



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

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

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego
wydawania zgody na refundację

Nr: OT.4211.10.2022

(Aneks do opracowania nr: OT.4311.3.2019)

Data ukończenia: 3 sierpnia 2022 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (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 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem 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 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

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

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 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Spis treści

1. Przedmiot i historia zlecenia	4
1.1. Dane przekazane przez Ministra Zdrowia	4
2. Rekomendacje kliniczne	6
3. Wskazanie dowodów naukowych	10
3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	10
3.2. Opis badań włączonych do analizy	10
3.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu	12
3.4. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	20
3.5. Podsumowanie	22
4. Opinie ekspertów klinicznych	23
5. Podsumowanie	24
6. Źródła.....	26
7. Załączniki.....	27
7.1. Strategia wyszukiwania publikacji	27

1. Przedmiot i historia zlecenia

Na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r. poz. 1285 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. 2022 poz. 463) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr OT.4311.3.2019. Na podstawie ww. opracowania wydano pozytywne Stanowisko Rady Przejrzystości nr 41/2019 (nr w BIP 26/2019) oraz pozytywną Rekomendację Prezesa nr 39/2019 (nr w BIP 26/2019) w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego produktu leczniczego Inovelon (rufinamide) we wskazaniach: padaczka lekooporna, zespół Lennox – Gastauta, zespół Westa, zespół Rasmussena.¹

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednim opracowaniu w zakresie:

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

1.1. Dane przekazane przez Ministra Zdrowia

Do pisma zlecającego MZ znak pisma: PLD.45340.559.2021.1.SG dołączono dane obejmujące liczbę pozytywnie rozpatrzonych wniosków refundacyjnych dla produktu leczniczego Inovelon w ramach importu docelowego wraz z liczbą unikalnych numerów PESEL we wnioskach oraz z kosztem w podziale na dawki leku i wskazania, których dotyczy zlecenie.

Tabela 1. Zestawienie - refundacja w imporcie docelowym produktów leczniczych Inovelon, rufinamidum w latach 2021 – 05.2022 (na podstawie zlecenia MZ)

Wskazanie	Dawka	Liczebność populacji: A – liczba unikalnych nr PESEL we wnioskach B - liczba pozytywnie rozpatrzonych	Ilość opakowań z wydaną zgoda na refundację	Kwota, na jaką wydano zgody na refundację [zł]	Inne produkty lecznicze lub śsppż sprowadzane w ramach importu docelowego w analizowanym wskazaniu
Padaczka lekooporna	100 mg	X	X	X	Betaquik , Carb Zero , Fruiti Vits , Keyo , Liquigen , MCT Oil , MCT Procal , Apydan , Bedica , Bediol , Bedrocan , Bedrolite , Buccolam , Depamide , Dipromal , Epidiolex , Fycompa , Kaliumbromid , Mexiletine , Orfiril long , Ospolot , Petinimid , Petnidan Saft , Synacthen Depot , Taloxa , Zarontin , Zebinix , Zonegran
	200 mg	A = 6, B = 13	94	27 336,14	
	400 mg	A = 5, B = 14	86	63 675,26	
	40 mg/ml	X	X	X	
Zespół Lennox – Gastauta	100 mg	A = 1, B = 2	13	9 614,82	
	200 mg	A = 9, B = 18	235	68 340,35	
	400 mg	A = 14, B = 31	531	393 157,71	
	40 mg/ml	A = 2, B = 3	13	7 280,00	
Zespół Westa	X	X	X	X	
Zespół Rasmussena	X	X	X	X	

Ceny produktów leczniczych Inovelon, rufinamidum wynoszą:
 Inovelon, rufinamidum, tabletki, 100mg = \$165,83 / 50 tabletek (<https://www.pharmacychecker.com/inovelon/100+mg/#prices>)
 Inovelon, rufinamidum, tabletki, 200mg = 290,81 zł netto / 50 tabl. (ZSMOPL 07/2021)
 Inovelon, rufinamidum, tabletki, 400mg = 740,41 zł netto / 50 tabletek (ZSMOPL 02/2022)
 Inovelon, rufinamidum, roztwór doustny, 40 mg/ml = 560,00 zł netto / 460 ml (ZSMOPL 07/2021)

Zgodnie z powyższymi danymi w latach 2021 – 05.2022 wydano zgodę na refundację 972 opakowań Inovelonu (13 opakowań leku w dawce 40 mg/ml, 617 op. 400 mg, 329 op. 200 mg, oraz 13 op. 100 mg) we wskazaniach padaczka lekooporna i zespół Lennox-Gastauta (LGS) na łączną kwotę 569 404,28 zł. Nie podano informacji odnośnie wnioskowanego leku we wskazaniach: zespół Westa i zespół Rasmussena.

¹ W ramach niniejszego zlecenia poza lekiem w postaci tabletek uwzględniono dodatkowo lek w postaci roztworu doustnego. Z danych przekazanych przez MZ wynika, że lek w tej postaci refundowano dla chorych z zespołem Lennox-Gastauta (szczegóły w rozdz. 1.1.)

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w opracowaniu OT.4311.3.2019 kwoty refundacji netto dla leku Inovelon wyniosły odpowiednio w latach: 2012 – 241 390 zł., 2013 – 250 479 zł.; 2014 – 350 463 zł.; w 2015 – 271 134 zł., a w latach 2017-2018 (łącznie) – 612 259 zł.

Warto mieć na uwadze, że produkt leczniczy Inovelon został zarejestrowany przez EMA w leczeniu wspomagającym napadów padaczkowych w przebiegu zespołu Lennox - Gastauta u pacjentów w wieku 1 roku i starszych (data pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16 stycznia 2007; data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 9 stycznia 2012). (źródło: ChPL Inovelon)

2. Rekomendacje kliniczne

W dniach 14-15.07.2022 przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w 2019 roku w opracowaniu AOTMiT nr OT.4311.3.2019.

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej opublikowanych od 2019 roku przeszukano następujące źródła:

- polskie:
 - Polskie Towarzystwo Neurologiczne (PTN, <https://ptneuro.pl/>);
 - Polskie Towarzystwo Neurologów Dziecięcych (PTND, <https://ptnd.pl/>);
 - Polskie Towarzystwo Epileptologii (PTE, <http://www.epilepsy.org.pl/>)
- ogólnoeuropejskie:
 - European Academy of Neurology (EAN, <https://www.ean.org/>);
 - European Paediatric Neurology Society (EPNS, <https://www.epns.info>)
 - European Reference Network for rare and complex epilepsies (EpiCARE, <https://epi-care.eu/>)
- światowe:
 - International League Against Epilepsy (ILAE, <https://www.ilae.org/>);
- inne:
 - American Academy of Neurology (AAN, <https://www.aan.com/>);
 - American Epilepsy Society (AES, <https://www.aesnet.org/>);
 - National Institute for Health and Care Excellence (NICE, <https://www.nice.org.uk/>);
 - Scottish Intercollegiate Guidelines Network, (SIGN, <http://www.sign.ac.uk/>);
 - Guidelines International Network (<http://www.g-i-n.net/>);
 - Turning Research into Practice – (TRIP, <https://www.tripdatabase.com/>);
 - Belgian Health Care Knowledge Centre (<https://kce.fgov.be/>).

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych: *Lennox-Gastaut syndrome*, *West syndrome*, *Rasmussen syndrome*, *epilepsy*.

W ramach wyszukiwania przeprowadzonego w 2019 r. autorzy opracowania uwzględnili 3 dokumenty z wytycznymi (AAN 2018, NICE 2012, SIGN 2018). W wyniku aktualnego wyszukiwania odnaleziono 6 dokumentów wytycznych: NICE 2022, SIGN 2021, BG 2021, PTE 2019, AOCN-IES 2021 oraz QCG 2022.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
<p>NICE 2022 (Wielka Brytania)</p> <p>Konflikt interesów: zadeklarowano potencjalny konflikt interesów</p>	<p>Zalecenia leczenia padaczek u dzieci, ludzi młodych i dorosłych</p> <p><u>Leczenie zespołu Lennox–Gastauta (LGS):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • W pierwszej linii należy rozważyć zastosowanie walproinianu sodu. W przypadku dziewcząt i kobiet w wieku rozrodczym, które nie są w wieku rozrodczym należy stosować walproinianu sodu w ostrożności, należy omówić ryzyko i korzyści wynikające z leczenia, w tym ryzyko dla nienarodzonego dziecka oraz wziąć pod uwagę prawdopodobieństwo zajęcia w ciążę i w razie potrzeby wprowadzić program zapobiegania ciąży. • Jeśli pierwsza linia leczenia jest nieskuteczna, należy zastosować lamotryginę w monoterapii lub jako terapię dodaną. • W trzeciej linii należy rozważyć stosowanie innych leków przeciwpadaczkowych jako opcje leczenia dodatkowego: kannabidiol + klobazam (powyżej 2 r.ż.), klobazam, rufinamid, topiramatu. • Jeśli napady utrzymują się przy leczeniu trzeciego rzutu, należy rozważyć dietę ketogeniczną jako leczenie dodatkowe. • Jeśli wszystkie inne opcje leczenia zespołu Lennox–Gastauta są nieskuteczne, należy rozważyć felbamat jako leczenie dodatkowe pod nadzorem neurologa z doświadczeniem w leczeniu padaczki. • Należy pamiętać, że następujące leki mogą nasilać napady u osób z LGS: karbamazepina, gabapentyna, lakozamid, lamotrygina, okskarbazepina, fenobarbital, pregabalin, tiagabina, wigabatryna. <p><u>Leczenie zespołu Westa</u> (ang. infantile spasms syndrome):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jako leczenie pierwszego rzutu należy zaproponować terapię skojarzoną prednizolonem w wysokich dawkach i wigabatryną, o ile napady nie są spowodowane stwardnieniem guzowatym. Należy rozważyć zastosowanie samej wigabatryny jako leczenia pierwszego rzutu w przypadku dzieci z wysokim ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych związanych ze steroidami.

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	<ul style="list-style-type: none"> • U niemowląt, u których napady są związane ze stwardnieniem guzowatym w pierwszej linii należy zaproponować wigabatrynę; jeśli okaże się ona nieskuteczna – dodatkowo prednizolon w wysokich dawkach. • Jako terapię drugiego rzutu rozważ w monoterapii lub jako terapię dodaną: dieta ketogeniczna, lewetyracetam, nitrazepam, walproinian sodu, topiramát (kierowane odpowiednio przez zespół ds. diety ketogenicznej lub specjalistę w dziedzinie padaczki dziecięcej). Jeśli pierwszy wybór jest nieskuteczny, należy rozważyć inne opcje drugiego rzutu. <p><u>Padaczka lekooporna</u> – niepowodzenie w osiągnięciu trwałego uwolnienia od napadów w wyniku odpowiednich badań 2 tolerowanych i odpowiednio dobranych i stosowanych schematów leków przeciwpadaczkowych (w monoterapii lub w połączeniu)</p> <ul style="list-style-type: none"> • W trzeciej linii leczenia w przypadku napadów tonicznych lub atonicznych po niepowodzeniu leczenia lamotryginą należy rozważyć jako monoterapię lub terapię dodaną jeden z leków: klobazam, rufinamid, topiramát. Jeśli pierwszy wybór jest nieskuteczny, rozważ inną z tych opcji. <p>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie przedstawiono</p>
<p>SIGN 2021 (Szkocja)</p> <p>Konflikt interesów: zadeklarowano potencjalny konflikt interesów</p>	<p>Wytyczne postępowania w padaczce u dzieci i młodych pacjentów</p> <p><u>Postępowanie w przypadku zespołu Lennox-Gastauta:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • jako lek pierwszego wyboru należy rozważyć (rekomendacja: could be considered) walproinian sodu (4); • rufinamid od 4 r.ż., klobazam od 2 r.ż., lamotrygina od 2 r.ż. oraz topiramát od 2 r.ż. mogą być rozważone (rekomendacja: could be considered) jako terapia wspomagająca; • kannabidiol można rozważyć (rekomendacja: could be considered) jako terapię wspomagającą w połączeniu z klobazamem dla dzieci ≥ 2 lat. <p><u>Postępowanie w przypadku zespołu Westa</u> (rekomendacja: infantile spasms):</p> <ul style="list-style-type: none"> • jako pierwsza linia leczenia należy rozważyć (rekomendacja: could be considered) leczenie hormonalne (hormon adrenokortykotropowy, tetrakozaktyd lub prednizolonu) lub wigabatrynę. Należy ściśle monitorować pacjentów pod kątem wystąpienia zdarzeń niepożądanych; • Wigabatryna powinna być rozważana (rekomendacja: should be considered) jako leczenie pierwszego rzutu w zespole Westa u dzieci ze stwardnieniem guzowatym. Dzieci, którym przepisano wigabatrynę, powinny być ściśle monitorowane pod kątem występowania zdarzeń niepożądanych. • Dieta ketogeniczna może być rozważana (rekomendacja: could be considered) jako opcja leczenia dla niemowląt i dzieci z zespołem Westa, które nie odpowiadają na standardowe leczenie. Dobra praktyka: dieta ketogenna powinna być stosowana przez co najmniej 3 miesiące w celu oceny skuteczności u dzieci z zespołem Westa, z rozważeniem zaprzestania stosowania diety ketogennej po 2 latach. <p><u>Złożone leczenie padaczki, w tym padaczki opornej na leczenie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • istnieją dowody niższej jakości opisujące skuteczność kortykosteroidów podawanych w schemacie hybrydowym (metylprednizolon, kontynuacja: prednizolon) w napadach padaczkowych opornych na leczenie u dzieci. • brak wystarczających dowodów na wydanie rekomendacji dotyczącej zastosowania immunoglobulin. • Dieta ketogeniczna: <ul style="list-style-type: none"> - powinna być proponowana (rekomendacja: should be offered) jako opcja leczenia u dzieci z padaczką lekooporną. - powinna być rozważona (rekomendacja: should be considered) po tym, jak dziecko nie odpowiedziało na dwa leki przeciwpadaczkowe - powinna być stosowana (rekomendacja: should be tried) przez co najmniej 3 miesiące u dzieci z padaczką lekooporną w celu oceny skuteczności, z rozważeniem kontynuacji diety ketogennej na podstawie ryzyka i korzyści podczas każdej wizyty i po 2 latach ciągłego stosowania. • Dzieci z padaczką lekooporną, które spełniają kryteria skierowania do oceny pod kątem zabiegu operacyjnego, powinny być (rekomendacja: should be) wcześniej identyfikowane. Dobra praktyka: dzieci będące kandydatami do operacji powinny być skierowane do kompleksowego programu chirurgii padaczki. • Stymulacja nerwu błędnego może być rozważana (rekomendacja: could be considered) jako leczenie wspomagające u dzieci z padaczką lekooporną, które nie są kandydatami do zabiegu operacyjnego, pod specjalistyczną opieką konsultanta neurologii dziecięcej. <p>Siła rekomendacji:</p> <p>silna rekomendacja – interwencję należy zastosować (ang. should be used), a twórcy wytycznych są przekonani, że dla zdecydowanej większości pacjentów interwencja przyniesie więcej korzyści niż szkód lub interwencji nie należy stosować, a twórcy wytycznych są przekonani, że dla zdecydowanej większości pacjentów interwencja przyniesie więcej korzyści niż szkód;</p> <p>warunkowa rekomendacja – interwencję należy rozważyć (ang. should be considered) do zastosowania, a twórcy wytycznych są przekonani, że dla większości pacjentów interwencja przyniesie więcej korzyści niż szkód; wybór tej interwencji zależy od preferencji i lekarz powinien dokładnie przedyskutować tę opcję leczenia z pacjentem; dobra praktyka – rekomendowana najlepsza praktyka oparta na klinicznym doświadczeniu autorów wytycznych.</p> <p>Poziom dowodów:</p> <p>1++: wysokiej jakości metaanalizy, przeglądy systematyczne RCT lub RCT z bardzo niskim ryzykiem błędu systematycznego; 1+: prawidłowo przeprowadzone metaanalizy, przeglądy systematyczne RCT lub RCT z niskim ryzykiem błędu systematycznego; 1-: metaanalizy, przeglądy systematyczne RCT lub RCT z wysokim ryzykiem błędu systematycznego; 2++: wysokiej jakości przeglądy systematyczne badań kliniczno-kontrolnych lub kohortowych oraz wysokiej jakości przeglądy systematyczne badań kliniczno-kontrolnych lub kohortowych z bardzo niskim ryzykiem błędu; 2+: prawidłowo przeprowadzone badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe z niskim ryzykiem błędu; 2-: badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe z wysokim ryzykiem błędu; 3: badania nieanalityczne (ang. non-analytic studies), opisy i serie przypadków; 4: opinia ekspercka.</p>
<p>BG 2021 (Belgia)</p>	<p>Wytyczne dotyczące leczenia padaczki (u dzieci i dorosłych)</p> <p><u>Padaczka lekooporna:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Doniesienia naukowe wskazują na lepsze wyniki u pacjentów, którzy przeszli operację resekcyjną.

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych																								
<p>Konflikt interesów: zadeklarowano potencjalny konflikt interesów</p>	<ul style="list-style-type: none"> W przypadku padaczki lekoopornej istnieje możliwość zastosowania stymulacji nerwu błędnego VNS lub głębokiej stymulacji mózgu DBS (ang. deep brain stimulation). Ponadto, w ramach leczenia towarzyszącego stosowana jest dieta ketogeniczna lub zmodyfikowana dieta Atkinsa. Kannabidiol wykazał skuteczność porównywalną z innymi AED, ale tylko u dzieci z lekoopornym zespołem Dravet lub Lennoxa-Gastauta <p><u>Leczenie zespołu Lennoxa-Gastauta (LGS):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> W pierwszej linii zalecane są: walproinian sodu, rufinamid (jako lek dodany), klobazam; W drugiej linii zalecane są: kannabidiol, dieta ketogeniczna; Należy unikać: karbamazepiny, okskarbazepiny, fenytoiny i tiagabiny. <p><u>Leczenie zespołu Westa</u> (ang. infantile spasms):</p> <ul style="list-style-type: none"> W pierwszej linii zalecane są: ACTH (hormon adrenokortykotropowy)/prednizolon+wigabatryna; W drugiej linii zalecane są: topiramát, benzodiazepiny, walproinian sodu. <p>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie przedstawiono.</p>																								
<p>AOCN-IES 2021 (Indie)</p> <p>Konflikt interesów: Nie określono</p>	<p>Konsensus dotyczący postępowania w zespole Westa</p> <ul style="list-style-type: none"> W pierwszej linii opcjami leczenia są terapia hormonalna (hormon adrenokortykotropowy lub steroidy doustne) oraz wigabatryna. Terapia hormonalna powinna być preferowana w przypadkach innych niż zespół stwardnienia guzowatego, a wigabatryna powinna być pierwszym wyborem w przypadku zespołu stwardnienia guzowatego. Leczenie dzieci, które początkowo odpowiedziały na leczenie hormonalne, powinno być zindywidualizowane. Opcje obejmują powtórny próbę terapii hormonalnej lub wigabatryny. Wśród dzieci, u których nie powiodło się leczenie hormonalne i wigabatryną, można rozważyć zastosowanie benzodiazepin, walproinianu sodu, topiramatu lub zonisamidu. U dzieci, u których wystąpiły skurcze padaczkowe o nieznannej etiologii i nie uzyskano odpowiedzi na leki pierwszego rzutu, można rozważyć próbę podania pirydoksyny, fosforanu pirydoksalu, kwasu foliowego i biotyny przez co najmniej siedem dni. Dietoterapię należy rozważyć u dzieci z zespołem Westa po niepowodzeniu terapii hormonalnej i/lub wigabatryną oraz jeszcze jednego leku przeciwpadaczkowego, pod warunkiem dostępności ośrodka zapewniającego tę terapię. Preferowana jest dieta ketogeniczna, ale w przypadku niepełnych zasobów można zastosować zmodyfikowaną dietę Atkinsa. Do leczenia operacyjnego padaczki należy kwalifikować dzieci po niepowodzeniu leczenia pierwszego rzutu (leczenie hormonalne i/lub wigabatryna), w przypadku obecności zmian resekcyjnych, np. dysplazji korowych, hemimegalii, zespołu Sturge'a Webera, stwardnienia guzowatego, a także w przypadku obecności cech ogniskowych w semiologii klinicznej skurczów i EEG. <p>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie przedstawiono.</p>																								
<p>PTE 2019 (Polska)</p> <p>Konflikt interesów: Nie zadeklarowano konfliktu interesów</p>	<p>Zalecenia Polskiego Towarzystwa Epileptologii dotyczące leczenia napadów padaczkowych u dorosłych.</p> <p>Szczegółowe zalecenia dotyczące wyboru leków w napadach o ogniskowym początku i napadach uogólnionych u dorosłych chorych z nowo zdiagnozowaną padaczką i <u>padaczką oporną na leczenie farmakologiczne</u> przedstawiono w Tabeli poniżej.</p> <p>Tabela 2. Zalecenia wyboru leków przeciwpadaczkowych (LPP) w monoterapii i terapii dodanej zależnie od rodzaju napadów u dorosłych z padaczką</p> <table border="1" data-bbox="312 1308 1331 1798"> <thead> <tr> <th>Rodzaj napadu</th> <th>Monoterapia/monoterapia alternatywna Leki I rzutu</th> <th>Terapia dodana Leki II rzutu</th> <th>Terapia dodana Leki III rzutu</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Napady ogniskowe (Napady z ogniskowym początkiem)</td> <td>CBZ, GBP, LEV, LTG, OXC, VPA*</td> <td>CBZ, GBP, LCM, LEV, LTG, PGB, OXC, TPM, VPA*</td> <td>BRI, ESL, PB, PHT, PER, RFN, TGB, VGB, ZNS,</td> </tr> <tr> <td>Pierwotnie uogólnione napady toniczno-kloniczne (Napady z uogólnionym początkiem ruchowe toniczno-kloniczne)</td> <td>LEV, LTG, VPA**, do rozważenia: CBZ i OXC</td> <td>CLB, LEV, LTG, TPM, VPA**, ZNS</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Napady miokloniczne (Napady z uogólnionym początkiem ruchowe miokloniczne) ***</td> <td>VPA** Do rozważenia: LEV, LTG</td> <td>LEV, LTG, TPM, VPA**</td> <td>CLB, CLN, ZNS, piracetam (W zespole Dravet do rozważenia CBD i STR)</td> </tr> <tr> <td>Napady atoniczne i/lub toniczne (Napady z uogólnionym początkiem ruchowe atoniczne i/lub toniczne)***</td> <td>VPA**</td> <td>LTG Do rozważenia TPM</td> <td>RFN (w zespole Lennoxa-Gastauta do rozważenia CBD)</td> </tr> <tr> <td>Napady nieświadomości (Napady z uogólnionym początkiem bez manifestacji ruchowej) ***</td> <td>ESM, VPA** Do rozważenia: LTG</td> <td>ESM, LTG, TPM, VPA**</td> <td>CLB, CLN, LEV, ZNS</td> </tr> </tbody> </table> <p>* Przeciwwskazane u kobiet w wieku rozrodczym. ** Nie należy stosować u, kobiet w wieku rozrodczym, chyba że inne leki są nieskuteczne lub nie są tolerowane. *** Nie należy stosować CBZ, OXC, GBP, PHT, PGB, VGB, TGB.</p> <p>W nawiasie podano rodzaj napadu wg nowej klasyfikacji (Fisher i wsp., 2017b).</p> <p>Nie wszystkie zalecane leki są refundowane – aktualne informacje podawane są do publicznej wiadomości w komunikatach Ministerstwa Zdrowia.</p> <p>Leki przeciwpadaczkowe (LPP) w poszczególnych rubrykach przedstawiono w kolejności alfabetycznej. BRI – brywaracetam, CBD – kannabidiol, CLB – klobazam, CLN – klonazepam, CBZ – karbamazepina, ESM – etosuksymid, ESL – eslikarbazepina, GBP – gabapentyna, LCM – lakosamid, LTG – lamotrygina, LEV – lewetyracetam, OXC – okskarbazepina, PB – fenobarbital, PER – perampanel, PGB – pregabalina, PHT – fenytoina, RFN – rufinamid, TGB – tiagabina, TPM – topiramát, STR – stiripentol, VGB – wigabatryna, VPA – walproinian, ZNS – zonisamid</p>	Rodzaj napadu	Monoterapia/monoterapia alternatywna Leki I rzutu	Terapia dodana Leki II rzutu	Terapia dodana Leki III rzutu	Napady ogniskowe (Napady z ogniskowym początkiem)	CBZ, GBP, LEV, LTG, OXC, VPA*	CBZ, GBP, LCM, LEV, LTG, PGB, OXC, TPM, VPA*	BRI, ESL, PB, PHT, PER, RFN, TGB, VGB, ZNS,	Pierwotnie uogólnione napady toniczno-kloniczne (Napady z uogólnionym początkiem ruchowe toniczno-kloniczne)	LEV, LTG, VPA**, do rozważenia: CBZ i OXC	CLB, LEV, LTG, TPM, VPA**, ZNS		Napady miokloniczne (Napady z uogólnionym początkiem ruchowe miokloniczne) ***	VPA** Do rozważenia: LEV, LTG	LEV, LTG, TPM, VPA**	CLB, CLN, ZNS, piracetam (W zespole Dravet do rozważenia CBD i STR)	Napady atoniczne i/lub toniczne (Napady z uogólnionym początkiem ruchowe atoniczne i/lub toniczne)***	VPA**	LTG Do rozważenia TPM	RFN (w zespole Lennoxa-Gastauta do rozważenia CBD)	Napady nieświadomości (Napady z uogólnionym początkiem bez manifestacji ruchowej) ***	ESM, VPA** Do rozważenia: LTG	ESM, LTG, TPM, VPA**	CLB, CLN, LEV, ZNS
Rodzaj napadu	Monoterapia/monoterapia alternatywna Leki I rzutu	Terapia dodana Leki II rzutu	Terapia dodana Leki III rzutu																						
Napady ogniskowe (Napady z ogniskowym początkiem)	CBZ, GBP, LEV, LTG, OXC, VPA*	CBZ, GBP, LCM, LEV, LTG, PGB, OXC, TPM, VPA*	BRI, ESL, PB, PHT, PER, RFN, TGB, VGB, ZNS,																						
Pierwotnie uogólnione napady toniczno-kloniczne (Napady z uogólnionym początkiem ruchowe toniczno-kloniczne)	LEV, LTG, VPA**, do rozważenia: CBZ i OXC	CLB, LEV, LTG, TPM, VPA**, ZNS																							
Napady miokloniczne (Napady z uogólnionym początkiem ruchowe miokloniczne) ***	VPA** Do rozważenia: LEV, LTG	LEV, LTG, TPM, VPA**	CLB, CLN, ZNS, piracetam (W zespole Dravet do rozważenia CBD i STR)																						
Napady atoniczne i/lub toniczne (Napady z uogólnionym początkiem ruchowe atoniczne i/lub toniczne)***	VPA**	LTG Do rozważenia TPM	RFN (w zespole Lennoxa-Gastauta do rozważenia CBD)																						
Napady nieświadomości (Napady z uogólnionym początkiem bez manifestacji ruchowej) ***	ESM, VPA** Do rozważenia: LTG	ESM, LTG, TPM, VPA**	CLB, CLN, LEV, ZNS																						

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	<p>Ponadto wskazano, że niektóre zespoły padaczkowe rozpoczynające się w wieku dziecięcym występują również u dorosłych. Zważywszy, że ich obraz kliniczny może obejmować kilka rodzajów napadów, zespoły te zostały uwzględnione w tabeli, która zawiera zalecenia dotyczące leczenia poszczególnych rodzajów napadów. Ostatnie badania wskazują na potencjalną skuteczność nowych leków, jak RFN, stiripentol i kannabidiol w terapii wybranych zespołów padaczkowych. Dodatkowo zawarto informację, że RFN jest skuteczny w leczeniu zespołu Lennox'a i Gastaut'a w terapii dodanej.</p>
	Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie podano
<p>Skróty: AED / LPP – leki przeciwpadaczkowe (ang. anti-epileptic drugs), RFN – rufinamid, PTE – Polskie Towarzystwo Epileptologii, AOCN-IES - Association of Child Neurology – Indian Epilepsy Society; SIGN – Scottish Intercollegiate Guidelines Network, NICE – National Institute for Health and Care Excellence, LGS – zespół Lennox'a i Gastaut'a</p>	

Odnaleziono 6 dokumentów wytycznych, z których 4 dotyczą leczenia padaczki (w tym zespołów Westa i LGS – NICE 2022, SIGN 2021, BG 2021, PTE 2019), wytyczne AOCN-IES 2021 dot. leczenia zespołu Westa oraz australijski dokument postępowania w przypadku drgawek u noworodków QCG 2022 (ang. Queensland Clinical Guidelines), jednak ze względu na regionalny charakter dokumentu oraz brak wyróżnienia wnioskowanych wskazań odstąpiono od opisu ostatniego dokumentu. Żadne z wytycznych nie opisują postępowania w zespole Rasmusena.

Rufinamid zalecany jest w leczeniu LGS jako terapia dodana (wskazanie rejestracyjne) w wytycznych NICE 2022 (trzecia linia), SIGN 2021, BG 2021 (pierwsza linia), PTE 2019. Wytyczne odnoszące się do zespołu Westa (ang. *infantile spasms syndrome*; tj. AOCN-IES 2021, BGE 2021, SIGN 2021, NICE 2022) nie wymieniają rufinamidu wśród terapii lekowych. W leczeniu padaczki lekoopornej rufinamid wskazano w wytycznych NICE 2022 w przypadku napadów tonicznych lub atonicznych w trzeciej linii, a także w zaleceniach PTE 2019 jako jeden z leków trzeciego rzutu w ramach terapii dodanej dla napadów z ogniskowym początkiem oraz napadów ruchowych atonicznych i/lub tonicznych z uogólnionym początkiem.

Wnioskowanie nt. stosowania rufinamidu nie zmieniło się względem poprzedniego wyszukiwania z 2019 roku, gdzie opisano zalecenia stosowania rufinamidu jako terapii dodanej w LGS.

3. Wskazanie dowodów naukowych

3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Analitycy Agencji przeprowadzili aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2019 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających rufinamid w leczeniu padaczki lekoopornej, zespołu Lennox – Gastauta, zespołu Westa, zespołu Rasmussena. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 28.06.2022 w bazach medycznych MEDLINE (via Pubmed), EMBASE oraz Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 05.04.2019, tj. do aneksu włączano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu OT.4311.3.2019.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

Populacja: pacjenci ze wskazaniami: padaczka lekooporna, zespół Lennox – Gastauta, zespół Westa, zespół Rasmussena.

Interwencja: rufinamid w postaci tabletek lub roztworu doustnego.

Komparator: bez ograniczeń.

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

Typ badań: dowody naukowe z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności wg Wytycznych HTA.

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

Przeprowadzoną strategię wyszukiwania przedstawiono w załączniku w rozdz. 7.1. niniejszego opracowania.

3.2. Opis badań włączonych do analizy

Do niniejszego opracowania włączono 2 retrospektywne badania jednoramienne w których stosowano rufinamid:

- Oesch 2019 we wskazaniu padaczka lekooporna, w tym część pacjentów z zespołem Lennox – Gastauta (LGS),
- Carballo 2020 w populacji chorych z encefalopatiami padaczkowymi innymi niż LGS, w tym 11 pacjentów z zespołem Westa.

Do niniejszego opracowania włączono także 3 przeglądy systematyczne z metaanalizą:

- 2 przeglądy (Devi 2021, Brigo 2022) dla wskazania LGS porównujące leki przeciwdrgawkowe, w tym rufinamid z innymi lekami (również z użyciem metaanalizy sieciowej) lub z placebo,
- Panebianco 2020 dla wskazania padaczka lekooporna porównujących rufinamid z placebo w terapii skojarzonej. Przegląd ten stanowi aktualizację przeglądu systematycznego (Panebianco 2018) uwzględnionego w ramach poprzedniego opracowania OT.4311.3.2019, jednak w ramach aktualizacji nie włączono nowych badań, a przedstawione w publikacji wyniki nie zmieniły się względem poprzedniej publikacji, w związku z czym odstąpiono od opisu tego przeglądu.

Tabela 3. Skrócowa charakterystyka opracowań wtórnych włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie	Cel i metodyka	Kryteria kwalifikacji	Włączone badania
<p>Brigo 2021</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak zewnętrznego źródła finansowania</p> <p><u>Konflikt interesów:</u></p>	<p>Cel: ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa leków przeciwpadaczkowych w leczeniu zespołu Lennox-Gastauta (LGS)</p> <p>Metodyka: metaanaliza z użyciem modelu z efektem losowym.</p> <p>Przeszukane bazy: Cochrane Register of Studies, PubMed, Embase, ClinicalTrials.gov, the World Health Organization's International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) dodatkowo kontaktowano się z firmami farmaceutycznymi w celu uzyskania</p>	<p>Populacja: pacjenci pediatryczni lub dorośli z rozpoznanyim zespołem Lennox-Gastauta,</p> <p>Interwencja: leki przeciwpadaczkowe (w tym rufinamid) stosowane w monoterapii lub w ramach terapii skojarzonej</p> <p>Punkty końcowe: – 100% ustąpienie napadów padaczkowych*; – $\geq 25\%$ $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ redukcja liczby napadów padaczkowych*;</p>	<p>Włączone badania: 11 badań RCT (w tym 3 badania dot. stosowania rufinamidu)</p>

Badanie	Cel i metodyka	Kryteria kwalifikacji	Włączone badania
<p>autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów</p>	<p>informacji o badaniach nieopublikowanych.</p> <p>Przedział czasowy wyszukiwania: data ostatniego wyszukiwania: 2.03.2020 r.</p>	<p>- $\geq 25\%$ zwiększenie liczby napadów padaczkowych*; - bezpieczeństwo terapii.</p> <p>Rodzaj badań: badania RCT (w tym badania typu cross-over),</p>	
<p>Devi 2022</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak zewnętrznego źródła finansowania</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</p>	<p>Cel: Ocena krótkoterminowej i długoterminowej porównawczej skuteczności i bezpieczeństwa leków przeciwdrgawkowych w zespole Lennox-Gastauta</p> <p>Metodyka: Dla krótkoterminowych punktów końcowych przeprowadzono metaanalizę sieciową (NMA) przedstawiającą iloraz szans (OR) z 95% przedziałami ufności (CI) i hierarchią konkurencyjnych interwencji [powierzchnia pod krzywą rankingu zbiorczego (SUCRA)]. Wyniki długoterminowe były raportowane jako proporcja z 95% CI przy użyciu modelu efektów losowych.</p> <p>Przeszukane bazy: PubMed i Embase; dodatkowo: Google scholar, Clinicaltrials.gov</p> <p>Przedział czasowy wyszukiwania: do czerwca 2021</p>	<p>Populacja: pacjenci z zespołem Lennox-Gastauta</p> <p>Interwencja: Leki przeciwpadaczkowe (kannabidiol, klobazam, felbamat, lamotrygina, rufinamid, topiramata) i terapia dietą</p> <p>Punkty końcowe: krótko – (do 16 tyg) lub długoterminowa (> roku leczenia) ocena skuteczności i bezpieczeństwa: - $\geq 25\%$ $\geq 50\%$, $\geq 75\%$, 100% redukcja liczby napadów padaczkowych (toniczne-atoniczne napady; ang. drop seizure); - całkowita częstość napadów (ang. total seizure frequency); - ocena CGIC (Caregiver global impression of change) - bezpieczeństwo: wszystkie zdarzenia niepożądane (AEs), poważne zdarzenia niepożądane (SAEs) i przerwanie leczenia z powodu AEs.</p> <p>Rodzaj badań: RCT, dodatkowo otwarte badania rozszerzające do włączonych badań RCT</p>	<p>Włączone badania: 15 badań: 10 RCT oraz 5 badań otwartych rozszerzonych (OLE, ang. open-label extension) (w tym: 5 z rufinamidem)</p>

*napady padaczkowe drgawkowe zdefiniowane jako napad atoniczny, toniczny lub toniczno-kloniczny, obejmujący całe ciało

Tabela 4. Skrócowa charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Oesch 2019</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Eisai Inc.</p>	<p>- jednoośrodkowe - retrospektywne - jednoramienne - czas leczenia RFN: 44,48 mies (SD: 32,33) - interwencja: rufinamid (RFN); średnia dawka 33,9 mg/kg/dzień (SD: 14,12)</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci ze zdiagnozowaną padaczką przyjmujący rufinamid w okresie między 01.01.2009 a 01.01.2018 „z wystarczającym” czasem obserwacji dla celów analizy długoterminowej skuteczności</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 183, w tym: - 180 pacjentów z trudną do leczenia padaczką (padaczka lekooporna, zdefiniowana jako niepowodzenie dwóch tolerowanych i odpowiednio dobranych i stosowanych LPP w celu uzyskania trwałej uwolnienia od napadów) - 84 pacjentów z LGS</p>	<p>- Odsetek pacjentów ze zmianą częstości napadów względem początku obserwacji (brak zmniejszenia częstości, jakiegokolwiek zmniejszenie częstości, >50% zmniejszenie częstości, pogorszenie) - Oceniano związek między skutecznością rufinamidu a fenotypem klinicznym i genotypem (jeśli był dostępne dane)</p>
<p>Caraballo 2020</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Zadeklarowano brak grantów od agencji finansujących w sektorze publicznym,</p>	<p>- wieloośrodkowe (4 ośrodki w Argentynie) - retrospektywne - jednoramienne - czas leczenia: średni 20 mies. (zakres: 12 – 60 mies.) - interwencja: rufinamid; średnia końcowa dawka 31,5 ± 15,5 mg/kg/dzień (zakres: 19 – 75,4 mg/kg) w skojarzeniu z</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - wiek od 1 r.ż. - zdiagnozowane encefalopatie rozwojowe i padaczkowe (DEE) i powiązane wzorce elektro-kliniczne (REP) inne niż zespół Lennox-Gastauta, oporne na co najmniej 5 leków przeciwpadaczkowych (pojedynczo lub w połączeniu)</p>	<p>- Skuteczność rufinamidu oceniano porównując częstość napadów przed rozpoczęciem leczenia i po jego zakończeniu, a odpowiedź zdefiniowano jako: (1) brak napadów, (2) zmniejszenie częstości napadów o 50%-99%,</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
komercyjnym lub non-profit.	kwasem walproinowym, lub 35,4 5 ± 11,5 mg/kg/dzień (zakres: 8 – 60,5 mg/kg) bez kwasu walproinowego	- leczenie rufinamidem jako terapią dodaną Uzyskano świadomą zgodę od rodziców i/lub opiekunów wszystkich pacjentów <u>Kryteria wykluczenia:</u> - Pacjenci z LGS, oporną na leczenie padaczką ogniskową, postępującą chorobą neurologiczną lub układową lub nieprawidłowymi wynikami badań laboratoryjnych wątroby, nerek lub krwi <u>Liczba pacjentów:</u> 34 pacjentów, w tym: - 11 pacjentów z zespołem Westa, - 10 pacjentów z EMAS, - 6 pacjentów z ciężką padaczką z wieloma niezależnymi ogniskami (SE z MISF), - 5 pacjentów ze skurczami padaczkowymi w klastrach bez hipsarytmii (ES w klastrach WH), - 2 pacjentów z zespołem Dravet.	(3) zmniejszenie częstości napadów o 25%-50%, (4) zwiększenie częstości napadów (5) brak zmian. Zmniejszenie liczby napadów o ≥50% uznawano za dobrą odpowiedź. - zdarzenia niepożądane (AEs)
Skróty: LGS – zespół Lennox-Gastaut; EMAS - padaczka z napadami mioklonicznymi i atonicznymi; RFN - rufinamid			

Ograniczenia przeglądu i analizy:

- nie odnaleziono badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa stosowania rufinamidu w zespole Rasmussena;
- dla zespołu Westa odnaleziono jednoramienne badanie retrospektywne (Caraballo 2020), w którym chorzy z tym zespołem stanowili subpopulację 11 pacjentów (32% wszystkich pacjentów w badaniu);
- w przeglądzie Devi 2022 nie przeprowadzono meta-analizy wyników długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa dla analizowanych leków;
- w przeglądzie Brigo 2021 przeprowadzenie metaanalizy było możliwe jedynie dla dwóch punktów końcowych, dla pozostałych punktów przedstawiono wyniki z pojedynczych badań;
- w badaniu Oesch 2019 istnieją wątpliwości co do pełnego raportowania danych – uwzględniano wybranych pacjentów, przy czym nie określono zasady włączania pacjentów do analizy (nie sprecyzowano czasu obserwacji pacjentów, tj. „sufficient follow-up”).

3.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

W ramach aktualizacji przeglądu nie zidentyfikowano nowych pierwotnych badań skuteczności klinicznej względem poprzedniego przeglądu, a odnalezione publikacje były przeglądami systematycznymi skuteczności klinicznej oraz retrospektywnymi jednoramiennymi badaniami skuteczności praktycznej.

Opracowania wtórne

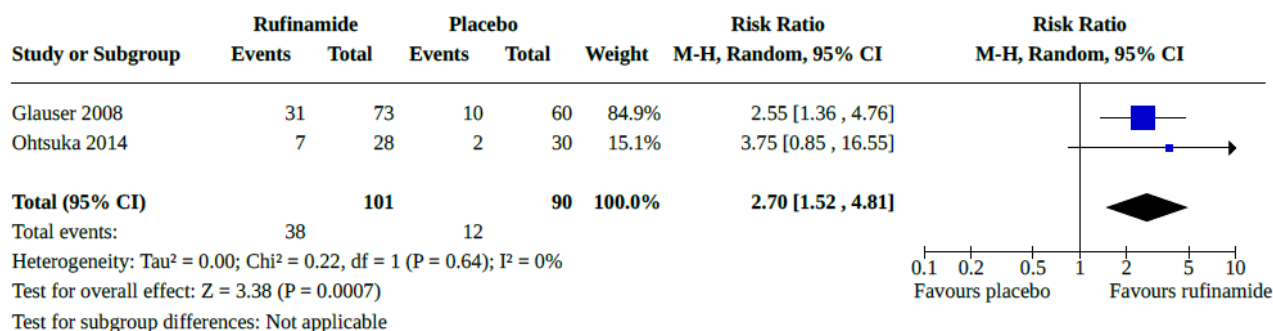
Brigo 2021

Wyniki przeglądu systematycznego z metaanalizą Brigo 2021 dot. skuteczności terapii rufinamidem w populacji pacjentów z LGS. Poniżej przedstawiono wyniki metaanalizy dla porównania rufinamid + AED vs placebo + AED dla którego włączono badania Glauser 2008 i Ohtsuka 2014. W niniejszej analizie nie przedstawiono wyników z przeglądu Brigo 2021 dla porównania rufinamid + AED vs AED + AED, gdyż odnaleziono do niego jedynie badanie Arzimanoglou 2019, które uwzględniono w ramach poprzedniego opracowania OT.4311.3.2019.

Skuteczność

Agregację danych z dwóch badań przeprowadzono jedynie dla punktu liczby pacjentów z ≥50% redukcji napadów toniczno-atonicznych, która wystąpiła u 38 ze 101 pacjentów z grupy rufinamidu oraz 12 z 90 pacjentów

przyjmujących placebo. Redukcja ryzyka (RR) wyniosła 2,7 na korzyść rufinamidu w porównaniu do placebo i była istotna statystycznie (95% CI: 1,52; 4,81).



Rysunek 1. Liczba pacjentów z $\geq 50\%$ redukcji napadów toniczno-atonicznych, rufinamid + AED vs placebo + AED (Brigo 2021)

Dla pozostałych punktów dot. efektywności nie przeprowadzono metaanalizy danych z obu włączanych badań, a jedynie przedstawiono wyniki z pojedynczych badań. W tabeli poniżej zaprezentowano skrótowe podsumowanie z wszystkich analizowanych punktów końcowych rufinamidu w publikacji Brigo 2021 dla porównania Rufinamid + AED vs Placebo + AED.

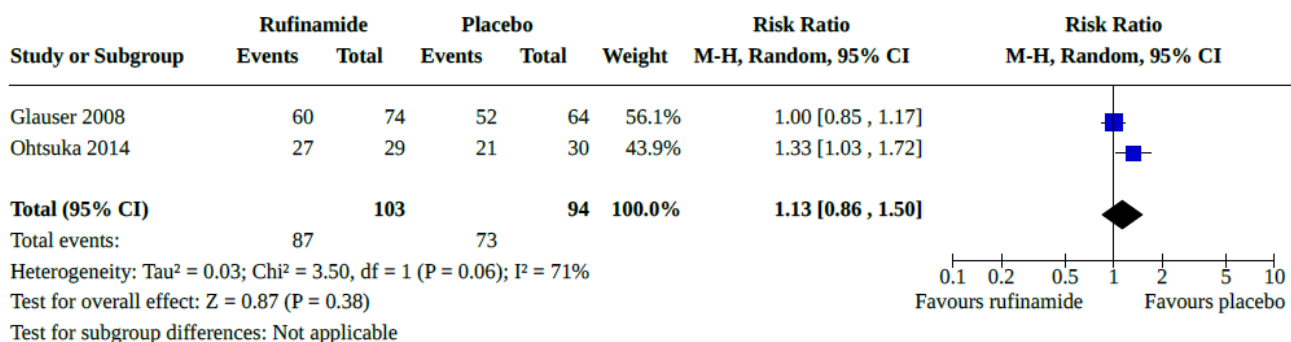
Tabela 5. Wyniki punktów dot. skuteczności dla porównania Rufinamid + AED vs Placebo + AED (przegląd Brigo 2021)

Punkt końcowy	Liczba badań	Rufinamid		Placebo		Wynik (RR [95% CI])
		L. zdarzeń (n)	L. pacjentów (N)	L. zdarzeń (n)	L. pacjentów (N)	
L. pacjentów z $\geq 50\%$ redukcji napadów wszystkich typów	1 (Glauser 2008)	23	74	7	64	2,84 [1,31; 6,18]
L. pacjentów z $\geq 75\%$ redukcji napadów toniczno-atonicznych	1 (Ohtsuka 2014)	10	28	1	30	10,71 [1,46; 78,39]
L. pacjentów z $\geq 50\%$ redukcji napadów toniczno-atonicznych	2 (Glauser 2008, Ohtsuka 2014)	38	101	12	90	2,70 [1,52; 4,81]
L. pacjentów z $\geq 25\%$ redukcji napadów toniczno-atonicznych	1 (Ohtsuka 2014)	14	28	8	30	1,88 [0,93; 3,77]
L. pacjentów z niezmienną liczbą napadów (<25% redukcji napadów toniczno-atonicznych)	1 (Ohtsuka 2014)	9	28	7	30	1,38 [0,59; 3,20]
L. pacjentów ze wzrostem ilości napadów toniczno-atonicznych	1 (Ohtsuka 2014)	5	28	15	30	0,36 [0,15; 0,85]
L. pacjentów z poprawą oceny nasilenia napadów*	1 (Glauser 2008)	39	73	19	62	1,74 [1,13; 2,68]

*na ocenę globalną składały się z oceny: czujność, interakcja z otoczeniem, wykonywanie codziennych czynności, reagowanie na prośby słowne i nasilenie napadów.

Bezpieczeństwo

Agregację danych z dwóch badań przeprowadzono jedynie dla liczby pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane (AEs). U 87 ze 103 pacjentów przyjmujących rufinamid wystąpiły AEs w porównaniu do 73 z 94 pacjentów przyjmujących placebo, gdzie RR wyniósł 1,13 z korzyścią dla placebo, jednak przedział ufności (95% CI: 0,86; 1,5) wskazywał na brak istotności statystycznej wyniku.



Rysunek 2. Liczba pacjentów, u których wystąpiły AEs, rufinamid + AED vs placebo + AED (Brigo 2021)

Dla pozostałych punktów nie przeprowadzono meta-analizy danych, a jedynie analizowano wyniki z pojedynczych badań, w tabeli poniżej przedstawiono skrótowe podsumowanie z wszystkich analizowanych punktów końcowych dot. bezpieczeństwa rufinamidu w publikacji Brigo 2021 dla porównania z placebo.

Tabela 6. Wyniki punktów dot. bezpieczeństwa dla porównania Rufinamid + AED vs Placebo + AED (Brigo 2021)

Punkt końcowy	Liczba badań	Rufinamid		Placebo		Wynik (RR [95% CI])
		L. zdarzeń (n)	L. pacjentów (N)	L. zdarzeń (n)	L. pacjentów (N)	
L. pacjentów z AEs	2 (Glauser 2008, Ohtsuka 2014)	87	103	73	94	1,13 [0,86; 1,50]
L. pacjentów z AEs, które mogą być związane z leczeniem	1 (Glauser 2008)	41	74	28	64	1,27 [0,90; 1,79]
L. pacjentów z poważnymi AEs	1 (Glauser 2008)	2	74	2	64	0,86 [0,13; 5,97]
L. pacjentów z AEs prowadzącymi do przerwania leczenia	1 (Ohtsuka 2014)	4	29	1	30	4,14 [0,49; 34,86]

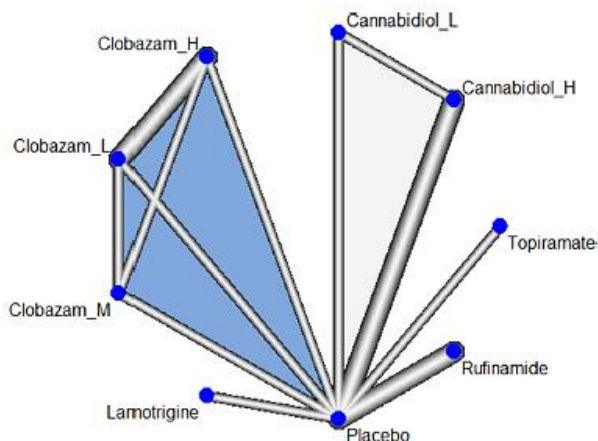
Wnioski autorów przeglądu

Obecnie brakuje dowodów z badań RCT dotyczących optymalnej monoterapii w LGS. Odnaleziono jednak dowody o wysokiej wiarygodności dotyczące wpływu terapii dodanej lamotryginą i rufinamidem na zmniejszenie średniej liczby zgłaszanych napadów w przypadku, a także dowody o niskiej wiarygodności, że leczenie to mogło zmniejszyć (zmniejszyć w niewielkim stopniu lub nie mieć wpływu) liczbę pacjentów, u których wystąpiły AEs prowadzące do przerwania badania, w porównaniu z placebo + AED lub AED + inny AED.

W większości RCT dla terapii dodanej lekami AED odnaleziono niewiele informacji o wpływie na rozwój, zdolności poznawcze i zachowanie oraz niekompletne dane dotyczące ogólnego zmniejszenia liczby napadów i zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania badania.

Devi 2022

Wyniki przeglądu systematycznego z metaanalizą Devi 2022 dot. skuteczności terapii rufinamidem w populacji pacjentów z LGS. W przeglądzie uwzględniono badania z rufinamidem: Glauser 2008, Ohtsuka 2014 dla krótkoterminowej skuteczności oraz badania dla długoterminowej skuteczności: dwa jednoramienne badania OLE Kluger 2010, Ohtsuka 2016 oraz otwarte RCT – Arzimanoglou 2017.



Rysunek 3. Wykres sieci dla interwencji w oparciu o badania raportujące ≥50% zmniejszenie częstości napadów padaczkowych (tonicznych, atonicznych lub toniczno-aticznych) (Devi 2022)

Pominięto prezentację wyników długoterminowych ze względu na brak porównania interwencji między sobą.

Skuteczność

≥50% zmniejszenie częstości napadów padaczkowych

Redukcję częstotliwości napadów padaczkowych (ang. drop-seizures; tonicznych, atonicznych lub toniczno-aticznych) o ≥50% w stosunku do stanu wyjściowego uzyskano u istotnie statystycznie (IS) większej liczby pacjentów z LGS stosujących rufinamid w porównaniu z placebo, OR: 3,7 (95% CI: 1,7-7,8). Istotną przewagą nad placebo osiągnęły również leki: klobazam w wysokiej i średniej dawce, kannabidiol w wysokiej oraz niskiej

dawce. W rankingu prawdopodobieństwa AED w leczeniu LGS najwyższe prawdopodobieństwo osiągnięcia odpowiedzi w zakresie tego punktu końcowego spośród wszystkich uwzględnionych AED oszacowano dla klobazamu w wysokiej dawce (0,89), dla rufinamidu prawdopodobieństwo wyniosło 0,74, co było drugim wynikiem spośród analizowanych technologii.

≥25% zmniejszenie częstości napadów padaczkowych

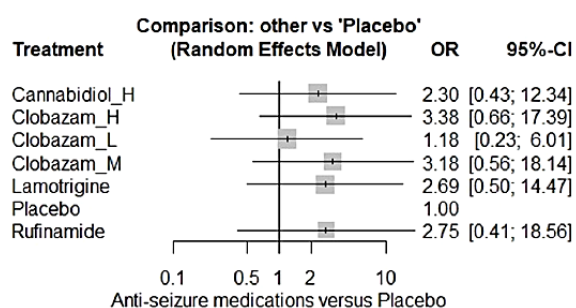
Redukcja częstotliwości napadów padaczkowych o ≥25% w stosunku do stanu wyjściowego w porównaniu z placebo u pacjentów z LGS nie osiągnęła IS w przypadku żadnego analizowanego AED. Rufinamid częściej niż placebo przyczyniał się do redukcji częstości napadów o ≥25%, OR: 2,75 (95% CI: 0,41; 18,56). W rankingu prawdopodobieństwa AED w leczeniu LGS najwyższe prawdopodobieństwo osiągnięcia odpowiedzi w zakresie tego punktu końcowego spośród wszystkich uwzględnionych AED oszacowano dla klobazamu w wysokiej dawce (0,69), dla rufinamidu prawdopodobieństwo wyniosło 0,59, co było trzecim wynikiem spośród analizowanych technologii.

≥75% zmniejszenie częstości napadów padaczkowych

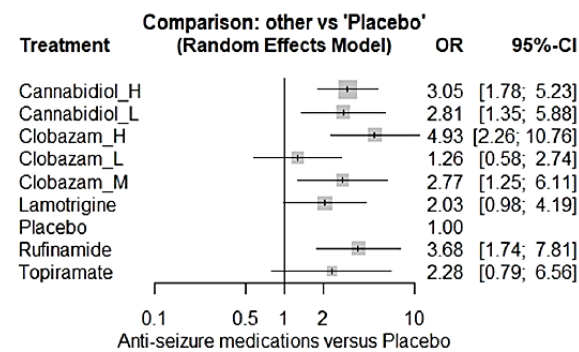
Redukcję częstotliwości napadów padaczkowych o ≥75% w stosunku do stanu wyjściowego uzyskano u większej liczby pacjentów z LGS stosujących rufinamid niż w grupie placebo, jednak wynik nie był IS, OR: 2,23 (95% CI: 0,16; 31,3). Istotną przewagą nad placebo osiągnęły leki: klobazam w wysokiej i średniej dawce oraz kannabidiol w wysokiej dawce. W rankingu prawdopodobieństwa AED w leczeniu LGS najwyższe prawdopodobieństwo osiągnięcia odpowiedzi w zakresie tego punktu końcowego spośród wszystkich uwzględnionych AED oszacowano dla klobazamu w wysokiej dawce (0,92), dla rufinamidu prawdopodobieństwo wyniosło 0,41, co było szóstym wynikiem spośród analizowanych technologii.

100% zmniejszenie częstości napadów padaczkowych

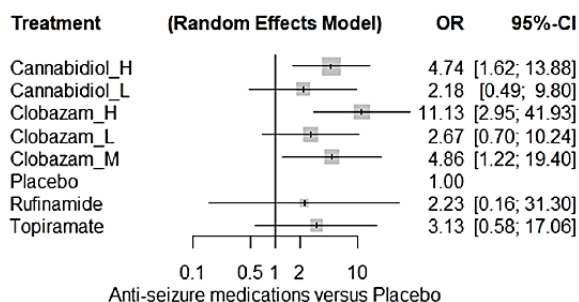
Wśród pacjentów LGS redukcję częstotliwości napadów padaczkowych o 100% w stosunku do stanu wyjściowego uzyskano u większej liczby chorych stosujących rufinamid niż w grupie placebo, jednak wynik nie był IS, OR: 1,31 (95% CI: 0,21; 8,1). Istotną przewagą nad placebo osiągnął klobazam w wysokiej dawce. W rankingu prawdopodobieństwa AED w leczeniu LGS najwyższe prawdopodobieństwo osiągnięcia odpowiedzi w zakresie tego punktu końcowego spośród wszystkich uwzględnionych AED oszacowano dla klobazamu w wysokiej dawce (0,86), dla rufinamidu prawdopodobieństwo wyniosło 0,28, co było szóstym wynikiem spośród analizowanych technologii.



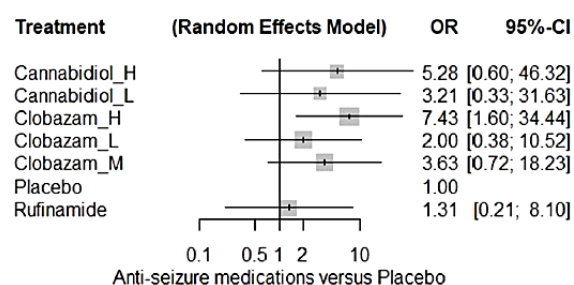
3a. ≥25% reduction in drop-seizures from baseline



3b. ≥50% reduction in drop- seizures from baseline



3c. ≥75% reduction in drop- seizures from baseline



3d. 100% reduction in drop -seizures from baseline

Fig. 3. Pairwise meta-analysis of efficacy outcomes ≥25% (3a), ≥50% (3b), ≥75% (3c), and 100% (3d) reduction in drop seizures.

Rysunek 4. Metaanaliza parami wyników skuteczności redukcji ilości napadów padaczkowych (tonicznych, atonicznych lub toniczno-atonicznych) o ≥25% (3a), ≥50% (3b), ≥75% (3c) i 100% (3d) (Devi 2022).

Efficacy and safety league table for ASMs used in Lennox Gastaut Syndrome.

Efficacy outcomes										
≥25% drop-seizures reduction										
	CLB_H	CLB_M	RPM	LTG	CBD_H	CLB_L	Placebo			
CLB_H										
CLB_M	1.06 [0.20; 5.57]									
RPM	1.23 [0.10; 15.22]	1.16 [0.09; 15.33]								
LTG	1.26 [0.12; 13.16]	1.18 [0.11; 13.31]	1.02 [0.08; 13.03]							
CBD_H	1.47 [0.14; 15.34]	1.38 [0.12; 15.53]	1.19 [0.09; 15.20]	1.17 [0.11; 12.60]						
CLB_L	2.88 [0.77; 10.69]	2.71 [0.52; 14.09]	2.34 [0.19; 28.80]	2.29 [0.22; 23.81]	1.96 [0.19; 20.33]					
Placebo	3.38 [0.66; 17.39]	3.18 [0.56; 18.14]	2.75 [0.41; 18.56]	2.69 [0.50; 14.47]	2.30 [0.43; 12.34]	1.18 [0.23; 6.01]				
≥50% drop-seizures reduction										
	CLB_H	RPM	CBD_H	CBD_L	CLB_M	TPM	LTG	CLB_L	Placebo	
CLB_H										
RPM	1.34 [0.45; 3.96]									
CBD_H	1.61 [0.63; 4.17]	1.21 [0.48; 3.05]								
CBD_L	1.75 [0.60; 5.13]	1.31 [0.46; 3.75]	1.08 [0.55; 2.14]							
CLB_M	1.78 [0.85; 3.75]	1.33 [0.45; 3.97]	1.10 [0.42; 2.88]	1.02 [0.34; 3.00]						
TPM	2.16 [0.58; 8.03]	1.61 [0.44; 5.90]	1.34 [0.41; 4.37]	1.23 [0.34; 4.47]	1.21 [0.32; 4.54]					
LTG	2.43 [0.84; 7.05]	1.81 [0.64; 5.16]	1.50 [0.61; 3.71]	1.39 [0.49; 3.90]	1.36 [0.47; 3.99]	1.12 [0.31; 4.05]				
CLB_L	3.92 [2.03; 7.55]	2.93 [0.99; 8.64]	2.43 [0.94; 6.25]	2.24 [0.77; 6.53]	2.20 [1.05; 4.61]	1.81 [0.49; 6.73]	1.61 [0.56; 4.68]			
Placebo	4.93 [2.26; 10.76]	3.68 [1.74; 7.81]	3.05 [1.78; 5.23]	2.81 [1.35; 5.88]	2.77 [1.25; 6.11]	2.28 [0.79; 6.56]	2.03 [0.98; 4.19]	1.26 [0.58; 2.74]		
≥75% drop-seizures reduction										
	CLB_H	CBD_H	CLB_M	TPM	CLB_L	RPM	CBD_L	Placebo		
CLB_H										
CBD_H	2.35 [0.43; 2.94]									
CLB_M	2.29 [0.73; 7.22]	0.98 [0.17; 5.63]								
TPM	3.55 [0.41; 0.55]	1.51 [0.20; 11.25]	1.55 [0.17; 13.83]							
CLB_L	4.17 [1.63;10.66]	1.78 [0.32; 9.93]	1.82 [0.57; 5.86]	1.17 [0.13;10.22]						
RPM	4.99 [0.26;95.84]	2.12 [0.12; 36.78]	2.18 [0.11; 42.97]	1.40 [0.06;32.39]	1.20 [0.06; 23.17]					
CBD_L	5.09 [0.69; 37.76]	2.17 [0.60; 7.79]	2.22 [0.29; 17.14]	1.43 [0.15; 13.80]	1.22 [0.16; 9.16]	1.02 [0.05; 21.30]				
Placebo	11.13 [2.95; 11.93]	4.74 [1.62; 13.88]	4.86 [1.22; 19.40]	3.13 [0.58;17.06]	2.67 [0.70; 10.24]	2.23 [0.16; 31.30]	2.18 [0.49; 9.80]			
100% drop-seizures reduction										
	CLB_H	CBD_H	CLB_M	CBD_L	CLB_L	RPM	Placebo			
CLB_H										
CBD_H	1.41 [0.10; 20.08]									
CLB_M	2.05 [0.76; 5.52]	1.46 [0.10; 21.79]								
CBD_L	2.31 [0.15; 36.28]	1.64 [0.38; 7.14]	1.13 [0.07; 18.54]							
CLB_L	3.72 [1.42; 9.77]	2.64 [0.17; 40.69]	1.81 [0.56; 5.90]	1.61 [0.10; 27.15]						
RPM	5.68 [0.52; 61.36]	4.03 [0.24; 68.61]	2.77 [0.24; 31.58]	2.45 [0.13; 45.65]	1.53 [0.13; 17.95]					
Placebo	7.43 [1.60; 34.44]	5.28 [0.60; 46.32]	3.63 [0.72; 18.23]	3.21 [0.33; 31.63]	2.00 [0.38; 10.52]	1.31 [0.21; 8.10]				

Rysunek 5. Wyniki meta-analizy sieciowej dla punktów końcowych dot. skuteczności leczenia (Devi 2022)

Skróty: CBD_H: kannabidiol w wysokiej dawce (20 mg/kg/dzień); CBD_L: kannabidiol w niskiej dawce (10 mg/kg/dzień); CLB_H: klobazam w wysokiej dawce (1,0 mg/kg/dzień); CLB_M: klobazam w średniej dawce (0,50 mg/kg/dzień); CLB_L: klobazam w niskiej dawce (0,25 mg/kg/dzień); FLB: felbamat; LTG: lamotrygina; TPM: topiramata.

Bezpieczeństwo**AEs zaistniałe w trakcie leczenia (TEAEs)**

Wśród pacjentów LGS TEAEs wystąpiły u większej liczby chorych stosujących rufinamid niż w grupie placebo, jednak wynik nie był IS, OR: 1,68 (95% CI: 0,61; 4,63). TEAEs występowały IS częściej w trakcie stosowania kannabidiolu w wysokiej dawce oraz klobazamu w średniej dawce w porównaniu do grupy placebo. W rankingu prawdopodobieństwa AED w leczeniu LGS najwyższe prawdopodobieństwo wystąpienia TEAEs spośród wszystkich uwzględnionych AED oszacowano dla kannabidiolu w wysokiej dawce (0,85), dla rufinamidu prawdopodobieństwo wyniosło 0,47, co było trzecim wynikiem spośród analizowanych technologii.

Safety outcomes									
Treatment emergent adverse events									
	CBD_H	CLB_M	RFM	CBD_L	CLB_H	CLB_L	Placebo		
CBD_H	-								
CLB_M	1.01 [0.21; 4.77]	-							
RFM	2.24 [0.59; 8.52]	2.22 [0.43; 11.39]	-						
CBD_L	2.26 [0.66; 7.75]	2.24 [0.40; 12.41]	1.01 [0.22; 4.61]	-					
CLB_H	2.49 [0.60; 10.34]	2.47 [0.70; 8.69]	1.12 [0.25; 5.06]	1.11 [0.22; 5.44]	-				
CLB_L	2.99 [0.72; 12.30]	2.96 [0.85; 10.33]	1.33 [0.30; 6.02]	1.32 [0.27; 6.48]	1.20 [0.46; 3.11]	-			
Placebo	3.76 [1.57; 9.01]	3.73 [1.03; 13.49]	1.68 [0.61; 4.63]	1.67 [0.54; 5.18]	1.51 [0.49; 4.63]	1.26 [0.41; 3.84]			
Treatment related adverse events									
	RFM	CBD_H	Placebo						
RFM	-								
CBD_H	1.07 [0.08; 15.37]	-							
Placebo	3.33 [0.68; 16.37]	3.10 [0.37; 26.15]							
Serious adverse events									
	CBD_L	CBD_H	CLB_M	TPM *	CLB_H *	CLB_L	Placebo **	RFM ***	
CBD_L	-								
CBD_H	1.03 [0.37; 2.84]	-							
CLB_M	1.07 [0.13; 8.48]	1.04 [0.15; 7.45]	-						
CLB_H	1.23 [0.15; 9.75]	1.20 [0.17; 8.57]	1.15 [0.29; 4.46]						
TPM	1.22 [0.22; 6.70]	1.19 [0.25; 5.75]	1.14 [0.13; 10.31]	0.99 [0.11; 9.00]					
CLB_L	2.13 [0.25; 18.42]	2.07 [0.26; 16.26]	1.99 [0.45; 8.79]	1.73 [0.44; 6.77]	1.74 [0.18; 17.10]				
RFM	3.79 [0.36; 39.97]	3.69 [0.38; 35.60]	3.55 [0.23; 54.77]	3.09 [0.20; 47.80]	3.11 [0.26; 36.74]	1.78 [0.11; 29.45]			
Placebo	3.26 [1.10; 9.64]	3.18 [1.33; 7.59]	3.05 [0.52; 17.84]	2.66 [0.45; 15.59]	2.68 [0.72; 9.95]	1.54 [0.24; 9.94]	0.86 [0.11; 6.98]		
Treatment withdrawal due to adverse events									
	CBD_H	CLB_H	RFM	CLB_M	CLB_L	CBD_L	FLB	Placebo	LTG
CBD_H	-								
CLB_H	1.27 [0.15; 10.68]	-							
RFM	1.97 [0.13; 29.27]	1.55 [0.10; 23.52]	-						
CLB_M	2.16 [0.24; 19.08]	1.70 [0.66; 4.36]	1.10 [0.07; 17.39]	-					
CLB_L	3.15 [0.34; 28.84]	2.48 [1.01; 6.07]	1.60 [0.10; 26.09]	1.46 [0.48; 4.48]					
CBD_L	5.56 [0.66; 46.79]	4.37 [0.24; 79.38]	2.83 [0.10; 79.98]	2.57 [0.14; 48.49]	1.77 [0.09; 34.13]				
FLB	9.38 [0.39; 225.36]	7.38 [0.30; 180.49]	4.77 [0.13; 175.33]	4.34 [0.17; 109.89]	2.98 [0.11; 77.16]	1.69 [0.04; 70.92]			
Placebo	9.12 [2.06; 40.29]	7.17 [1.56; 32.93]	4.64 [0.49; 44.27]	4.22 [0.86; 20.78]	2.89 [0.56; 14.95]	1.64 [0.14; 19.30]	0.97 [0.06; 16.16]		
LTG	19.48 [2.55; 148.82]	15.32 [1.95; 120.40]	9.91 [0.70; 140.09]	9.02 [1.09; 74.64]	6.18 [0.72; 53.07]	3.50 [0.21; 59.33]	2.08 [0.09; 47.73]	2.14 [0.53; 8.56]	

CBD_H: kannabidiol high dose (20 mg/kg/day); CBD_L: kannabidiol low dose (10 mg/kg/day); CLB_H: clobazam high dose (1.0 mg/kg/day); CLB_M: clobazam medium dose (0.50 mg/kg/day); CLB_L: clobazam low dose (0.25 mg/kg/day); FLB: Felbamate; LTG: lamotrigine; RFM: Rufinamide; TPM: Topiramate.

Rysunek 6. Wyniki meta-analizy sieciowej dla punktów końcowych dot. bezpieczeństwa (Devi 2022)

Adnotacja Agencji: Prawdopodobnie przy punkcie dotyczącym SAEs interwencje oznaczone odpowiednio „*” oraz „***” zostały omyłkowo zamienione ze sobą miejscami.

Skróty: AEs – zdarzenia niepożądane; SAEs – poważne AEs; CBD_H: kannabidiol w wysokiej dawce (20 mg/kg/dzień); CBD_L: kannabidiol w niskiej dawce (10 mg/kg/dzień); CLB_H: klobazam w wysokiej dawce (1,0 mg/kg/dzień); CLB_M: klobazam w średniej dawce (0,50 mg/kg/dzień); CLB_L: klobazam w niskiej dawce (0,25 mg/kg/dzień); FLB: felbamat; LTG: lamotrygina; TPM: topiramet.

AEs związane z leczeniem (TRAEs)

W grupie pacjentów stosujących rufinamid AEs związane z leczeniem występowały częściej niż w grupie placebo, jednak różnica nie była IS, OR: 3,33 (95% CI: 0,68; 16,37). Prawdopodobieństwo wystąpienia TRAEs wśród pacjentów leczonych rufinamidem wyniosło 0,72, co było pierwszym wynikiem w ranking, jednak należy mieć na uwadze, że dla tego punktu końcowego poza rufinamidem analizowano tylko kannabidiol (prawdopodobieństwo wystąpienia TRAEs – 0,67), gdyż dla innych leków nie raportowano TRAEs.

Poważne AEs (SAEs)

Wśród pacjentów LGS poważne AEs wystąpiły u mniejszej liczby chorych stosujących rufinamid niż w grupie placebo, jednak wynik nie był IS, OR: 0,86 (95% CI: 0,11; 6,98). SAEs występowały IS częściej w trakcie stosowania kannabidiolu w niskiej oraz wysokiej dawce w porównaniu do grupy placebo. W rankingu prawdopodobieństwa AED w leczeniu LGS najwyższe prawdopodobieństwo wystąpienia SAEs spośród wszystkich uwzględnionych AED oszacowano dla kannabidiolu w niskiej dawce (0,69), dla rufinamidu prawdopodobieństwo wyniosło 0,27, co było szóstym wynikiem spośród analizowanych technologii (ostatnim spośród AED).

AEs prowadzące do przerwania leczenia

AEs prowadzące do przerwania leczenia u pacjentów LGS występowały częściej w grupie leczonej rufinamidem niż w grupie placebo, jednak wynik nie był IS, OR: 4,64 (95% CI: 0,49; 44,27). AEs prowadzące do przerwania leczenia występowały IS częściej w trakcie stosowania kannabidiolu oraz klobazamu w wysokich dawkach w porównaniu do grupy placebo. W rankingu prawdopodobieństwa AED w leczeniu LGS najwyższe prawdopodobieństwo wystąpienia AEs prowadzących do przerwania leczenia spośród wszystkich uwzględnionych AED oszacowano dla kannabidiolu w wysokiej dawce (0,84), dla rufinamidu prawdopodobieństwo wyniosło 0,66, co było trzecim wynikiem spośród analizowanych technologii.

Wnioski autorów przeglądu

Wyniki badań sugerują, że klobazam w wysokiej dawce, kannabidiol i rufinamid należą do najskuteczniejszych i najbezpieczniejszych AED pod względem zarówno krótko-, jak i długoterminowych wyników, przy czym klobazam prawdopodobnie prowadzi w hierarchii. Jednakże wyniki te należy interpretować z ostrożnością, biorąc pod uwagę ograniczenia pośredniego porównania, nakładające się przedziały ufności dotyczące wielkości efektu tych leków, interakcje leków z różnymi jednocześnie przyjmowanymi lekami oraz niejednorodność w raportowaniu wyników w różnych badaniach. Dlatego potrzebne są badania bezpośrednio porównujące te leki, aby wyciągnąć ostateczne wnioski.

Badania pierwotne – skuteczność praktyczna**Caraballo 2020**

Wśród chorych, którzy otrzymali rufinamid jako terapię uzupełniającą, u 22 z 34 pacjentów (64,5%), nastąpiło zmniejszenie liczby napadów o więcej niż 50%, a dwóch pacjentów (5,8%) było wolnych od napadów w czasie obserwacji trwającej średnio 20 miesięcy. U czterech pacjentów (11,7%) uzyskano zmniejszenie liczby napadów o 25-50%, podczas gdy częstość napadów pozostała niezmienną u czterech innych (11,7%) i wzrosła u dwóch pacjentów (5,8%).

Odpowiedź na leczenie w zależności od rodzaju zdiagnozowanego zespołu padaczkowego, spośród 24 osób reagujących na leczenie spadek częstości napadów $\geq 50\%$ odnotowano u 8/11 (72,7%) z zespołem Westa, 4/5 (66,6%) ze skurczami padaczkowymi w klastrach bez hipsarytmii (ES w klastrach WH), 9/10 (89,9%) z padaczką z napadami mioklonicznymi i atonicznymi (EMAS), 3/6 (50%) z ciężką padaczką z wieloma niezależnymi ogniskami (SE z MISF) i 1/2 (50%) z zespołem Dravet. Dwóch pacjentów pozostało wolnych od napadów, jeden z SE z MISF (niezgodność z informacją z tabeli 3 w publikacji, gdzie podano, że wolny od napadu jest pacjent z ES w klastrach WH), drugi z rozpoznaniem EMAS.

Tabela 7. Odpowiedź na leczenie rufinamidem w zależności od typu napadu i zespołu padaczkowego (na podstawie tabeli 3 z Caraballo 2020).

Typ napadów	N	Liczba pacjentów wolnych od napadów	$\geq 50\%$ redukcja napadów
Ogniskowe	24	–	19 (79,1%)
Atoniczne	21	–	15 (71,4%)
Miokloniczne	21	–	15 (71,4%)
Skurcze	15	–	8 (53,3%)

Typ napadów	N	Liczba pacjentów wolnych od napadów	≥50% redukcja napadów
Toniczne	10	–	9 (89,9%)
GTCS	14	–	7 (50%)
Nietypowe napady nieświadomości	6	–	4 (66,6%)
Zespoły padaczkowe			
EMAS	10	1	9 (89%)
Zespół Westa	11	–	8 (72,8%)
ES w klastrach WH	5	1**	4 (66,6%*)
SE z MISF	6	–	3 (50%)
Zespół Dravet	2	–	1 (50%)

* Wartość podana w publikacji;

** niezgodność z tekstem publikacji, gdzie podano, że wolni od napadu są pacjenci z SE z MISF oraz EMAS

EMAS - padaczka z napadami mioklonicznymi i atonicznymi (epilepsy with myoclonic and atonic seizures); ES w klastrach WH – skurcze padaczkowe w klastrach bez hipsarytmii (epileptic spasms in cluster without hypersarrhythmia) GTCS – uogólnione napady toniczno-kloniczne (generalized tonic-clonic seizures); SE z MISF – ciężka padaczka z wieloma niezależnymi ogniskami (severe epilepsy with multiple independent spike foci)

Bezpieczeństwo

Działania niepożądane odnotowano u 9 pacjentów (26,4%) otrzymujących rufinamid. Nudności i wymioty obserwowano u 4 pacjentów (11,7%), u 2 w fazie zwiększania dawki, kontrolowano je przez zmniejszenie dawki dobowej. U pozostałych 2 działania niepożądane występowały sporadycznie. Senność, ból głowy, drażliwość, trudności w koncentracji, wysypka i zmniejszony apetyt raportowano u 3 pacjentów (12,5%), ale u wszystkich były łagodne i przemijające.

Wzrost liczby napadów odnotowano u 2 z 24 pacjentów (8,3%) odpowiednio po 3 i 5 miesiącach od rozpoczęcia stosowania rufinamidu. Typ napadów które wystąpiły to atoniczny u jednego pacjenta i miokloniczny u drugiego. U obu pacjentów częstość napadów powróciła do wartości wyjściowych po odstawieniu rufinamidu.

Nie zaobserwowano zmian w badaniach laboratoryjnych u żadnego z pacjentów w czasie leczenia, a u pacjentów, u których kontrolowano poziom we krwi innych stosowanych jednocześnie leków przeciwpadaczkowych, pozostał on niezmienny po dodaniu rufinamidu.

Oesch 2019

Redukcję napadów po zastosowaniu rufinamidu osiągnięto u 87 (47,5%) pacjentów. Redukcja napadów >50% wystąpiła u 64 (35%), brak redukcji napadów u 27 pacjentów (14,8%). Napady nasiliły się u 5 pacjentów (2,7%). Pacjenci z LGS, przebytą encefalopatią lub napadami tonicznymi/atonicznymi uzyskali najwyższy odsetek redukcji napadów. W grupie zespołów padaczkowych największą redukcję napadów osiągnięto u pacjentów z LGS, gdzie 31 pacjentów (36,9%) wykazało redukcję napadów >50%, a u 40 pacjentów (46,0%; odsetek wskazany przez autorów publikacji) osiągnięto redukcję liczby napadów w mniejszym stopniu.

Tabela 8. Skuteczność leczenia rufinamidem w zależności od charakterystyki pacjentów (przedstawiono wybrane cechy populacji, Oesch 2019).

Cecha populacji	Liczba pacjentów, n (%) [N=183]	>50% redukcja napadów, n (%) [N=64]	Jakakolwiek redukcja napadów, n (%) [N=87]	Brak redukcji napadów, n (%) [N=27]	Zwiększenie ilości napadów, n (%) [N=5]
Padaczka trudna w leczeniu (lekooporna)*	180 (98,4%)	64 (100%)	83 (96,5%)	26 (100%)	5 (100%)
LGS	84 (45,9%)	31 (48,4%)	40 (46,0%)	10 (37,0%)	3 (60,0%)
Encefalopatia	149 (81,4%)	50 (78,1%)	71 (82,6%)	23 (82,1%)	5 (100%)
Wiek początku napadów, średnia (SD) [lata]	2,06 (2,93)	1,76 (2,55)	2,30 (3,21)	1,99 (3,05)	2,01 (2,52)
Wiek rozpoczęcia leczenia RFN, średnia (SD) [lata]	8,27 (5,24)	8,24 (5,08)	8,93 (5,26)	6,84 (5,56)	5,20 (3,46)
Przerwanie leczenia rufinamidem	86 (47,0%)	20 (31,3%)	17 (19,5%)	26 (96,3%)	5 (100%)

Cecha populacji	Liczba pacjentów, n (%) [N=183]	>50% redukcja napadów, n (%) [N=64]	Jakakolwiek redukcja napadów, n (%) [N=87]	Brak redukcji napadów, n (%) [N=27]	Zwiększenie ilości napadów, n (%) [N=5]
Czas trwania leczenia (zasięg) [mies.]	44,48 (32,33)	50,84 (30,39)	52,02 (31,11)	13,07 (14,37)	1,4 (0,89)
Typ napadów					
Toniczne/atoniczne	129 (70,5%)	46 (71,9%)	59 (67,8%)	21 (77,8%)	3 (60,0%)
Toniczno – kloniczne	85 (46,4%)	32 (50,0%)	43 (49,4%)	6 (22,2%)	4 (80,0%)
Miokloniczne	73 (39,9%)	24 (37,5%)	35 (40,2%)	13 (48,1%)	1 (20,0%)
Skurcze padaczkowe	53 (26,8%)	16 (25,0%)	23 (26,4%)	11 (40,7%)	3 (60,0%)
Motoryczne o początku ogniskowym	46 (25,1%)	19 (29,7%)	16 (18,4%)	9 (33,3%)	2 (40,0%)
Niemotoryczne o ogniskowym początku	12 (6,6%)	6 (9,4%)	4 (4,6%)	2 (7,4%)	0
Nietypowe napady nieświadomości	59 (32,2%)	22 (34,4%)	28 (32,2%)	7 (25,9%)	2 (40,0%)
* zdefiniowana jako niepowodzenie dwóch tolerowanych i odpowiednio dobranych i stosowanych LPP w celu uzyskania trwałej uwolnienia od napadów, padaczka lekoooporna (ang. intractable)					
Skróty: LGS – zespół Lennox-Gastauta; SD – odchylenie standardowe, RFN - rufinamid					

Ponadto autorzy badania opisują, że w trakcie leczenia rufinamidem było 6 (3,3%) pacjentów, u których nie wystąpiły drgawki. U 4 z nich etiologia padaczki była nieznana, dwoje pozostałych miało odpowiednio ogniskową dysplazję korową (n=2) i mutację SCN8A (n=1). Początek choroby u wszystkich 6 pacjentów nastąpił przed ukończeniem 5 r.ż. U pacjentów występowały różne typy napadów (toniczne/atoniczne, toniczno-kloniczne, miokloniczne, nietypowe napady nieświadomości i ogniskowo-ruchowe). Jeden pacjent miał w wywiadzie skurcze padaczkowe. U wszystkich napady były trudne do leczenia. U 3 z 6 pacjentów zdiagnozowano LGS, u 2 pacjentów oprócz leczenia rufinamidem stosowano dietę ketogeniczną, 1 pacjent przeszedł operację z powodu padaczki. Równocześnie w ramach terapii przeciwpadaczkowej stosowano klobazam i walproinian. Dawkowanie rufinamidu wynosiło od 19 do 70 mg/kg/dobę, a pacjenci byli leczeni rufinamidem przez 27–88 miesięcy.

Dodatkowo u 5 pacjentów w badaniu, u których zaobserwowano nasilenie napadów padaczkowych pod wpływem rufinamidu wykryto: mutację SCN1A (n=1), delecję 16p12.2 (n=1), zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych wywołane przez paciorkowce grupy B (GBS) (n=1), urazowe uszkodzenie mózgu (n=1), zespół Coffina-Sirisa (n=1).

Bezpieczeństwo

Zidentyfikowano działania niepożądane związane ze stosowaniem rufinamidu, które wystąpiły u 20 pacjentów (10,9%), w tym: splątanie, zmniejszenie koncentracji, trudności z uwagą, niestabilny chód, trudności z mową, agresja, senność, zmęczenie, nudności/wymioty i wysypka. Nie zgłoszono żadnego poważnego zdarzenia niepożądanego związanego z rufinamidem.

Wnioski autorów badania

Autorzy badania wnioskują na podstawie danych z badania, że rufinamid jest bezpieczny i skuteczny jako terapia wspomagająca u dzieci z trudną w leczeniu padaczką. Niektóre genotypy, takie jak SCN8A, wykazywały dobrą odpowiedź na rufinamid. Dziewczynki wydawały się reagować na leczenie lepiej niż chłopcy.

3.4. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Informacje na podstawie ChPL

Do bardzo często ($\geq 1/10$) występujących działań niepożądanych produktu Inovelon należą: senność, bóle głowy, zawroty głowy, nudności, wymioty, zmęczenie. Najczęstsze działania niepożądane stanowiące przyczynę przerwania leczenia rufinamidem obejmowały wysypkę oraz wymioty.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Stan padaczkowy

W badaniach rozwojowych w fazie klinicznej obserwowano przypadki stanu padaczkowego u pacjentów w grupach leczonych rufinamidem, natomiast w grupach otrzymujących placebo nie stwierdzono tego objawu. Zdarzenia te doprowadziły w 20% przypadków do przerwania leczenia rufinamidem. Należy ponownie ocenić bilans korzyści i zagrożeń, jeśli u pacjenta wystąpią nowe typy napadów i (lub) częstość występowania stanu padaczkowego zwiększy się w stosunku do stanu wyjściowego.

Zaprzestanie stosowania rufinamidu

Zakończenie leczenia rufinamidem należy przeprowadzać stopniowo w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia napadów padaczkowych z odstawienia. W badaniach klinicznych leczenie odstawiano, zmniejszając dawkę o około 25% co dwa dni. Nie ma wystarczających danych dotyczących odstawiania jednocześnie stosowanych przeciwpadaczkowych produktów leczniczych u pacjentów, u których po poszerzeniu schematu leczenia o rufinamid, uzyskano zmniejszenie nasilenia napadów padaczkowych.

Objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego

Opisywano następujące objawy związane z leczeniem rufinamidem: zawroty głowy, senność, ataksję i zaburzenia chodu; w populacji pacjentów dotkniętych tymi objawami istnieje zwiększone ryzyko przypadkowych upadków, dlatego pacjenci oraz opiekunowie powinni zachować ostrożność do czasu rozpoznania możliwych działań niepożądanych tego produktu leczniczego.

Reakcje nadwrażliwości

Podczas stosowania rufinamidu stwierdzono występowanie poważnego zespołu nadwrażliwości na przeciwpadaczkowy produkt leczniczy, w tym zespół DRESS (osutka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi) i zespół Stevensa-Johnsona. Objawy przedmiotowe i podmiotowe tych zaburzeń były zróżnicowane. W większości przypadków występowała gorączka oraz wysypka, wywołane zajęciem innych układów i narządów. Do pozostałych współistniejących objawów należały limfadenopatia, nieprawidłowe wyniki badań aktywności enzymów wątrobowych oraz hematuria. Ponieważ zespół charakteryzuje się zmiennym przebiegiem klinicznym, mogą również wystąpić inne niż wymienione objawy przedmiotowe i podmiotowe ze strony pozostałych układów i narządów. Zespół objawów nadwrażliwości na lek przeciwpadaczkowy obserwowano u dzieci krótko po rozpoczęciu kuracji rufinamidem. Podejrzewając wystąpienie tego zespołu należy przerwać podawanie rufinamidu i wdrożyć alternatywną metodę leczenia. Podczas terapii rufinamidem należy ściśle monitorować stan każdego pacjenta, u którego wystąpiła wysypka.

Skrócenie odstępu QT

We wnikliwym badaniu dotyczącym oceny odstępu QT stwierdzono, że rufinamid spowodował skrócenie odstępu QTc proporcjonalne do stężenia. Chociaż nie ustalono podstawowego mechanizmu ani znaczenia tego objawu dla bezpieczeństwa, lekarze powinni ocenić klinicznie, czy przepisać rufinamid pacjentom z ryzykiem dodatkowego skrócenia odstępu QTc (np. z wrodzonym zespołem krótkiego odstępu QT lub pacjentom z wywiadem rodzinnym świadczącym o takim zespole).

Kobiety w wieku rozrodczym

W trakcie leczenia produktem Inovelon kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować antykoncepcję. Lekarze powinni w miarę możliwości zapewnić, by pacjentka stosowała odpowiednie środki antykoncepcyjne oraz ocenić skuteczność stosowanych doustnych środków antykoncepcyjnych i dawek ich składników pod kątem stosowania w danej sytuacji klinicznej.

Laktoza

Ponieważ produkt Inovelon zawiera laktozę, lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Myśli samobójcze

U pacjentów leczonych produktami przeciwpadaczkowymi, podawanymi z różnych wskazań, zgłaszano występowanie myśli i zachowań samobójczych. Metaanaliza wyników randomizowanych, kontrolowanych placebo badań klinicznych również wykazała niewielki wzrost ryzyka wystąpienia myśli i zachowań samobójczych. Nie jest znany mechanizm tego ryzyka, a dostępne dane nie wykluczają możliwości wystąpienia podwyższonego ryzyka w przypadku stosowania produktu Inovelon. W związku z tym, pacjenci powinni być obserwowani w kierunku oznak myśli i zachowań samobójczych. Należy rozważyć rozpoczęcie odpowiedniego leczenia.

Pacjenci (i opiekunowie pacjentów) powinni zostać pouczeni o konieczności zasięgnięcia porady lekarskiej w razie wystąpienia myśli lub zachowań samobójczych.

3.5. Podsumowanie

W niniejszym opracowaniu przedstawiono wyniki 2 przeglądów systematycznych skuteczności klinicznej we wskazaniu zespół Lennox-Gastaut (Devi 2022, Brigo 2021) oraz dwa retrospektywne badania skuteczności praktycznej: Oesch 2019 we wskazaniu padaczka lekooporna, w tym pacjenci z LGS i Caraballo 2020 w populacji pacjentów z encefalopatiami padaczkowymi innymi niż LGS, w tym pacjenci z zespołem Westa. Najważniejszym ograniczeniem jest brak odnalezienia badań dla wskazania zespół Rasmussena, jednak warto mieć na uwadze że obecność zespół Westa w opisanych publikacjach wskazano jedynie u 11 pacjentów.

Metaanalizy z obu przeglądów systematycznych dla wskazania LGS wykazały IS korzyść rufinamidu w porównaniu do placebo w zakresie $\geq 50\%$ redukcji napadów padaczkowych. W przypadku pozostałych punktów dotyczących skuteczności tj. redukcja ilości napadów o $\geq 25\%$, $\geq 75\%$ lub 100% również wykazano przewagę rufinamidu nad placebo, jednak różnice nie były IS. W zakresie oceny bezpieczeństwa przeglądy systematyczne wskazywały na częstsze występowanie AEs, AEs związanych z leczeniem oraz AEs prowadzących do przerwania leczenia w pacjentów leczonych rufinamidem w porównaniu do placebo, jednak częstość występowania SAEs była niższa w grupie rufinamidu niż placebo (różnice dla żadnego z tych punktów nie były IS).

W retrospektywnym badaniu Caraballo 2020 spadek częstości napadów $\geq 50\%$ odnotowano u 22 z 34 (64,5%) wszystkich pacjentów badaniu, w tym u 8/11 (72,7%) chorych z zespołem Westa. Ponadto w badaniu tym działania niepożądane odnotowano u 9/34 pacjentów (26,4%) otrzymujących rufinamid.

W badaniu Oesch 2019 jakąkolwiek redukcję napadów po zastosowaniu rufinamidu osiągnięto u 87 (47,5%) pacjentów, redukcja napadów o $>50\%$ wystąpiła u 64 (35%), brak redukcji napadów u 27 pacjentów (14,8%), natomiast napady nasiliły się u 5 pacjentów (2,7%). Wśród uczestników badania było 84 chorych z LGS, spośród nich 31 pacjentów (36,9%) wykazało redukcję napadów o $>50\%$, a u 40 pacjentów (46,0%) osiągnięto redukcję liczby napadów w mniejszym stopniu, natomiast u 10 pacjentów nie raportowano redukcji napadów, a u 3 zaobserwowano zwiększenie ilości napadów. Działania niepożądane związane ze stosowaniem rufinamidu wystąpiły u 20 pacjentów (10,9%).

Podsumowanie wyników z poprzedniego opracowania

Przedstawione w wyniku aktualizacji wyniki w zakresie skuteczności rufinamidu wydają się być spójne z wnioskami przedstawionymi w poprzednim opracowaniu Agencji (OT.4311.3.2019). W poprzednim opracowaniu w wyniku przeprowadzonego przeglądu odnaleziono 5 badań pierwotnych (STUDY 303 nr NCT 01405053, publikacja Arzimanoglou 2019 oraz badania Grosso 2014; Ohtsuka 2014; Kim 2018; Yildiz 2018) oraz 3 przeglądy systematyczne (Alsaad 2014; Xu 2016; Panebianco 2018) dotyczące ocenianej technologii (brak było dowodów dotyczących stosowania rufinamidu u pacjentów pediatrycznych ze wskazaniem zespół Rasmussena).

Zgodnie z wynikami przeglądu systematycznego Panebianco 2018 u pacjentów z padaczką lekooporną, przyjmujących rufinamid jako terapię dodaną, zaobserwowano istotne statystycznie zmniejszenie częstości napadów padaczkowych o 50% lub więcej w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo jako terapię dodaną. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zakresie całkowitego wycofania napadów. Ryzyko wystąpienia AEs było istotnie statystycznie większe w grupie pacjentów przyjmujących rufinamid niż w grupie pacjentów przyjmujących placebo. Pacjenci przyjmujący rufinamid jako terapię wspomagającą vs pacjenci przyjmujący placebo, znamienne częściej narażeni byli na przerwanie leczenia.

Wyniki badań pierwotnych dotyczących skuteczności rufinamidu w zmniejszaniu częstości/liczby napadów padaczkowych nie były jednoznaczne. Istotne statystycznie różnice w zakresie zmniejszenia się częstości napadów padaczkowych u pacjentów przyjmujących rufinamid vs placebo odnotowano w badaniu Ohtsuka 2014. Natomiast w badaniu STUDY 303 nie wykazano jakichkolwiek różnic pomiędzy grupami w zakresie kontroli napadów padaczkowych.

4. Opinie ekspertów klinicznych

W ramach niniejszego opracowania nie występowano do ekspertów z prośbą o opinię. W ramach poprzedniej oceny w 2019 r. nie otrzymano żadnej opinii eksperta.

5. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r. poz. 1285 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. 2022 poz. 463) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr OT.4311.3.2019. Na podstawie ww. opracowania wydano pozytywne Stanowisko Rady Przejrzystości nr 41/2019 (nr w BIP 26/2019) oraz pozytywną Rekomendację Prezesa nr 39/2019 (nr w BIP 26/2019) w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego produktu leczniczego Inovelon (rufinamide) we wskazaniach: padaczka lekooporna, zespół Lennox – Gastauta, zespół Westa, zespół Rasmussena.

Zgodnie z danymi z MZ w latach 2021 – 05.2022 wydano zgodę na refundację 972 opakowań Inovelonu (13 opakowań leku w dawce 40 mg/ml, 617 op. 400 mg, 329 op. 200 mg, oraz 13 op. 100mg) we wskazaniach padaczka lekooporna i zespół Lennox-Gastauta na łączną kwotę 569 404,28 zł.

Rekomendacje kliniczne

Odnaleziono 6 dokumentów wytycznych, w tym 4 dotyczące leczenia padaczek (w tym zespołów Westa i LGS: NICE 2022, SIGN 2021, BG 2021, PTE 2019), wytyczne AOCN-IES 2021 dot. leczenia zespołu Westa, oraz australijski dokument postępowania w przypadku drgawek u noworodków QCG 2022 (Queensland Clinical Guidelines), jednak ze względu na regionalny charakter dokumentu oraz brak wyróżnienia wnioskowanych wskazań odstąpiono od opisu ostatniego dokumentu. Żadne z wytycznych nie opisują postępowania w zespole Rasmussena.

Rufinamid zalecany jest w leczeniu LGS jako terapia dodana (wskazanie rejestracyjne) w NICE 2022 (trzecia linia), SIGN 2021, BG 2021 (pierwsza linia), PTE 2019. Wytyczne odnoszące się do zespołu Westa (ang. infantile spasms syndrome); tj. AOCN-IES 2021, BGE 2021, SIGN 2021, NICE 2022) nie wymieniają rufinamidu wśród terapii lekowych. W leczeniu padaczki lekoopornej rufinamid wskazano w wytycznych NICE 2022 w przypadku napadów tonicznych lub atonicznych w trzeciej linii, a także w zaleceniach PTE 2019 jako jeden z leków trzeciego rzutu w ramach terapii dodanej dla napadów z ogniskowym początkiem oraz napadów ruchowych atonicznych i/lub tonicznych z uogólnionym początkiem.

Wskazanie dowodów naukowych

W niniejszym opracowaniu przedstawiono wyniki 2 przeglądów systematycznych skuteczności klinicznej we wskazaniu zespół Lennox-Gastauta (Devi 2022, Brigo 2021) oraz dwa retrospektywne, jednoramienne badania skuteczności praktycznej: Oesch 2019 we wskazaniu padaczka lekooporna, w tym pacjenci z LGS i badanie Caraballo 2020 w populacji pacjentów z encefalopatiami padaczkowymi innymi niż LGS, w tym pacjenci z zespołem Westa. Nie odnaleziono badań dla wskazania zespół Rasmussena.

Metaanalizy z obu przeglądów systematycznych dla wskazania LGS wykazały IS korzyść rufinamidu w porównaniu do placebo w zakresie $\geq 50\%$ redukcji napadów padaczkowych. W przypadku pozostałych punktów dotyczących skuteczności, tj. redukcji ilości napadów o $\geq 25\%$, $\geq 75\%$ lub 100%, również wskazano na przewagę rufinamidu nad placebo, jednak różnice nie były IS. W zakresie oceny bezpieczeństwa przeglądy systematyczne wskazywały na częstsze występowanie AEs, AEs związanych z leczeniem oraz AEs prowadzących do przerwania leczenia u pacjentów leczonych rufinamidem w porównaniu do placebo, jednak częstość występowania SAEs była niższa w grupie rufinamidu niż placebo (różnice dla żadnego z tych punktów nie były IS).

W retrospektywnym badaniu Caraballo 2020 spadek częstości napadów $\geq 50\%$ odnotowano u 22 z 34 (64,5%) pacjentów, w tym u 8/11 (72,7%) chorych z zespołem Westa. Ponadto w badaniu tym działania niepożądane odnotowano u 9/34 pacjentów (26,4%) otrzymujących rufinamid.

W badaniu Oesch 2019 jakąkolwiek redukcję napadów po zastosowaniu rufinamidu osiągnięto u 87 (47,5%) pacjentów, redukcja napadów o $>50\%$ wystąpiła u 64 (35%) pacjentów, brak redukcji napadów u 27 (14,8%) pacjentów, natomiast napady nasiliły się u 5 (2,7%) pacjentów. Wśród uczestników badania było 84 chorych z LGS, spośród nich 31 (36,9%) pacjentów wykazało redukcję napadów o $>50\%$, a u 40 (46,0%) pacjentów osiągnięto redukcję liczby napadów w mniejszym stopniu, natomiast u 10 pacjentów nie raportowano redukcji napadów, a u 3 zaobserwowano zwiększenie ilości napadów. Działania niepożądane związane ze stosowaniem rufinamidu wystąpiły u 20 (10,9%) pacjentów.

Opinie ekspertów klinicznych

Nie dotyczy

Uwagi dodatkowe

Brak uwag

6. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Brigo 2021** Brigo F, Jones K, Eltze C, Matricardi S. Anti-seizure medications for Lennox-Gastaut syndrome. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2021;2021(4).
- Devi 2022** Devi N, Madaan P, Ameen R, Sahu J, Bansal D. Short-term and long-term efficacy and safety of antiseizure medications in Lennox Gastaut syndrome: A network meta-analysis. *Seizure*. 2022;99:164-175.
- Caraballo 2020** Caraballo R, Pocięcha J, Reyes G, Espeche A, Galichio S, Fasulo L et al. Rufinamide as add-on therapy in children with epileptic encephalopathies other than Lennox–Gastaut syndrome: A study of 34 patients. *Epilepsy & Behavior*. 2020;108:107074.
- Oesch 2019** Oesch G, Bozarth X. Rufinamide efficacy and association with phenotype and genotype in children with intractable epilepsy: A retrospective single center study. *Epilepsy Research*. 2019;168:106211.
- Panebianco 2020** Panebianco M, Prabhakar H, Marson A. Rufinamide add-on therapy for drug-resistant epilepsy. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2020;.

Rekomendacje kliniczne

- AOCN-IES 2021** Sharma S, Kaushik J, Srivastava K, Goswami J, Sahu J, Vinayan K et al. Association of Child Neurology (AOCN) — Indian Epilepsy Society (IES) Consensus Guidelines for the Diagnosis and Management of West Syndrome. *Indian Pediatrics*. 2021;58(1):54-66. <https://www.indianpediatrics.net/jan2021/54.pdf> [dostęp: 15.07.2022]
- BG 2021** Boon P, Ferrao Santos S, Jansen A, Lagae L, Legros B, Weckhuysen S. Recommendations for the treatment of epilepsy in adult and pediatric patients in Belgium: 2020 update. *Acta Neurologica Belgica*. 2020;121(1):241-257. <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s13760-020-01488-y.pdf>
- NICE 2022** National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Epilepsies in children, young people and adults, NICE guideline nr 217. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng217> [dostęp: 15.07.2022]
- Wyd. oryginalne:** Jędrzejczak J, Majkowska-Zwolińska B, Ryglewicz D, Nagańska E, Mazurkiewicz-Beldzińska M. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Epileptologii dotyczące leczenia napadów padaczkowych u dorosłych. Aktualizacja. *Journal of Epileptology*. 2019;27:9-16.
- PTE 2019** **Wyd. krajowe:** Jędrzejczak J, Majkowska-Zwolińska B, Ryglewicz D, Nagańska E, Mazurkiewicz-Beldzińska M. Recommendations of the Polish Society of Epileptology for the treatment of epileptic seizure in adult patients in Poland: an update. *Journal of Epileptology*. 2019;27(S1):5-12 <http://epilepsy.org.pl/wp-content/uploads/2019/06/zalecenia-PTE-2019.pdf> [dostęp: 15.07.2022]
- QCG 2022** Queensland Clinical Guidelines. Neonatal seizures. Queensland Government. 2022 https://www.health.qld.gov.au/_data/assets/pdf_file/0030/143697/g-seizures.pdf [dostęp: 15.07.2022 r.]
- SIGN 2021** Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Epilepsies in children and young people: investigative procedures and management. SIGN publication no. 159. Edynburg 2020. <https://www.sign.ac.uk/media/1844/sign-159-epilepsy-in-children-final.pdf> [dostęp: 15.07.2022]

Pozostałe publikacje

- ChPL Inovelon** Charakterystyka Produktu Leczniczego Inovelon (data ostatniej aktualizacji przez EMA lub URPL, 17.08.2021) https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/inovelon-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 02.08.2022 r.]
- OT.4311.3.2019** Inovelon (rufinamid) we wskazaniach: padaczka lekooporna, zespół Lennox-Gastauta, zespół Westa, zespół Rasmussena Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację nr OT.4311.3.2019. Data ukończenia: 7.05.2019 r. <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/5905-26-2019-zlc> [dostęp: 02.08.2022]

7. Załączniki

7.1. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 9. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 28.06.2022 r., data odcięcia (data wyszukiwania we wcześniejszym opracowaniu): 05.04.2019 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#17	Search: #9 AND #12 Filters: Humans, English, Polish, from 2019/1/1 - 3000/12/12	21
#16	Search: #9 AND #12 Filters: Humans, English, from 2019/1/1 - 3000/12/12	21
#15	Search: #9 AND #12 Filters: Humans, from 2019/1/1 - 3000/12/12	21
#14	Search: #9 AND #12 Filters: from 2019/1/1 - 3000/12/12	33
#13	Search: #9 AND #12	162
#12	Search: #10 OR #11	324
#11	Search: "rufinamide" [Supplementary Concept] Sort by: Most Recent	149
#10	Search: rufinamide or inovelon	324
#9	Search: #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	105,011
#8	Search: West syndrome or infantile spasms	22,789
#7	Search: "Spasms, Infantile"[Mesh] Sort by: Most Recent	4,053
#6	Search: Rasmussen* encephalitis or Encephalitis	73,922
#5	Search: "Encephalitis"[Mesh] Sort by: Most Recent	52,367
#4	Search: Lennox Gastaut Syndrome	1,634
#3	Search: "Lennox Gastaut Syndrome"[Mesh] Sort by: Most Recent	448
#2	Search: Drug Resistant Epilepsy	8,372
#1	Search: "Drug Resistant Epilepsy"[Mesh] Sort by: Most Recent	3,320

Tabela 10. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 28.06.2022 r. data odcięcia (data wyszukiwania we wcześniejszym opracowaniu): 05.04.2019 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp drug resistant epilepsy/	6757
2	Drug Resistant Epilepsy.ab,kw,ti.	4849
3	Lennox Gastaut Syndrome.ab,kw,ti.	2239
4	exp Lennox Gastaut syndrome/	3942
5	exp Rasmussen syndrome/	1067
6	(Rasmussen* encephalitis or Encephalitis).ab,kw,ti.	46435
7	(West syndrome or infantile spasms).ab,kw,ti.	4773
8	exp infantile spasm/	7318
9	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8	66725
10	exp rufinamide/	1469
11	(rufinamide or inovelon).ab,kw,ti.	569
12	10 or 11	1496
13	9 and 12	662
14	limit 13 to (human and (english or polish) and yr="2019 -Current")	147
15	limit 14 to (article or article in press)	95

Tabela 11. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 28.06.2022 r. data odcięcia (data wyszukiwania we wcześniejszym opracowaniu): 05.04.2019 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Drug Resistant Epilepsy] explode all trees	145
#2	(drug resistant epilepsy):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	806
#3	MeSH descriptor: [Lennox Gastaut Syndrome] explode all trees	40
#4	(Lennox Gastaut syndrome):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	288
#5	(Rasmussen* encephalitis or Encephalitis):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	848
#6	MeSH descriptor: [Encephalitis] explode all trees	331
#7	MeSH descriptor: [Spasms, Infantile] explode all trees	84
#8	(West syndrome or infantile spasms):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	514
#9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	2386
#10	(rufinamide or inovelon):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	74
#11	#9 AND #10 with Publication Year from 2019 to present, with Cochrane Library publication date from Jan 2019 to present, in Trials	4