 2017-2021	21

Tabela 13. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 28.01.2021 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp drug resistant epilepsy/	5123
2	Drug Resistant Epileps*.ab,kw,ti.	3974
3	Drug Refractory Epileps*.ab,kw,ti.	295

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
4	Intractable Epileps*.ab,kw,ti.	6013
5	Medication Resistant Epileps*.ab,kw,ti.	75
6	Refractory Epileps*.ab,kw,ti.	7253
7	Absence Seizures.ab,kw,ti.	2155
8	petit mal seizures.ab,kw,ti.	36
9	epileps*.ab,kw,ti.	142150
10	exp ethosuximide/	4264
11	"Ethosuximid*".ab,kw,ti.	1055
12	Petnidan.ab,kw,ti.	0
13	Petinimid.ab,kw,ti.	0
14	Zarontin.ab,kw,ti.	6
15	10 or 11 or 12 or 13 or 14	4343
16	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	17447
17	7 or 8	2185
18	9 and 17	1755
19	16 or 18	19121
20	15 and 19	571
21	limit 20 to human	498
22	limit 21 to (English language and yr="2017 – 2021")	113

Tabela 14. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 28.01.2021 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	MeSH descriptor: [Drug Resistant Epilepsy] explode all trees	114
2	Drug Resistant Epileps*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	697
3	Drug Refractory Epileps*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	741
4	Intractable Epileps*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	337
5	Refractory Epileps*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1013
6	Medication Resistant Epileps*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	215
7	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6	1737
8	MeSH descriptor: [Epilepsy, Absence] explode all trees	49
9	Absence Seizures:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	436
10	petit mal seizures:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	14
11	#8 or #9 or #10	452
12	"epileps*":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	7221
13	#11 and #12	266
14	#11 or #13	452
15	Ethosuximid*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	65
16	Petnidan:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
17	Petinimid:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
18	Zarontin:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	5
19	Ethosuximide:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	65
20	#15 or #16 or #17 or #18 or #19	66

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
21	#14 and #20	27
22	#14 and #20 with Cochrane Library publication date from Dec 2017 to Feb 2021	9

13.2 Diagram metodologii dotyczącej włączania badań

Diagram selekcji badań PRISMA

