



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Fintepla (fenfluramina)
we wskazaniach: padaczka, padaczka lekooporna,
zespół Dravet u pacjentów powyżej 2. roku życia
Opracowanie na potrzeby oceny zasadności
wydawania zgody na refundację

Nr: OT.4211.15.2022

Data ukończenia: 09.11.2022 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.).

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.

Wykaz skrótów

AED	leki przeciwpadaczkowe (ang. antiepileptic drugs)
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
CrI	przedział wiarygodności (ang. credible interval)
DDD	zdefiniowana dawka dobową (ang. defined daily dose)
EIASD	lek przeciwdrgawkowy indukujący enzymy (ang. enzyme-inducing anti-seizure drug)
FBCTS	napady częściowe wtórnie uogólnione (ang. focal to bilateral tonic-clonic seizures)
FFA	fenfluramina
FS	napady częściowe (ang. focal seizures)
GTCS	pierwotnie uogólnione napady toniczno-kloniczne (ang. generalized tonic-clonic seizures)
ITT	analiza wystąpienia punktów końcowych w grupach, do których badane osoby były wyjściowo przydzielone przez randomizację, niezależnie od tego czy ostatecznie zostały poddane zaplanowanej interwencji, czy nie (ang. intention-to-treat)
mITT	zmodyfikowana analiza wg intencji leczenia (ang. modified intent-to-treat)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
OR	iloraz szans (ang. odds ratio)
p	poziom istotności
PAH	nadciśnienie płucne (ang. pulmonary artery hypertension)
PLC	placebo
QoL	jakość życia
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
RR	ryzyko względne, współczynnik ryzyka (ang. risk ratio, relative risk)
SUCRA	Surface Under the Cumulative Ranking Curve
TEAE	zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. treatment emergent adverse events)
VHD	choroba zastawkowa serca (ang. valvular heart disease)

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	7
3.1. Problem zdrowotny.....	7
3.2. Liczebność populacji	13
3.2.1. Opinie ekspertów klinicznych.....	13
3.2.2. Dane otrzymane z MZ	15
4. Interwencja oceniana	16
4.1. Technologia oceniana – opis	16
4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą	16
5. Opinie ekspertów klinicznych	18
6. Opinia organizacji pacjenckiej	26
7. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	27
8. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych	36
9. Alternatywne technologie medyczne	38
10. Wskazanie dowodów naukowych	40
10.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	40
10.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	40
10.2.1. Opis badań włączonych do przeglądu	41
10.2.2. Wyniki skuteczności.....	48
10.2.3. Wyniki bezpieczeństwa.....	51
10.2.4. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.....	52
10.3. Ograniczenia badań i analizy	55
11. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych 57	57
11.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	57
11.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	57
11. Kluczowe informacje i wnioski	59
12. Źródła.....	62
13. Załączniki.....	64
13.1. Strategie wyszukiwania publikacji	64

1. Podstawowe informacje o zleceniu

<i>Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD-MM-RRRR)</i>	09.08.2022 r.
<i>i znak pism zlecających</i>	PLD.45340.1895.2022.3.AB
	PLD.45340.2267.2022.AK

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

Produkt leczniczy Fintepla (fenfluramina), tabletki powlekane/zawiesina doustna, sprowadzany z zagranicy w oparciu o art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2021 r. poz. 1977, z późn. zm.).

Typ zlecenia: art. 31e ust. 1 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285, 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. 2022 poz. 463 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

Analizowana technologia medyczna:

- Fintepla (fenfluramina), roztwór doustny 2,2 mg/ml

Do finansowania we wskazaniu:

- padaczka, padaczka lekooporna;
 - zespół Dravet u pacjentów powyżej 2. roku życia.
-

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 09.08.2022 r., znak PLD.45340.1895.2022.3.AB (data wpływu do AOTMiT: 09.08.2022 r.), Minister Zdrowia na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2022 poz. 463 z późn. zm.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego produktu leczniczego Fintepla (fenfluramina), roztwór doustny 2,2 mg/ml, sprowadzanego z zagranicy zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2021 r. poz. 1977, z późn. zm.) we wskazaniu padaczka, padaczka lekooporna. W dniu 30.08.2022 r. pismem znak PLD.45340.2267.2022.AK Minister Zdrowia zwrócił się z prośbą o uwzględnienie w przedmiotowym zleceniu wskazania: zespół Dravet u pacjentów powyżej 2. roku życia. Pozostałe informacje zawarte w przedmiotowym zleceniu nie uległy zmianie.

3. Problem zdrowotny

3.1. Problem zdrowotny

Klasyfikacja ICD-10:

- (G40.0) – Padaczka samoistna (ogniskowa) (częściowa) i zespoły padaczkowe z napadami o zlokalizowanym początku;
- (G40.1) – Padaczka objawowa (ogniskowa) (częściowa) i zespoły padaczkowe z prostymi napadami częściowymi;
- (G40.2) – Padaczka objawowa (ogniskowa) (częściowa) i zespoły padaczkowe ze złożonymi napadami częściowymi;
- (G40.3) – Uogólniona samoistna padaczka i zespoły padaczkowe;
- (G40.4) - Inne postacie uogólnionej padaczki i zespołów padaczkowych;
 - Ciężka miokloniczna padaczka niemowląt (zespół Dravet);
- (G40.5) – Szczególne zespoły padaczkowe;
- (G40.6) – Napady „grand mal”, nieokreślone (z napadami „petit mal” lub bez takich napadów);
- (G40.7) – Napady „petit mal”, nieokreślone, bez napadów „grand mal”;
- (G40.8) – Inne padaczki;
- (G40.9) – Padaczka, nieokreślona;

❖ Padaczka, padaczka lekooporna

Definicja

Padaczka jest przewlekłą chorobą mózgu cechującą się trwałą skłonnością do występowania napadów padaczkowych nieprovokowanych lub odruchowych. Napad padaczkowy jest skutkiem wystąpienia przemijającej, nieprawidłowej, nadmiernej synchronizacji czynności komórek mózgu, co prowadzi do pojawienia się stereotypowych epizodów o nagłym początku, w czasie których mogą występować zaburzenia świadomości, zachowania, emocji, czynności ruchowych, czuciowych lub wegetatywnych.

Zgodnie z najnowszym opracowaniem Międzynarodowej Ligi Przeciwpadaczkowej (ILAE, ang. International League Against Epilepsy) padaczka to choroba mózgu określana przez którykolwiek z następujących warunków:

- Wystąpienie przynajmniej 2 nieprovokowanych (lub odruchowych) epizodów napadowych w odstępie >24 godz.;
- Wystąpienie jednego napadu niesprovokowanego (lub odruchowego) oraz istniejące ryzyko nawrotu szacowane na przynajmniej 60% i podobne do ogólnego wskaźnika ryzyka wystąpienia kolejnych napadów po 2 niesprovokowanych napadach w okresie 10 lat obserwacji;
- Rozpoznanie zespołu padaczkowego (na podstawie obrazu klinicznego, encefalografii (EEG) i innych badań dodatkowych).

Z kolei padaczka lekooporna jest rozpoznawana, gdy dwie kolejne próby interwencji lekowych w mono terapii lub terapii dodanej (dobrze tolerowanych, właściwie dobranych i odpowiednio użytych) nie doprowadzą do osiągnięcia utrwalonej i pełnej kontroli napadów. W definicji tej pojęcie odpowiedzi na leczenie rozumiane jest jako brak napadów drgawkowych w okresie 12 miesięcy lub w czasie odpowiadającym 3-krotności odstępu międzynapadowego w okresie sprzed rozpoczęcia leczenia (co odpowiada 95% przedziałowi ufności) i w konkretnym przypadku, stosując oba kryteria, należy wybrać okres dłuższy.

Zarówno definicja padaczki, jak i padaczki lekoopornej zostały przyjęte przez Sekcję Padaczki Polskiego Towarzystwa Neurologicznego (PTN).

Źródło: Szczeklik 2021; PTN 2020; Fisher 2014

Klasyfikacja

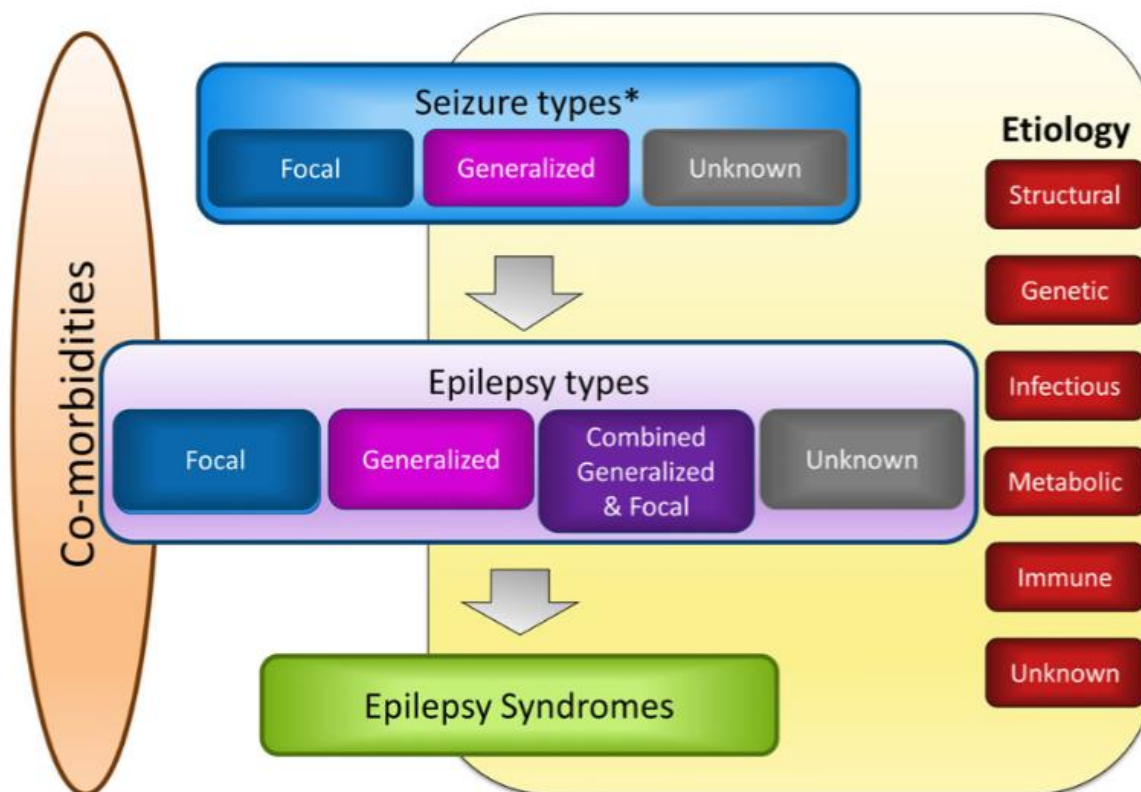
Od 2017 roku obowiązuje nowa klasyfikacja typów napadów padaczkowych (zastępująca wcześniejszą klasyfikację z 1981 r.) oraz nowa klasyfikacja padaczek (zastępująca klasyfikację z 1989 r.). Nowa klasyfikacja składa się z 3 poziomów i obejmuje typy napadów padaczkowych, typy padaczki oraz zespół padaczkowy.

Pierwszy poziom wymaga ustalenia typu lub typów występujących napadów padaczkowych. Poszczególne typy napadów padaczkowych w zależności od charakteru jego początku dzieli się na:

- Ogniskowe (ang. Focal);
- Uogólnione (ang. Generalized);
- Nieokreślone (ang. Unknown).

Z kolei drugi poziom odnosi się do typu padaczki, który ustala się w zależności od występującego u pacjentach charakteru napadów padaczkowych. Wyróżnia się padaczki:

- Uogólnione (ang. Generalized) – wyzwolone jednoczesową, patologiczną czynnością mózgu (wyładowania obejmują cały mózg), w badaniu EEG zwykle występuje uogólniona aktywność iglic (ang. spike wave), diagnoza najczęściej stawiana jest na podstawie obrazu klinicznego popartego wynikami badania EEG;
- Ogniskowe (ang. Focal) – w których czynność napadowa pojawia się jedynie w pewnej części mózgowia, następnie zanika lub wtórnie rozszerza się na całe mózgowie, powodując kliniczny napad padaczkowy wtórnie uogólniony. Mogą występować napady jednoogniskowe i wieloogniskowe dotyczące jednej półkuli mózgu. W badaniu EEG widoczne są zwykle ogniskowe wyładowania padaczkowe, diagnoza stawiana jest na podstawie obrazu klinicznego popartego wynikami EEG,
- Mieszane (ang. Combined Generalized & Focal) – występowanie zarówno napadów ogniskowych, jak i uogólnionych. W zapisie EEG mogą występować zarówno uogólnione fale iglicowe, jak i ogniskowe wyładowania padaczkowe, jednak aktywność padaczkowa nie jest konieczna do postawienia diagnozy; przykładami mieszanych napadów padaczkowych jest zespół Draveta i zespół Lennox-Gastauta;
- Nieznane (ang. Unknown) – występowanie napadów padaczkowych bez możliwości określenia ich typów, co może wynikać z braku dostępu do EEG lub wyniki EEG są w normie.



Rysunek 1. Klasyfikacja padaczki [ILAE 2017]

Trzeci poziom klasyfikacji – zespół padaczkowy (ang. Epilepsy Syndromes) – oznacza zbiór cech, obejmujących określone typy napadów padaczkowych, zmiany w zapisie EEG i zmiany neuroobrazowe, które występują zazwyczaj wspólnie. Zespół padaczkowy wykazuje często swoiste cechy, np. charakterystyczny wiek zachorowania i ustąpienia zaburzeń, podobne czynniki wyzwalające, rokowanie lub współistniejące zaburzenia. Przykładem zespołu padaczkowego jest dziecięca padaczka nieświadomości (padaczka uogólniona), ustępująca samoistnie padaczka z iglicami w okolicy centralno-skroniowej (padaczka ogniskowa) lub zespoły Draveta i Lennox-Gastauta.

Źródło: Szczeklik 2021; ILAE 2017; Fisher 2014

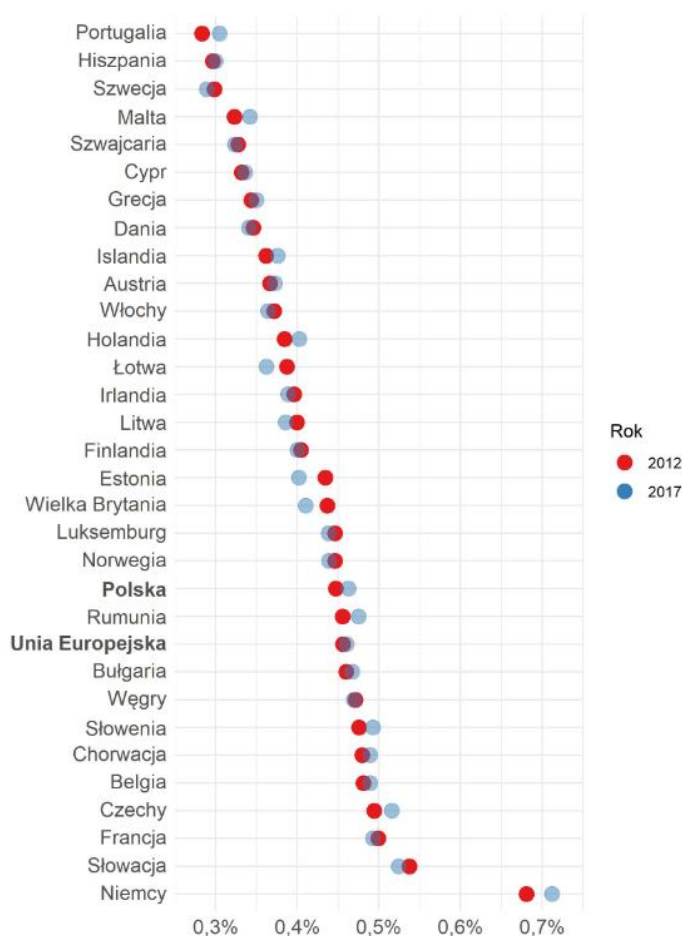
Epidemiologia

Populacja dorosłych

Dane światowe

Padaczka dotyczy około 50 milionów pacjentów na całym świecie. Stanowi ona niejednorodną grupę zaburzeń, dlatego brak jest dokładnych danych epidemiologicznych. Niedostateczna liczba badań epidemiologicznych wynika głównie również z faktu prowadzenia badań wśród małych grup populacyjnych. Szacuje się, że każdego roku diagnozowanych jest 5 mln przypadków – około 2,8 razy częściej w krajach o niskim i średnim dochodzie niż w krajach z wysokim dochodem. Największa liczba zachorowań odnotowywana jest wśród dzieci oraz osób w podeszłym wieku. Rozpowszechnienie padaczki opisuje się na poziomie 1000/100 000 osób. Przyjmuje się, że padaczka występuje u około 1% populacji. Na podstawie przeglądu systematycznego i metaanalizy międzynarodowych badań, współczynnik chorobowości szacowany jest na 6,38 na 1000 osób [95%CI: 5,57; 7,30], zaś współczynnik zapadalności na 61,44 na 100 000 osób [95%CI: 50,75; 74,38]. Padaczka rozpoznawana jest częściej u mężczyzn niż u kobiet.

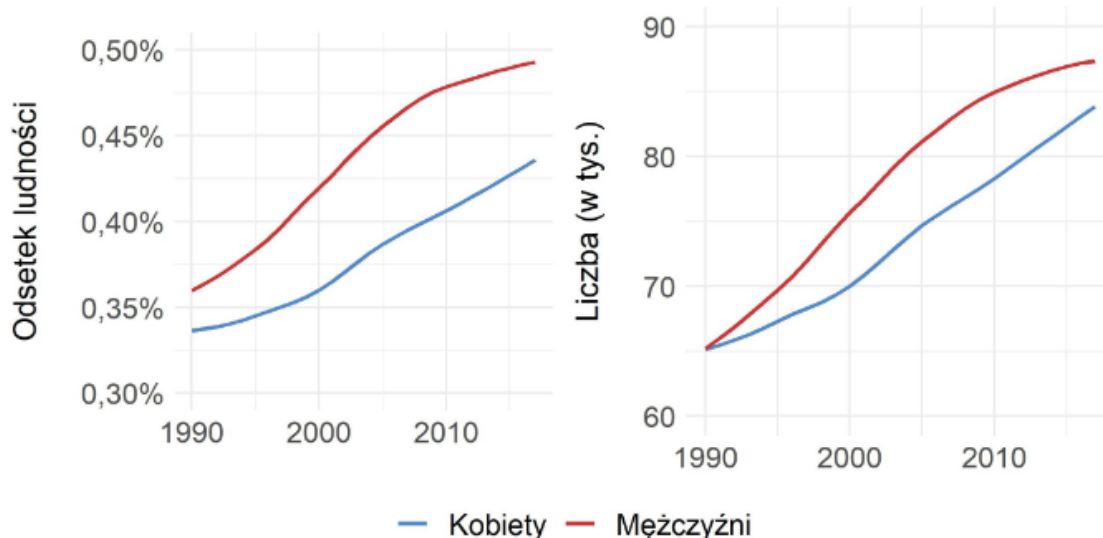
Według danych IHME (ang. Institute for Health Metrics and Evaluation) zawartych w raporcie NFZ 2020 największy odsetek chorych na padaczkę notuje się w Niemczech, Słowacji i Czechach, gdzie w 2017 roku chorowało >0,5% populacji.



Rysunek 2. Odsetek osób chorych na padaczkę w wybranych krajach europejskich w latach 2012 i 2017 [opracowanie własne NFZ 2020 na podstawie danych Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME)]

Dane krajowe

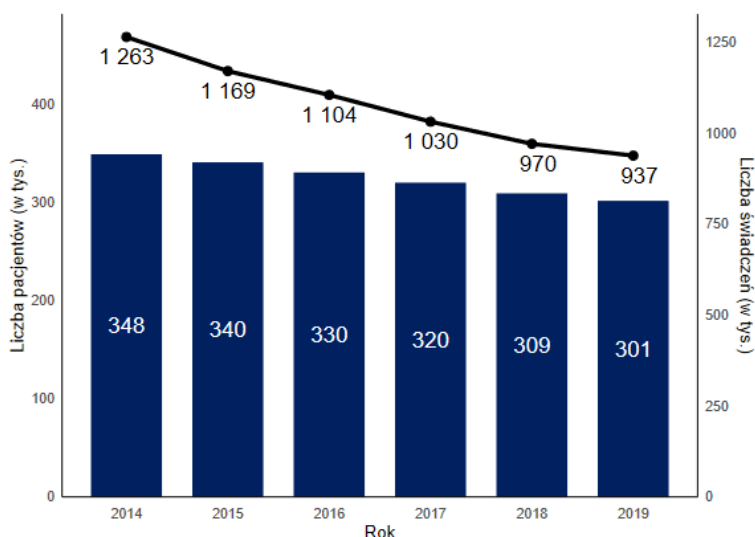
W Polsce szacuje się, że blisko 300-400 tys. osób choruje na padaczkę. Według danych IHME (ang. Institute for Health Metrics and Evaluation) zawartymi w raporcie NFZ 2020, w 2017 roku w Polsce na padaczkę chorowało 0,46% populacji, wartość ta była zbliżona do średniej państw Unii Europejskiej (rysunek 2). Ponadto zgodnie z szacunkami IHME, zawartymi w raporcie NFZ 2020, w latach 1990–2017 obserwowano stały wzrostowy trend liczby osób chorych na padaczkę, gdzie w 2017 r. schorzenie to dotyczyło łącznie 171,2 tys. osób.



G40 – Padaczka; G41 – Stan padaczkowy; Z82.0 – Obciążenie rodzinne padaczką i innymi chorobami układu nerwowego

Rysunek 3. Liczba osób chorych na padaczkę (G40, G41, Z82.0 wg ICD-10) w Polsce (1990-2017) jako odsetek ludności (lewy wykres) i w wartościach bezwzględnych (prawy wykres) wg płci [opracowanie własne NFZ 2020 na podstawie danych Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME)]

Z kolei dane NFZ, obejmujące informacje o udzielonych świadczeniach zdrowotnych i liczbie zrealizowanych recept na leki przeciwpadaczkowe (LPP), wskazują na znacznie większą liczbę pacjentów z rozpoznaną padaczką w Polsce. Zgodnie z informacjami podanymi w raporcie NFZ z 2020 roku, w Polsce w 2019 roku udzielono świadczenia 301 tys. pacjentom z rozpoznaniem padaczki lub stanu padaczkowego. 161,5 tys. osób skorzystało pomocy lekarzy specjalistów. 83 osoby miały zabieg wszczepienia stymulatora struktur głębokich mózgu. Według tych danych od 2014 roku obserwuje się spadkowy trend w liczbie pacjentów z rozpoznaną padaczką (rysunek 4). Trend ten potwierdzają również aktualniejsze dane, opublikowane w marcu bieżącego roku w raporcie eZDROWIE 2022, według którego liczba pacjentów którym udzielono świadczenie zdrowotne z rozpoznaniem głównym padaczki (G40 ICD-10) wynosiła w 2020 roku 268,9 tys. (w tym 225,6 tys. dorosłych), zaś od stycznia do listopada 2021 – 253,5 tys. (211,1 tys. dorosłych). Co najmniej jedną receptę na refundowany LPP w 2019 r. wykupiło 665,6 tys. osób, należy jednak pamiętać, że część analizowanych substancji może być stosowana w innych wskazaniach. Z danych przedstawionych w raporcie eZDROWIE 2022, spośród pacjentów wykupujących w 2019 r. LPP, 51% (338,1 tys. pacjentów) miało choć raz rozpoznanie padaczki lub stanu padaczkowego.



Rysunek 4. Liczba świadczeń (linia) oraz liczba pacjentów (słupki), którym udzielono świadczenia z rozpoznaniem głównym padaczki lub stanu padaczkowego (w tys.) (2014-2019) [NFZ 2020]

Źródło: eZDROWIE 2022; Fiest 2017; Sánchez 2016; NFZ 2020

Populacja pediatryczna

Aktualnie padaczka występuje u ok. 0,5% populacji dzieci i młodzieży, a u ok. 3% dzieci chorych na padaczkę obserwuje się stany padaczkowe, czasem jako pierwszą manifestację choroby. U około 30% przypadków pierwszy napad występuje do 4 roku życia, w ok. 50% – do 11 roku życia, w 70% – do 14 r. ż. i w ok. 80% – do 20 r. ż. Około 5% dzieci prawdopodobnie doświadczy w przeciągu swojego życia jednego napadu drgawek uogólnionych. 16-38% populacji pacjentów pediatrycznych doświadczających stanów padaczkowych, ma zdiagnozowaną padaczkę.

Zapadalność na stan padaczkowy waha się od 9,9 do 41 przypadków na 100 000 osób rocznie.

Drgawki noworodkowe dotyczą szacunkowo 1-5 przypadków, przypadających na 1000 żywych urodzeń. Zdecydowanie częściej, bo 50-130/1 000 żywych urodzeń występują u wcześniaków. 85% z nich przyjmuje postać ostrych drgawek objawowych i wykazuje tendencję w kierunku samoograniczenia.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w analizie ekonomicznej Lee 2014, dane pochodzące z regionów europejskich (Szkocja, Walia, Niemcy, Hiszpania, Francja, Włochy i Szwajcaria) dotyczące dzieci (w wieku od 6 miesiąca do 18 roku życia), wskazują, iż napady drgawkowe występują ze częstością 0,32-1,26/miesiąc.

Źródło: AWA Buccolam¹

Rokowanie

Populacja dorosłych

W przypadku padaczki rokowanie w głównej mierze zależy od prawdopodobieństwa utrzymania braku napadów padaczkowych u pacjenta leczonego lekami przeciwpadaczkowymi. Niewiele wiadomo na temat naturalnego przebiegu nieleczonej choroby. Zwykle padaczka jest chorobą przebiegającą łagodnie, u większości chorych rokowanie jest dobre, a leczenie pozwala na pełną kontrolę napadów. U około 50% chorych ze świeżo rozpoznaną padaczką napady ustępują całkowicie po zastosowaniu pierwszego leku przeciwpadaczkowego, niemniej u około 30% stwierdza się padaczkę lekooporną. Wczesna odpowiedź na leczenie jest ważnym pozytywnym czynnikiem prognostycznym długoterminowego rokowania. Do czynników negatywnych należą częste napady w momencie rozpoznania, niepełnosprawność intelektualna i etiologia objawowa padaczki.

Pomimo ogólnie dobrego rokowania związanego z napadami padaczki, z chorobą związane jest około 2–4 krotnie zwiększone ryzyko przedwczesnego zgonu w porównaniu z populacją ogólną. Roczna śmiertelność wśród osób z padaczką waha się od 1 do 8 na 100 tys. osób. Zwiększona śmiertelność często wynika z podłoża epileptogennego prowadzącego do napadów padaczkowych. Jednak częstą bezpośrednią przyczyną przedwczesnego zgonu jest napad padaczkowy, w szczególności stan padaczkowy (10%) oraz wypadki

¹ AWA Buccolam, nr BIP AOTMiT: 4/2022; <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2022/983-materialy-2022/7636-4-2022-zlc> [dostęp: 27.08.2022 r.]

i obrażenia ciała związane z napadem (5%). Ponadto wśród chorych z padaczką częściej w porównaniu z populacją ogólną dochodzi do samobójstw. Ryzyko zgonu jest większe u pacjentów, u których nie udało się całkowicie opanować napadów.

Inną możliwą przyczyną zgonu u pacjentów z padaczką jest tzw. zespół nagłej nieoczekiwanej śmierci pacjentów z padaczką (SUDEP, ang. Sudden Unexpected Death in Epileptic Patients). Jest to nagła, niespodziewana, niezwiązana z urazem śmierć osoby chorej na padaczkę. Zespół ten występuje zwykle u osób w wieku pomiędzy 20. a 45. rokiem życia. Ogólne ryzyko SUDEP u pacjentów z padaczką wynosi 2%, niemniej wzrasta istotnie w przypadku chorych z padaczką lekooporną do nawet 10–17%, będąc główną bezpośrednią przyczyną zgonu w tej grupie chorych.

Źródło: Szczeklik 2021; Beghi 2015; Halczuk 2013; Lhatoo 2005;

Populacja pediatryczna

Ocenia się ogólnie, że padaczka ujawnia się u 16-56% dzieci z drgawkami noworodkowymi w wywiadzie. Istotnym czynnikiem ryzyka wystąpienia padaczki jest lekooporność DN. Ryzyko rozwoju padaczki u dzieci, u których napady ustąpiły w ciągu 48 godzin i nie wymagały zastosowania więcej niż dwóch leków przeciwpadaczkowych jest w zasadzie populacyjne. Zaburzenia stanu neurologicznego stwierdza się średnio u około połowy dzieci z DN. Ryzyko zgonów oceniane jest na 7% do 30%, w szczególności w grupie dzieci urodzonych przedwcześnie.

Z kolei w przypadku padaczki u 70% dzieci rokowanie jest dobre, u 25% występują trudności w jej leczeniu, a u 5% padaczka ma charakter lekooporny. Badania dotyczące śmiertelności ostrych napadów objawowych są rzadkie.

Jeśli po wprowadzeniu leczenia udaje się opanować występowanie napadów padaczkowych, zapis EEG normalizuje się, a dziecko rozwija się dobrze, można po 2–3 latach leczenia zastanowić się nad odstawieniem leków przeciwpadaczkowych. Wiadomo jednak, że u części pacjentów istnieje ryzyko nawrotu napadów. Dlatego decyzję o odstawieniu leków podejmuje się zawsze indywidualnie, nie wcześniej jednak niż po 2–3 letnim okresie wolnym od napadów. Według zaleceń Międzynarodowej Ligi Padaczkowej, o ustąpieniu padaczki mówimy w przypadku osób, u których występował zależny od wieku zespół padaczkowy, a które z upływem lat znalazły się poza grupą wiekową zagrożoną napadami, a także u osób chorych na padaczkę, które przez co najmniej 5 lat nie przyjmowały leków przeciwpadaczkowych i u których przez co najmniej 10 lat nie występowały napady padaczkowe.

Źródło: AWA Buccolam²

❖ **Ciężka miokloniczna padaczka niemowląt (zespół Dravet)**

Definicja

Zespół Dravet to ciężka padaczka miokloniczna niemowląt (SMEI, ang. severe myoclonic epilepsy of infancy). Charakteryzuje się różnymi napadami (gorączkowymi i bezgorączkowymi, uogólnionymi i jednostronnymi, klonicznymi lub toniczno-klonicznymi), które występują w pierwszym roku życia. Początek występuje zwykle między 4 a 8 miesiącem życia i często jest wywołany przez gorączkę. Oprócz napadów drgawkowych w wieku od 1 do 4 lat pojawiają się inne rodzaje napadów, w tym napady miokloniczne, napady ogniskowe i napady nieświadomości.

Stan padaczkowy (SE) może wystąpić w początkowej fazie choroby lub w późniejszym przebiegu klinicznym. W późnym dzieciństwie profil napadów często się stabilizuje. Znaczące opóźnienie rozwoju staje się widoczne od drugiego roku i powszechnie towarzyszą mu zaburzenia neuropsychologiczne, takie jak zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi.

Niepelnosprawność intelektualna dotyka prawie wszystkich pacjentów i w 50% przypadków ma postać ciężką. Osoby dorosłe są często niesamodzielne. Śmierć w okresie dzieciństwa jest częsta (może być spowodowana stanem padaczkowym, utonięciem, wypadkiem).

Źródło: Wykaz TLI 2022 Fintepla³

² AWA Buccolam, nr BIP AOTMiT: 4/2022; <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2022/983-materialy-2022/7636-4-2022-zlc> [dostęp: 27.05.2022 r.]

³ Wykaz technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności z dnia 25 lutego 2022 r., Fintepla (fenfluramine, fenfluraminy chlorowoderek) https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2022/Fintepla_9_2022_BIP.pdf [dostęp: 31.08.2022 r.]

Epidemiologia

Chorobowość wynosi ok. 3/100000, a zapadalność w przybliżeniu 1/20000 urodzeń. Uważa się, że zespół Dravet odpowiada za około 7% wszystkich ciężkich padaczek rozpoczynających się przed ukończeniem 3 roku życia.

Dane dla USA wskazują, iż od 1 na 15 700 do 1 na 40 000 niemowląt urodzonych w USA ma zespół Dravet. Około 3% do 8% dzieci, które mają pierwszy napad przed 12. miesiącem życia, prawdopodobnie ma zespół Dravet.

Źródło: EPAR⁴ Fintepla; <https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/22517-dravet-syndrome> (dostęp: 31.08.2022 r.)

Rokowanie

Szacuje się, że 10-20% pacjentów z zespołem Dravet umiera przed osiągnięciem dorosłości. Większość tych zgonów jest spowodowana SUDEP (nagły nieoczekiwany zgon u pacjentów z padaczką, ang. sudden unexpected death in epileptic patients) i stanem padaczkowym (SE, ang. status epilepticus,). SE to pojedynczy napad trwający dłużej niż pięć minut lub kilka napadów bardzo blisko siebie, bez powrotu do zdrowia pomiędzy epizodami. Pacjenci z zespołem Dravet są również narażeni na ryzyko śmierci spowodowanej wypadkiem związanym z napadami, takim jak utonięcie lub infekcje. Zarządzanie napadami i interwencje medyczne w nagłych wypadkach mogą zmniejszyć ryzyko śmierci związanej z zespołem Dravet. Napady padaczkowe stają się również rzadsze i cięższe, gdy pacjent z zespołem Draveta osiągnie dorosłość; wiele dzieci, u których zdiagnozowano tę chorobę, ma normalną długość życia.

Źródło: <https://dravetsyndromenews.com/dravet-syndrome-prognosis/> (dostęp: 31.08.2022 r.)

3.2. Liczebność populacji

3.2.1. Opinie ekspertów klinicznych

Analitycy Agencji zwrócili się do czterech ekspertek w klinicznych z prośbą o opinie w przedmiotowej sprawie. Do dnia zakończenia prac nad niniejszym raportem otrzymano opinię od trzech ekspertek. W tabeli poniżej przedstawiono oszacowania wielkości populacji we wnioskowanym wskazaniu według ankietowanych przez Agencję ekspertek klinicznych.

Tabela 1. Liczebność populacji według ankietowanych ekspertów klinicznych

Populacja		Ekspertki kliniczne		
		Dr hab. Barbara Błaszczyk, prof. UJK, Specjalista Neurolog	Prof. dr hab. n. med. Maria Mazurkiewicz-Będzińska, Przewodnicząca Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Neurologów Dziecięcych	Prof. dr hab. n. med. Halina Sienkiewicz-Jarosz, Dyrektor Instytutu Psychiatrii i Neurologii, Przewodnicząca Krajowej Rady ds. Neurologii
Pacjenci z padaczką	Obecna liczba chorych w Polsce	„300-400 tys. chorych na padaczkę w Polsce, z tego 30%, czyli ponad 100 tys. ma padaczkę lekooporną”	„400 tys.”	„300 tys.”
	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	„20-28 tys/rok, z tego 30% lekoopornych, czyli ok. 8400 rocznie”	„50-100/100 000”	„50-100/100 000”
	Odsetek pacjentów, u których wnioskowana technologia mogłaby być zastosowana	„Ok. 1600/rok”	-	
	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi	„NFZ 2019 Rejdak i wsp. Rekomendacje PTN	„Szacunki własne”	„Zdrowe dane. Świadczenia z

⁴ Fintepla: EPAR – Public assessment report, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/fintepla-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 31.08.2022 r.]

		leczenia padaczki Polski Przełgl Neurol 2020;16(3):129-144”		rozpoznanie padaczki. Dostęp: https://ezdrowie.gov.pl/porta/home/zdrowedane/zestawienia/swiadczenia-zrozpoznanie-padaczki (28.09.2022). https://podyplomie.pl/wiedza/pediatrica/678,epidemiologia-padaczki NFZ o zdrowiu. Padaczka. Warszawa, marzec 2020 Centrala Narodowego Funduszu Zdrowia, Departament Analiz i Innowacji. ISBN: 978-83-956980-0-2”
Pacjenci z padaczką lekooporną	Obecna liczba chorych w Polsce	„Ok. 80% padaczki lekoopornej stanowi padaczka z napadami ogniskowymi”	„20-30%”	„20-30%”
	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce		„20-30% chorych z padaczką”	„20-30% chorych z padaczką”
	Odsetek pacjentów, u których wnioskowana technologia mogłaby być zastosowana	-	-	-
	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi	-	„Rejda, K.; Rola, R.; Mazurkiewicz-Beldzińska, M.; Halczuk, I.; Błaszczyk, B.; Rysz, A.; Sienkiewicz-Jarosz, H.; Ryglewicz, D. Diagnostyka i leczenie padaczki — wytyczne Sekcji Padaczki Polskiego Towarzystwa Neurologicznego. Pol. Przełgl. Neurol. 2020, 16 (3), 129–144. https://doi.org/10.5603/ppn.2020.0022 ”	„Rejda, K.; Rola, R.; Mazurkiewicz-Beldzińska, M.; Halczuk, I.; Błaszczyk, B.; Rysz, A.; Sienkiewicz-Jarosz, H.; Ryglewicz, D. Diagnostyka i leczenie padaczki — wytyczne Sekcji Padaczki Polskiego Towarzystwa Neurologicznego. Pol. Przełgl. Neurol. 2020, 16 (3), 129–144. https://doi.org/10.5603/ppn.2020.0022 ”
Pacjenci z zespołem Dravet powyżej 2. roku życia	Obecna liczba chorych w Polsce	„1,4% dzieci z padaczką, chorobowość 3/100 000, zapadalność 1 na 20 tys urodzeń”	„1 200:”	„1 145”
	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	-	„Zapadalność 1/20 000 i liczba narodzin na poziomie 360 000”	„Według EPAR chorobowość 3/100000, a zapadalność na 1/20000, liczba urodzeń w 2020 – 355 309, czyli rocznie około 18 przypadków”
	Odsetek pacjentów, u których wnioskowana technologia mogłaby być zastosowana	„Ok. 1140”	„Ok. 80%”	„Ok. 80%”
	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi	„Gataullina & Dulac, From genotype to phenotype in Dravet disease. Seizure 2017;44:58-64 Raport EPAR”	„Szacunki własne https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ - dostęp w dn. 28.09.2022”	„ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2022/Fintepla_9_2022_BIP.pdf - dostęp w dn 28.09.2022 https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/struktura-ludnosc/16,1.html – dostęp w dn 28.09.2022”

3.2.2. Dane otrzymane z MZ

W otrzymanym piśmie, znak PLD.45340.1895.2022.3.AB, zawarto informację, iż dla produktu leczniczego Fintepla (fenfluramina) nie wydano dotychczas zgody na refundację.

4. Interwencja oceniana

4.1. Technologia oceniana – opis

Status rejestracyjny i refundacyjny

Produkt Fintepla jest zarejestrowany przez EMA i dopuszczony do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. W tabeli poniżej przedstawiono informacje o wnioskowanym produkcie leczniczym z Charakterystyki Produktu Leczniczego

Tabela 2. Informacje o ocenianej technologii [ChPL Fintepla]

Podmiot odpowiedzialny	Zogenix ROI Limited															
Postać farmaceutyczna i droga podania	<ul style="list-style-type: none"> Butelka zawierająca 60 ml roztworu, adapter do butelki, dwie strzykawki doustne o pojemności 3 ml i dwie strzykawki doustne o pojemności 6 ml; Butelka zawierająca 120 ml roztworu, adapter do butelki, dwie strzykawki doustne o pojemności 3 ml i dwie strzykawki doustne o pojemności 6 ml; Butelka zawierająca 250 ml roztworu, adapter do butelki, dwie strzykawki doustne o pojemności 3 ml i dwie strzykawki doustne o pojemności 6 ml; Butelka zawierająca 360 ml roztworu, adapter do butelki, dwie strzykawki doustne o pojemności 3 ml i dwie strzykawki doustne o pojemności 6 ml; 															
Wskazania do stosowania	<p>Produkt leczniczy Fintepla (fenfluramina) jest wskazany w:</p> <ul style="list-style-type: none"> leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Dravet; jako dodatek do leczenia innymi lekami przeciwpadaczkowymi u pacjentów w wieku od 2 lat; 															
Dawkowanie	<p>Tabela 3. Dawkowanie</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Bez przyjmowania styrypentolu</th> <th>Przyjmowanie styrypentolu</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Dawka początkowa – pierwszy tydzień</td> <td colspan="2">0,1 mg/kg mc. przyjmowane dwa razy na dobę (0,2 mg/kg mc. na dobę)</td> </tr> <tr> <td>Dzień 7. – drugi tydzień*</td> <td>0,2 mg/kg mc. dwa razy na dobę (0,4 mg/kg mc. na dobę)</td> <td>Dawka podtrzymująca 0,2 mg/kg mc. dwa razy na dobę (0,4 mg/kg mc. na dobę)</td> </tr> <tr> <td>Dzień 14. – dalsze zwiększanie dawki zgodnie z zapotrzebowaniem*</td> <td>0,35 mg/kg mc. dwa razy na dobę (0,7 mg/kg mc. na dobę)</td> <td>Nie dotyczy</td> </tr> <tr> <td>Maksymalna zalecana dawka</td> <td>26 mg (13 mg dwa razy na dobę, tj. 6,0 ml dwa razy na dobę)</td> <td>17 mg (8,6 mg dwa razy na dobę, tj. 4,0 ml dwa razy na dobę)</td> </tr> </tbody> </table> <p>* U pacjentów tolerujących fenfluraminę i wymagających dalszego ograniczenia napadów. U pacjentów wymagających szybszego dostosowywania dawki można ją zwiększać co 4 dni</p>		Bez przyjmowania styrypentolu	Przyjmowanie styrypentolu	Dawka początkowa – pierwszy tydzień	0,1 mg/kg mc. przyjmowane dwa razy na dobę (0,2 mg/kg mc. na dobę)		Dzień 7. – drugi tydzień*	0,2 mg/kg mc. dwa razy na dobę (0,4 mg/kg mc. na dobę)	Dawka podtrzymująca 0,2 mg/kg mc. dwa razy na dobę (0,4 mg/kg mc. na dobę)	Dzień 14. – dalsze zwiększanie dawki zgodnie z zapotrzebowaniem*	0,35 mg/kg mc. dwa razy na dobę (0,7 mg/kg mc. na dobę)	Nie dotyczy	Maksymalna zalecana dawka	26 mg (13 mg dwa razy na dobę, tj. 6,0 ml dwa razy na dobę)	17 mg (8,6 mg dwa razy na dobę, tj. 4,0 ml dwa razy na dobę)
	Bez przyjmowania styrypentolu	Przyjmowanie styrypentolu														
Dawka początkowa – pierwszy tydzień	0,1 mg/kg mc. przyjmowane dwa razy na dobę (0,2 mg/kg mc. na dobę)															
Dzień 7. – drugi tydzień*	0,2 mg/kg mc. dwa razy na dobę (0,4 mg/kg mc. na dobę)	Dawka podtrzymująca 0,2 mg/kg mc. dwa razy na dobę (0,4 mg/kg mc. na dobę)														
Dzień 14. – dalsze zwiększanie dawki zgodnie z zapotrzebowaniem*	0,35 mg/kg mc. dwa razy na dobę (0,7 mg/kg mc. na dobę)	Nie dotyczy														
Maksymalna zalecana dawka	26 mg (13 mg dwa razy na dobę, tj. 6,0 ml dwa razy na dobę)	17 mg (8,6 mg dwa razy na dobę, tj. 4,0 ml dwa razy na dobę)														
Mechanizm działania	Fenfluramina jest lekiem powodującym uwolnienie serotoniny, w wyniku czego pobudza wiele podtypów receptora 5-HT poprzez uwalnianie serotoniny. Fenfluramina może zmniejszać napady padaczkowe, działając jako agonista określonych receptorów serotoninowych w mózgu, w tym receptorów 5-HT1D, 5-HT2A i 5-HT2C, a także oddziałując na receptor sigma-1. Dokładny mechanizm działania fenfluraminy w przypadku zespołu Dravet jest nieznan															

Źródło: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/fintepla-epar-product-information_pl.pdf (dostęp 29.08.2022)

4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

Produkt Fintepla był dotychczas przedmiotem oceny Agencji w ramach raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego za rok 2022 (nr 9/2022) we wskazaniu: leczenie napadów padaczkowych związanych z zespołem Dravet jako dodatek do leczenia z innymi lekami przeciwpadaczkowymi u pacjentów w wieku od 2 lat.

Rada Przejrzystości wydała pozytywną opinię⁵ ws. uwzględnienia w wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności produktu leczniczego Fintepla w ramach drugiej kolejności (kategoria A/B), spośród wszystkich produktów leczniczych przedstawionych przez Agencję do oceny Rady. Technologie rekomendowane podzielono na 3 kategorie – A (rekomendowane w pierwszej kolejności), A/B (rekomendowane w drugiej kolejności) i B (rekomendowane w trzeciej kolejności). Technologie, które uzyskały najniższą ocenę w opinii Rady uznano za nierekomendowane. Dokonując wyboru technologii spośród zakwalifikowanych przez AOTMiT do oceny w ramach opracowania wykazu technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności, w zakresie chorób onkologicznych i chorób rzadkich, Rada Przejrzystości kierowała się następującymi kryteriami:

- istotność schorzenia (lub wskazania szczegółowego), na które składają się: ciężkość skutków i występowanie w Polsce;
- zaspokojenie potrzeby zdrowotnej - dostępność w Polsce i skuteczność dostępnych technologii lekowych w tym schorzeniu;
- siła wnioskowanej interwencji, uwzględniając jej skuteczność i bezpieczeństwo (działania niepożądane) w rozpatrywanym wskazaniu;
- istotność najważniejszego punktu końcowego;
- jakość dostępnych dowodów naukowych.

⁵ Wykaz technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności z dnia 25 lutego 2022 r., Fintepla (fenfluramine, fenfluraminy chlorowodorek) https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2022/Fintepla_9_2022_BIP.pdf [dostęp: 7.11.2022 r.]

5. Opinie ekspertów klinicznych

Opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych. W procesie przygotowywania raportu wykorzystano opinię trzech ekspertek klinicznych.

Tabela 4. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu (padaczka) według opinii ekspertek klinicznych

Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących		Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza	Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne
	aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii			
Dr hab. Barbara Błaszczyk, prof. UJK, Specjalista Neurolog					
„Liczne leki przeciwpadaczkowe wymienione w poniższych publikacjach”	-	-	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	„Rejdak i wsp. Rekomendacje PTN leczenia padaczki. Polski Przegl Neurolog 2020;16(3):129-144” “Kanner AM, Bicchi MM. Antiseizure medication for adults with epilepsy. Review. JAMA 2022,5 (327): 1269-1282” “Abou-Khalil BW. Update on antiseizure medication 2022. American Academy of Neurology. 2022 April: 500-535” „Rejdak K.i wsp. Rekomendacje PTN leczenia padaczki. 2022 w druku” „Rejdak K. i wsp. Padaczka - Kompendium diagnostyki i leczenia. 2022 w druku”
„Zgodnie z EPAR, w przedmiotowym wskazaniu, farmakologicznymi opcjami terapeutycznymi są: styrypentol (Diacomit) w skojarzeniu z walproinianem sodu lub klobazamem oraz kanabidiol (Epidyolex) w skojarzeniu z klobazamem.”					
Prof. dr hab. n. med. Maria Mazurkiewicz-Beldzińska, Przewodnicząca Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Neurologów Dziecięcych					
„Nie dotyczy”	-	-	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	-
Prof. dr hab. n. med. Halina Sienkiewicz-Jarosz, Dyrektor Instytutu Psychiatrii i Neurologii, Przewodnicząca Krajowej Rady ds. Neurologii					
-	-	-	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	-

Tabela 5. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu (padaczka lekooporna) według opinii ekspertek klinicznych

Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących		Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza	Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne
	aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii			
Dr hab. Barbara Błaszczyk, prof. UJK, Specjalista Neurolog					
„lewetyracetam”	-	-	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	„Krakow et al. Neurology 2001;56(12):1772-4”
„brywaracetam”	-	-	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	“1/ Ben-Menachem et al. Epilepsy Res 2021;170:106526 2/ Toledo et al. Epilepsia 2016;57(7):1139-51 3/ Bresnahan et al. Cochrane Database of Systematic Reviews 2022(3)”
„lakoamid”	-	-	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	“1/Rosenfeld et al. Epilepsy Behav. 2014;41:164-70. 2/Rosenow et al. Acta Neurol Scand 2016;133(2):136-44”
„perampanel”	-	-	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	„1/ Krauss et al. Epilepsia 2018;59(4):866-76 2/ Rektor et al. Epilepsia 2020;61(7):1491-502”
„esl karbazepina”	-	-	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	„Sperling et al. Epilepsia 2015;56:244-53”
Prof. dr hab. n. med. Maria Mazurkiewicz-Beldzińska, Przewodnicząca Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Neurologów Dziecięcych					
„Nie dotyczy”	-	-	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	-
Prof. dr hab. n. med. Halina Sienkiewicz-Jarosz, Dyrektor Instytutu Psychiatrii i Neurologii, Przewodnicząca Krajowej Rady ds. Neurologii					
-	-	-	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	-

Tabela 6. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu (zespół Dravet powyżej 2. roku życia) według opinii ekspertek klinicznych

Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących		Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza	Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne
	aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii			
Dr hab. Barbara Błaszczyk, prof. UJK, Specjalista Neurolog					
„Zgodnie z wytycznymi jako leczenie pierwszego rzutu najczęściej	-	-	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	„HAS 2021, NICE 2021, NACP 2017, ILAE 2015”

Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących		Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza	Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne
	aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii			
stosuje się walproinian sodu lub kwas walproinowy <<prawdopodobnie skuteczny>>					
„Leczeniem drugiego rzutu jest styrypentol określony jako <<skuteczny>>”	-	-	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	„HAS 2021, NICE 2021, NACP 2017, ILAE 2015”
Klobazam, jako leczenie pierwszej linii	-	-	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	„HAS 2021, NICE 2021, NACP 2017
Topiramate, jako leczenie pierwszego rzutu u dziewcząt i kobiet w wieku rozrodczym, można także rozważyć u mężczyzn; <<prawdopodobnie skuteczny>>, także jako leczenie skojarzone”	-	-	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	HAS 2021, NICE 2021 NACP 2017, ILAE 2015,„
„etosuksymid”	-	-	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	„HAS 2021, NACP 2017”
„zonisamid”			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	-
Prof. dr hab. n. med. Maria Mazurkiewicz-Beldzińska, Przewodnicząca Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Neurologów Dziecięcych					
„Stiripentol”	„80%”	„50%”	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	-
„Cannabidiol”	„20%”	„10%”	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	-
Prof. dr hab. n. med. Halina Sienkiewicz-Jarosz, Dyrektor Instytutu Psychiatrii i Neurologii, Przewodnicząca Krajowej Rady ds. Neurologii					
„Stiripentol”	„80%”	-	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	„Lek I wyboru – kwas walproinowy (VPA), następnie VPA ze stiripentolem, topiramate, dieta ketogeniczna. Cardenal-Muñoz E, Auvin S, Villanueva V, Cross JH, Zuberi SM, Lagae L, Aibar JÁ. Guidance on Dravet syndrome from infant to adult care: Road map for treatment planning in Europe. Epilepsia Open. 2022;7(1):11-26. doi: 10.1002/epi4.12569. Wirrell EC, Hood V, Knupp KG, Meskis MA, Nabbout R, Scheffer IE, Wilmshurst J”
„Cannabidiol”	„20%”	-	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

W formularzu opinii Agencja zadała dodatkowe pytania precyzujące, które zestawiono, wraz z odpowiedziami ankietowanych ekspertek klinicznych, w poniższej tabeli.

Tabela 7. Opinia ekspertek odnosząca się problemów i rozwiązań związanych z opcjami leczenia w ocenianym wskazaniu

Zadane pytania	Dr hab. Barbara Błaszczyk, prof. UJK, Specjalista Neurolog	Prof. dr hab. n. med. Maria Mazurkiewicz-Beldzińska, Przewodnicząca Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Neurologów Dziecięcych	Prof. dr hab. n. med. Halina Sienkiewicz-Jarosz, Dyrektor Instytutu Psychiatrii i Neurologii, Przewodnicząca Krajowej Rady ds. Neurologii
Proszę wskazać jakie będzie miejsce ocenianego leku w ścieżce terapeutycznej?	„Powyższe terapie nie są najtańsze, jak również nie są najskuteczniejsze. Wciąż poszukujemy nowych skuteczniejszych leków przeciwpadaczkowych w leczeniu padaczki lekoopornej, a szczególnie ciężkiej padaczki mioklonicznej zespołu Dravet. Według informacji zawartych w EPAR istnieje potrzeba poszukiwania nowych terapii o innym sposobie działania w celu uzyskania wystarczającej kontroli napadów padaczkowych związanych z zespołem Dravet”	„I linia leczenia: kwas walproinowy II linia leczenia: fenfluramina, stiripentol, clobazam (leki stosowane w terapii dodanej)”	„I linia leczenia: Kwas walproinowy II linia leczenia: Fenfluramina, Stiripentol, Clobazam (leki stosowane w terapii dodanej) Wirrell EC, Hood V, Knupp KG, Meskis MA, Nabbout R, Scheffer IE, et al. International consensus on diagnosis and management of Dravet syndrome. <i>Epilepsia</i> . 2022;63:1761–1777. https://doi.org/10.1111/epi.17274 ”
Proszę oszacować częstość napadów padaczkowych w miesiącu w analizowanej populacji	„Kilka do kilkunastu tygodniowo”	„Randomizowane badania rejestracyjne: Mediana: 24,1 (3,3-623,5) Średnia (SD): 40,3 (64,0) Dane praktyki klinicznej: Mediana: 6 (4,0-14,0) Średnia: 15,4 (1-100+/-20,7) Doświadczenie własne: kilka – kilkanaście napadów dziennie”	„RCT Mediana: 24,1 (3,3-623,5) Średnia (SD): 40,3 (64,0) <i>Lancet</i> 2019; 394: 2243–54 https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32500-0 RWE Mediana: 6 (4,0-14,0) Średnia: 15,4 (1-100+/-20,7) Specchio N, Pietrafusa N, Doccini V, et al. Efficacy and safety of Fenfluramine hydrochloride for the treatment of seizures in Dravet syndrome: A real-world study. <i>Epilepsia</i> . 2020;61:2405–2414. https://doi.org/10.1111/epi.16690 ”
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia w ocenianym wskazaniu?	„Problem zdrowotny Zespół Dravet to ciężka padaczka miokloniczna niemowląt. Charakteryzuje się różnymi napadami (gorączkowymi i bezgorączkowymi, uogólnionymi i jednostronnymi, klonicznymi lub toniczno-klonicznymi), które występują w pierwszym roku życia. Początek występuje zwykle między 4 a 8 miesiącem życia i często jest wywołany przez gorączkę. Oprócz napadów drgawkowych w wieku od 1 do 4 lat pojawiają się inne rodzaje napadów, w tym napady miokloniczne, napady ogniskowe i napady nieświadomości. Napady padaczkowe występują częściej wśród chorych młodszych. Urazy czy wypadki w czasie napadów drgawkowych są jedną z głównych przyczyn zgonów wśród dzieci z zespołem Dravet. U chorych występują deficyty poznawcze oraz	„Brak skuteczności leczenia”	„Zespół Dravet jest związany z opornymi na leczenie napadami padaczkowymi. Niewiele jest terapii opartych na dowodach naukowych. RCT opublikowane zostały dla styrypentolu (STP), kannabidiolu (CBD) i fenfluraminy (FFA). Wytyczne dotyczące leczenia zostały opublikowane przez amerykańskich i europejskich ekspertów. U znacznej większości pacjentów leczonych dostępnymi terapiami skuteczności leczenia nie jest zadowalająca. W Polsce nie wszystkie rekomendowane terapie są refundowane”

	<p>zaburzenia rozwojowe o różnym nasileniu. Opóźnienie rozwojowe staje się widoczne od 2 roku życia, objawy neurologiczne pojawiają się jednocześnie wraz z upośledzeniem rozwoju, jednak nie u wszystkich chorych, a ich przebieg jest zróżnicowany. U osób dorosłych zmniejsza się częstość napadów padaczkowych. Głównymi przyczynami zgonu są powikłania stanu padaczkowego i nagły, niespodziewany zgon w padaczcze (SUDEP)”</p>		
<p>Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?</p>	<p>„a/ Głównym problemem w opiece nad pacjentami z ciężką padaczką miokloniczną - zespołem Dravet, padaczką lekooporną w Polsce jest dostęp do nowoczesnych leków przeciwpadaczkowych finansowanych ze środków publicznych. Ponieważ leczenie tych pacjentów wymaga indywidualizacji terapii konieczny jest szeroki dostęp do właściwej terapii dla konkretnego pacjenta, by zwiększyć jego szanse na zmniejszenie częstości napadów, a nawet uwolnienie od nich i poprawę jakości życia</p> <p>b/ ograniczony dostęp do lekarzy neurologów mających duże doświadczenie w leczeniu pacjentów z padaczką lekooporną</p> <p>c/ brak ośrodków referencyjnych konsultujących pacjentów z padaczką lekooporną będących niejednokrotnie wyzwaniem dla lekarza”</p>	<p>„Objęcie finansowaniem leczenia fenfluraminą zgodnie z ChPL”</p>	<p>„Biorąc pod uwagę skuteczność leku w badaniach klinicznych oraz rekomendacje towarzystw naukowych celowe jest objęcie finansowaniem leczenia Fenfluraminą zgodnie z ChPL”</p>
<p>Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii</p>	<p>„a/ Stosowanie terapii fenfluraminą (Finteplą) przez lekarzy mniej doświadczonych w leczeniu padaczki lekoopornej. Może to skutkować niewłaściwym włączeniem leku, czy u niewłaściwego pacjenta.</p> <p>b/ Przed kwalifikacją do leczenia produktem Fintepla konieczne jest wykonanie badania echokardiograficznego , a następne kontrolne badanie echokardiograficzne należy wykonywać co 6 miesięcy przez pierwsze 2 lata, a następnie co rok”</p>	<p>„Brak”</p>	<p>„Brak”</p>
<p>Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii?</p>	<p>„Zbyt częste włączanie leku przez niedoświadczonych lekarzy”</p>	<p>„Fenfluramina objęta jest programem kontrolowanego dostępu, w związku z tym nie widzę możliwością nadużyć w stosowaniu ocenianej technologii”</p>	<p>„Nie występują w przypadku Programu Kontrolowanego Dostępu”</p>
<p>Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?</p>	<p>„Pacjenci z zespołem Dravet, Lennox-Gastauta, padaczką lekooporną”</p>	<p>„Wszyscy pacjenci chorujący na zespół Dravet”</p>	<p>„Chorzy z zespołem Dravet.”</p>

<p>Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii?</p>	<p>„Leku Fintepla stosowanego jako dodatek do terapii innymi lekami przeciwpadaczkowymi nie należy stosować w przypadku:</p> <p>a/ choroby zastawki aortalnej lub mitralnej serca</p> <p>b/ tętniczego nadciśnienia płucnego</p> <p>c/ nadwrażliwości na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą takie jak: sól sodowa parahydroksybenzoesu etylu (E 215), sól sodowa parahydroksybenzoesu metylu (E 219), sukraloza (E 955), hydroksyetyloceluloza (E 1525), monosodu fosforan (E 339), disodu fosforan (E 339), aromat wiśniowy w proszku, guma arabska (E 414), glukoza (z kukurydzy), etylu benzoesan, nadwrażliwości na naturalne preparaty aromatyzujące, naturalne substancje aromatyzujące, substancje aromatyzujące, maltodekstryny (z kukurydzy), siarki dwutlenek (E 220), potasu cytrynian (E 332), kwas cytrynowy jednowodny (E 330), wodę do wstrzykiwań</p> <p>d/ ze względu na zwiększone ryzyko zespołu serotoninowego lek należy stosować w ciągu 14 dni od podania inhibitorów monoaminooksydazy”</p>	<p>„Zgodnie z ChPL peodukt</p>	<p>„Dane z ChPL oraz wcześniejsze doświadczenia ze stosowania leku wskazują, że nie należy go stosować u pacjentów z chorobą zastawkową serca lub nadciśnieniem tętniczym płucnym”</p>
<p>Inne uwagi</p>	<p>„Możliwość stosowania fenfluraminy może zwiększyć nadzieję na lepsze życie chorych na tą ciężką postać padaczki”</p>	<p>„Zespół Dravet to ciężka oporna na leczenie miokloniczna padaczka. Charakterystyczne są przedłużające, gorączkowe i bezgorączkowe ogniskowe napady kloniczne lub uogólnione napady kloniczne. ZD związany jest z poważnymi trudnościami neurorozwojowymi, motorycznymi, poznawczymi i behawioralnymi</p> <p>Niepełnosprawność intelektualna dotyka prawie wszystkich pacjentów i w 50% przypadków ma postać ciężką. Osoby dorosłe są często niesamodzielne. Śmierć w okresie dzieciństwa jest częsta (może być spowodowana stanem padaczkowym, utonięciem, wypadkiem).</p> <p>U pacjentów występują liczne niepoddające się leczeniu napady padaczkowe. Ponadto, niesie wysokie ryzyko przedwczesnej śmierci z powodu SUDEP. Napady padaczkowe i objawy nienapadowe przyczyniają się do znacznego obciążenia klinicznego i ekonomicznego zarówno pacjentów, opiekunów jak również rodzeństwa. Niezależnie od wieku, większość chorych z zespołem Dravet jest zależne od opiekunów, którzy często zmuszeni są zrezygnować z pracy aby całkowicie poświęcić się opiece nad dzieckiem.</p>	<p>-</p>

		<p>Istnieje pilna potrzeba skuteczniejszych i lepiej tolerowanych opcji leczenia dla pacjentów z zespołem Dravet, które poprawić kontroli napadów u większej liczby pacjentów, zmniejszą pogorszenie funkcji poznawczych i długotrwałej niepełnosprawności oraz poprawi jakość życia pacjentów i ich opiekunów.</p> <p>Fenfluramina w terapii dodanej obniża liczbę napadów padaczkowych o 62-54% stosowana odpowiednio bez i z Stirpentolem [Lagae Let al. Lancet 2020;394:2243-54; Nabbout R et al. JAMA Neurol 2020;77:300-08)</p> <p>Fenfluramina ma dobry wskaźnik retencji w dłuższym okresie – 85% pacjentów pozostawało na leczeniu FFA przez medianę czasu trwania wynoszącą 255,5 dni. Terapia dodana z FFA wiązała się z klinicznie istotną redukcją napadów całkowitych i konwulsyjnych, liczby dni z napadami w miesiącu oraz epizodów stanu padaczkowego (28% vs 14%). FFA wiązała się z redukcją liczby lub dawki jednocześnie stosowanych leków przeciwpadaczkowych u 68% pacjentów. FFA była dobrze tolerowana, a głównymi działaniami niepożądanymi były senność (36%), zmniejszony apetyt (22%) i ataksja (8%). [Strzelczyk A, Pringsheim M, Mayer T, Polster T, Klotz KA, Muhle H, et al. Efficacy, tolerability, and retention of fenfluramine for the treatment of seizures in patients with Dravet syndrome: Compassionate use program in Gennany. Epi/epsia. 2021;62:2518-2527. https://doi.org/10.1111/epi.17034]</p> <p>Wczesna diagnoza zespołu Dravet, pomaga w dobraniu odpowiedniej farmakoterapii, w tym np. uniknięcia stosowania blokerów kanałów sodowych, które są przeciwwskazane w zespole Dravet, a ich zastosowanie może spowodować zaostrzenie napadów oraz negatywnie wpłynąć na rozwój. [Wirral/ EC, et al. Epilepsia. 2022;63:1761-1777]. Mechanizm działania FFA jest unikalny – FFA jest także modulatorem receptora sigma-1, który pełni rolę w sygnalizacji neuronalnej; sugerowane badania na modelu mysim pokazują, że ten mechanizm działania może mieć konsekwencje dla m.in. poprawy funkcji poznawczych, uczenia przestrzennego i kontekstowego [Strzelczyk et al. CNS Drugs https://doi.org/10.1007/s40263-022-00898-1]. Modele zebrafish pokazują, że FFA może mieć</p>	
--	--	---	--

			<p>także potencjał do modyfikacji choroby [Sullivan et al., Epilepsy & Behavior DOI:https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2021.108061].</p> <p>W porównaniu ze stiripentolem, fenfluramina wykazuje wyższą skuteczność. Co więcej skuteczność stiripentolu w badaniach dotyczyła napadów drgawkowych, nie toniczno-atonicznych, połowicznych, ogniskowych. [Gil-Nagel A, Falip M, Stmchez-Carpintero R, Abad-Sazatomil MR, Poveda JL, Aibar JA, Cardenal-Munoz E, Aras LM, S;jnchez R, Sancho-L6pez A, Trillo-Mata JL, Torrej6n M, Gil A. Thecontribution offenfluramine to the treatment of Dravet syndrome In Spain through Mu/ti-Criteria Decision Analysis. Epilepsy Behav. 2022 Jul;132:108711. do/10.1016/j.yebeh.2022.108711. Epub 2022 May 16. PMID: 35588562]"</p>	
Efekty związane z przebiegiem lub nasileniem choroby, uznawane za istotne klinicznie punkty końcowe	Istotny klinicznie punkt końcowy	<p>„1. Procentowe zmniejszenie częstości napadów padaczkowych względem wartości wyjściowych. 2. Całkowite ustąpienie napadów padaczkowych. 3. Poprawa jakości życia chorych. 4.Profil bezpieczeństwa.”</p>	<p>„Każda, nawet 10% redukcja liczby napadów lub zwiększenie liczby dni wolnych od napadów względem oceny przed rozpoczęciem leczenia przy dobrej tolerancji, leczenia konieczne również uwzględnienie zmniejszenie ciężkości przebiegu napadów”</p>	<p>„Redukcja liczby napadów lub zwiększenie liczby dni wolnych od napadów względem oceny przed rozpoczęciem leczenia przy dobrej tolerancji leczenia W badaniach klinicznych zwykle jest to 50% redukcja liczby napadów”</p>
	Minimalna różnica odczuwalna przez chorego	<p>„Odsetek pacjentów ze zdefiniowaną redukcją częstości napadów padaczkowych $\geq 50\%$ względem wartości wyjściowych”</p>	<p>„Każda redukcja liczby napadów lub zmiana rodzaju napadów lub korzystana zmiana w zmiennych nienapadowych”</p>	<p>„Każda redukcja liczby napadów lub zmiana rodzaju napadów lub korzystana zmiana w zmiennych nienapadowych.</p>

6. Opinia organizacji pacjenckiej

W toku prac nad niniejszym raportem wystąpiono o opinię do Fundacji Epi Bohater dotyczącą wnioskowanej technologii medycznej. Otrzymano opinię Pani Alicji Lisowskiej, Prezes Fundacji Epi Bohater. Opinia została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 8. Opinia organizacji reprezentującej pacjentów

Zadane pytania	Pani Alicja Lisowska, Prezes Fundacji Epi Bohater
Proszę określić najbardziej dotkliwe objawy związane przedłużonymi i ostrymi napadami drgawkowymi u niemowląt, małych dzieci, dzieci i młodzieży (od 3 miesięcy do 18 lat) oraz dynamiką ich przebiegu z punktu widzenia chorego oraz ich opiekunów.	„Niekontrolowane napady toniczno-kloniczne w zespole Dravet'a mogą doprowadzić do niepełnosprawności intelektualnej i ruchowej. Dzieci ze stwierdzonym zespołem Dravet'a, które nie mają kontrolowalnych napadów muszą być pod stałą opieką opiekunów. Bardzo często są stygmatyzowane, ponieważ wykazują sit; np. trudnością z dostosowywaniem się; do reguł społecznych, opóźnieniem rozwoju motorycznego czy ataksją. Niestety, wraz z dorastaniem dziecka, kiedy nie osiągnięto dostatecznej kontroli choroby, wzrasta częstość napadów padaczkowych i innych objawów neurologicznych. W niektórych przypadkach dochodzi do śmierci (SUDEP)”.
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?	„Stosowane aktualne opcje farmakologiczne wymagają niezwyklej ostrożności, ponieważ bardzo często leki wchodzi w interakcje. Jednym z najczęściej używanych w tym zespole leków jest kwas walproinowy, który wykazuje również szereg działań niepożądanych, np. zaburzenia pracy trzustki, wątroby, tarczycy, osłabienie słuchu czy niewydolność nerek”
Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów pediatrycznych w omawianym wskazaniu?	„Biorąc pod uwagę ograniczone alternatywy leczenia w kontekście lekooporności, istnieje znaczna medyczna potrzeba posiadania skutecznych, refundowanych leków w padaczkach lekoopornych, w tym zespole Dravet'a. Priorytetem jest danie pacjentom i ich opiekunom możliwości wypróbowania nowego leku, który może dać im szansę na zmniejszenie częstotliwości, czasu trwania i intensywności napadów oraz na poprawę jakości życia, a co za tym idzie na zmniejszenie kosztów społeczno-ekonomicznych”
Proszę wskazać, odnośnie których aspektów choroby pacjenci oczekują poprawy po zastosowaniu nowej technologii?	„Zmniejszenie częstotliwości, czasu trwania i intensywności napadów toniczno-klonicznych, które mogą doprowadzić do śmierci chorego”
Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii?	„Nie dostrzegamy problemów. Każdy nowy lek ma szans uwolnić konkretną osobę od napadów. Pacjent, u którego dotychczas stosowane leczenie nie było skuteczne, nagle może pozytywnie zareagować na nowo refundowany lek”

7. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- polskie:
 - Polskie Towarzystwo Neurologiczne (PTN, <https://ptneuro.pl/>);
 - Polskie Towarzystwo Epileptologii (PTE, <http://www.epilepsy.org.pl/>);
- ogólnoeuropejskie:
 - European Academy of Neurology (EAN, <https://www.ean.org/>);
- światowe:
 - International League Against Epilepsy (ILAE, <https://www.ilae.org/>);
 - World Health Organization (WHO, <https://www.who.int/mentalhealth/mhgap/evidence/epilepsy/en/>);
- inne:
 - Turning Research into Practice (TRIP, <https://www.tripdatabase.com/>);
 - American Epilepsy Society (AES, <https://www.aesnet.org/>);
 - College of Psychiatric & Neurologic Pharmacists (CPNP, <https://cpnp.org/>);
 - American Academy of Neurology (AAN, <https://www.aan.com/policy-and-guidelines/guidelines/>);
 - National Institute for Health and Care Excellence (NICE, <https://www.nice.org.uk/guidance/published?type=cg>);
 - Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN, <https://www.sign.ac.uk/>);
 - The National Institute for Health and Care Excellence (NICE, <https://www.nice.org.uk/>);
 - North American Consensus Panel (NACP, <https://www.pedneur.com/>);
 - Haute Autorité de Santé (HAS, <https://www.has-sante.fr/>);
- **Padaczka, padaczka lekooporna**

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 25-26.08.2022 r. Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych: *epilepsy, seizure(s), guidelines, recommendation, consensus*.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p style="text-align: center;">PTN 2020 <i>(Polskie Towarzystwo Neurologiczne)</i> <i>Polska</i></p>	<p>Diagnostyka i leczenie padaczki u dorosłych, w tym terapia padaczki lekoopornej.</p> <p>Sekcja Padaczki PTN opracowała zalecenia na podstawie dostępnych danych naukowych oraz uwarunkowań refundacyjnych obowiązujące w Polsce na rok 2020. W tabeli poniżej przedstawiono poszczególne leki rekomendowane w poszczególnych typach napadów padaczkowych. Zgodnie z obowiązującymi w Polsce zasadami refundacji LPP leczenie chorych rozpoczyna się od leków I linii, do których należą: CBZ, LTG, VPA, LEV, etosuksymid (ETM), OXC. Należy oczywiście przy doborze leków zawsze brać pod uwagę typ napadów, wiek pacjenta oraz charakterystykę produktu leczniczego (ChPL). Sekcja Padaczki PTN rekomenduje włączenie do grupy leków I linii lakozamidu, gabapentyny, topiramatu i zonisamidu zgodnie z ich charakterystyką kliniczną i farmakologiczną oraz w wybranych typach napadów padaczkowych. Wskazane jest, aby pamiętać, że nie zawsze ChPL jest zgodna z zasadami refundacji, jednakże Sekcja Padaczki PTN rekomenduje, aby w grupie leków I linii uwzględnić wszystkie, które mają rejestrację w mono terapii. Brak pozytywnego efektu terapii dwoma lekami o różnych mechanizmach działania jest podstawą do włączenia leku z grupy terapii opcjonalnej, przeważnie w politerapii. Do leków z grupy terapii dodanej zalicza się benzodiazepiny (klonazepam, klobazam), prymidon, wigabatryna, fenobarbital, rufinamid i perampanel (dwa ostatnie są dostępne w ramach importu docelowego). Do leków stosowanych w terapii dodanej (terapia opcjonalna), które w ostatnich latach uzyskały refundację, należy brywaracetam (refundowany w Polsce w terapii dodanej u chorych > 16. rż. z padaczką ogniskową i brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po ≥ 2 próbach terapii dodanej, dodatkowo w terapii dodanej u chorych < 16. rż. z padaczką ogniskową i brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po ≥ 3 próbach terapii dodanej). W sytuacji, gdy dwie kolejne próby politerapii z wykorzystaniem leków I linii i/lub terapii opcjonalnej nie dają oczekiwanego efektu terapeutycznego, można</p>

rozważyć politerapię, która powinna się opierać na stosowaniu maksymalnie trzech leków (możliwe są wyjątki w szczególnie ciężkich zespołach padaczkowych). W przypadku braku skuteczności farmakoterapii konieczne jest rozważenie leczenia alternatywnego. 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.

Typ napadów padaczkowych	Leki I linii	Terapia opcjonalna
Uogólnione toniczno-kloniczne	Fenytoina Lamotrygina Lewetiracetam Topiramát Walproinian Karbamazepina ^a Okskarbazepina ^a	Fenobarbital Klobazam Klonazepam Prymidon
Nieświadomości	Etosuksymid Lamotrygina Lewetiracetam Topiramát Walproinian	Klonazepam Klobazam
Miokloniczne	Lewetiracetam* Walproinian Topiramát	Klonazepam Klobazam Piracetam
Toniczne lub atoniczne	Lamotrygina Lewetiracetam Topiramát Walproinian	Rufinamid**
Ogniskowe	Fenytoina Karbamazepina Lamotrygina Lewetiracetam Okskarbazepina Walproinian Gabapentyna Topiramát Lakozamid Zonisamid**	Brywaracetam ^b Fenobarbital Klobazam Primidon Pregabalina Tiagabina Wigabatryna ^c

^aNie podawać w przypadku współistnienia napadów nieświadomości i mioklonicznych; ^brefundacja w terapii dodanej u chorych > 16. rż. z padaczką ogniskową z brakiem kontroli napadów lub nietolerancja leczenia po zastosowaniu ≥ 2 prób terapii dodanej, dodatkowo w terapii dodanej u chorych < 16. rż. z padaczką ogniskową z brakiem kontroli napadów lub nietolerancja leczenia po zastosowaniu ≥ 3 prób terapii dodanej; ^ckonieczne rozważenie stosunku korzyści do ryzyka; ryzyka; *w ChPL dopuszcza się stosowanie lewetiracetamu w terapii dodanej; **leki, które nie są refundowane w Polsce w tym wskazaniu lub są dostępne tylko w ramach importu docelowego

Rysunek 5. Rekomendacje Sekcji Padaczki Polskiego Towarzystwa Neurologicznego z uwzględnieniem charakterystyki produktu leczniczego (ChPL) oraz systemu refundacji w Polsce. Kolejność leków w poszczególnych grupach przedstawiono w porządku alfabetycznym, wybór zależy od doświadczenia lekarza oraz indywidualnego profilu pacjenta

Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie przedstawiono

**PTE 2019
(aktualizacja z
2014 roku)
(Polskie
Towarzystwo
Epileptologii)
Polska**

Zalecenia dotyczące leczenia napadów padaczkowych u dorosłych.

Monoterapia odnosi się do LPP I rzutu, który jest zwykle stosowany w terapii jako pierwszy. Jeśli wybrany lek nie przynosi spodziewanego korzystnego skutku (brak skuteczności i/lub objawy niepożądane), można zastosować inny lek z tej kategorii (I rzutu,) wówczas tę terapię określamy jako mono terapię alternatywną. Zależnie od sytuacji klinicznej dopuszcza się stosowanie kolejnych mono terapii alternatywnych lekami I rzutu lub zastosowanie terapii dodanej. Terapia dodana jest opcją terapeutyczną, w której do leków I rzutu dodaje się inny lek z I lub II i III rzutu. Lek III rzutu można zastosować, gdy dotychczasowa terapia dodana z zastosowaniem leków I i II rzutu jest nieskuteczna. Przed podaniem leków III rzutu dobrze jest zasięgnąć opinii z ośrodka specjalizującego się w leczeniu padaczki w celu zweryfikowania diagnozy, zastosowania innego połączenia LPP lub rozważenia innych metod leczenia poza farmakologicznego, w tym leczenia neurochirurgicznego.

LPP zostały podzielone na trzy grupy:

- leki I rzutu – zalecane do stosowania w mono terapii lub mono terapii alternatywnej,
- leki II rzutu – zalecane w terapii skojarzonej,
- leki III rzutu – zalecane w terapii skojarzonej; w tej grupie uwzględniono leki, co do których wykazano skuteczność i bezpieczeństwo, jednak z którymi polscy neurologi mają jeszcze nieduże doświadczenie lub leki, które są rzadziej stosowane z uwagi na duże ryzyko działań niepożądanych.

	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 Lennox-Gastaut 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
<p data-bbox="172 1579 331 1787">NICE 2021 (aktualizacja z 2021 roku) <i>(The National Institute for Health and Care Excellence)</i> Wielka Brytania</p>	<p data-bbox="363 969 1433 1021">Rysunek 6. Zalecenia PTE wyboru leków przeciwpadaczkowych (LPP) w mono terapii i terapii dodanej zależnie od rodzaju napadów u dorosłych z padaczką</p> <p data-bbox="363 1025 1433 1294">W napadach o ogniskowym początku, wytyczne PTE 2019, zalecają rozpoczęcie terapii jednym z wymienionych leków (I rzutu): karbamazepina, lamotrygina, lewetyracetamem, okskarbazepina, walproinianem lub gabapentyną. Jeżeli nie uzyska się kontroli napadów pomimo terapii pierwszym LPP lub wystąpią zdarzenia niepożądane zalecana jest zmiana terapii na drugi lek, zwykle z grupy leków I rzutu – mono terapia alternatywna. W przypadku, gdy takie postępowanie nie przyniesie odpowiedniego efektu zdrowotnego wytyczne zalecają przejście na terapię skojarzoną z wykorzystaniem leków II rzutu. W grupie leków przeznaczonych do terapii skojarzonej (II rzutu) znalazły się: karbamazepina, lamotrygina, lewetyracetam, okskarbazepina, walproinian, gabapentyna, a także lakozamid, pregabalina i topiramata. W przypadku nieskuteczności lub braku tolerancji terapii dodanej można rozważyć terapię z wykorzystaniem innych leków II rzutu lub leków z grupy III rzutu. W ostatniej kategorii uwzględniono: fenytoinę, brywaracetam, fenobarbital, tiagabine, wigabatrynę, zonisamid, eslikarbazepinę, rufinamid i perampanel.</p> <p data-bbox="363 1299 1018 1326"><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie przedstawiono</i></p>			
	<p data-bbox="363 1339 785 1361">Padaczka u dzieci, młodzieży i dorosłych</p> <p data-bbox="363 1366 1433 1417">Napady ogniskowe z ewolucją lub bez ewolucji w obustronne napady toniczno-kloniczne napady toniczno-kloniczne</p> <ul data-bbox="363 1422 1433 1975" style="list-style-type: none"> • Monoterapia: <ul style="list-style-type: none"> ○ Lamotrygina lub lewetyracetam jako mono terapia w I linii u osób z napadami ogniskowymi. Jeśli pierwszy wybór nie powiedzie się, należy rozważyć drugą z tych opcji; ○ Przy nieskuteczności mono terapii pierwszego rzutu u osób z napadami ogniskowymi, należy rozważyć jedną z następujących opcji mono terapii drugiego rzutu: karbamazepina, okskarbazepina, zonisamid. Jeśli pierwszy wybór jest nieskuteczny, należy rozważyć inne opcje mono terapii drugiego rzutu; ○ Jeśli wypróbowane terapie w ramach mono terapii drugiego rzutu okażą się nieskuteczne u osób z napadami ogniskowymi, należy rozważyć lakozamid jako mono terapię trzeciego rzutu; • Terapia „add-on”: <ul style="list-style-type: none"> ○ Jeśli mono terapia jest nieskuteczna u osób z napadami ogniskowymi, należy rozważyć jedną z następujących opcji leczenia „add-on” pierwszego rzutu: karbamazepina, lakozamid, lamotrygina, lewetyracetam, okskarbazepina, topiramata, zonisamid. Jeśli pierwszy wybór nie powiedzie się, należy rozważyć inne opcje terapii „add-on”; ○ Jeśli wypróbowane leczenie uzupełniające pierwszego rzutu jest nieskuteczne u osób z napadami ogniskowymi, należy rozważyć jedną z następujących opcji leczenia „add-on” drugiego rzutu: brywaracetam, cenobamat, octan eslikarbazepiny, perampanel, pregabalina, walproinian sodu – ten ostatni z wyjątkiem kobiet i dziewcząt. Jeśli pierwszy wybór nie powiedzie się, rozważ inne opcje leczenia „add-on” drugiej linii; ○ Jeśli wypróbowane leczenie uzupełniające drugiego rzutu jest nieskuteczne u osób z napadami ogniskowymi, należy rozważyć jedną z następujących opcji leczenia dodatkowego trzeciego rzutu: fenobarbital, fenytoina, tiagabina, wigabatryna. Jeśli pierwszy wybór nie powiedzie się, należy rozważyć inne opcje leczenia „add-on” trzeciej linii. <p data-bbox="363 1980 1433 2031">Diętę ketogeniczną należy rozważyć u dzieci i młodzieży w padaczce lekoopornej, jeżeli napady nie ustępują po zastosowaniu leków przeciwpadaczkowych lub leki te są odpowiednie</p>			

	<p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie przedstawiono</i></p>
<p>Konsensus ekspertów Belgia 2020 Belgia</p>	<p><u>Zalecenia dotyczą leczenia padaczki u dorosłych i dzieci.</u> W przypadku padaczki odpornej na leczenie zaleca się terapię dodaną.</p> <p>Wymieniane leki to: lamotrygina, topiramát (≥ 2 lat), brywaracetam, lakoamid (≥ 4 lat), karbamazepina, gabapentyna, okskarbazepina (≥ 6 lat), perampanel, tiagabina (≥ 12 lat), pregabalina (≥ 18 lat), lewetyracetam (≥ 1 mies.).</p> <p>Wśród nowych leków (w szczególności brywaracetam, gabapentyna, lakoamid i lewetyracetam) ma mniejszą skłonność do interakcji, ponieważ nie indukują ani nie hamują enzymów wątrobowych.</p> <p>Wytyczne wskazują, że dieta ketogeniczna jest istotną opcją leczenia u dzieci oraz dorosłych z <u>padaczką oporną na leczenie</u>. Powinna być oferowana nie jako ostatnia opcja leczenia, ale wcześniej.</p> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie przedstawiono</i></p>
<p>SIGN 2021 Szkocja</p>	<p>Postępowanie w padaczce u dzieci i młodzieży Padaczka ogniskowa – leczenie po I linii</p> <ul style="list-style-type: none"> • Karbamazepina, klobazam, gabapentyna, lamotrygina, lewetyracetam, okskarbazepina, walproinian sodu, topiramát lub zonisamid (> 6 lat) można rozważyć jako terapie wspomagające u dzieci i młodzieży z padaczką ogniskową, jeśli terapie pierwszego rzutu są nieskuteczne lub źle tolerowane [4, R]. • Walproinianu sodu nie należy stosować u dziewcząt w wieku rozrodczym, chyba że nie ma odpowiedniej alternatywy i stosowane są środki zapobiegania ciąży (✓). • Perampanel można rozważyć jako terapię wspomagającą u młodzieży w wieku od 12 lat z padaczką ogniskową [1++, R]. <p>Metody nefarmakologiczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dieta ketogeniczna powinna być oferowana jako opcja leczenia u dzieci z padaczką lekooporną [1++, R]. Powinno się ją rozważyć u dzieci, u których nie powiodło się leczenie co najmniej dwoma lekami przeciwpadaczkowymi. By ocenić skuteczność diety ketogenicznej, należy ją stosować przez co najmniej 3 miesiące. <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych:</i> 1++ wysokiej jakości metaanaliza, przegląd systematyczny badań RCT lub badania RCT z niskim ryzykiem błędu systematycznego. 4 opinia eksperta</p> <p><i>Siła rekomendacji:</i> <i>Silna rekomendacja (R) – 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 szkód niż korzyści;</i> <i>warunkowa rekomendacja (R) – 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;</i> <i>Dobra praktyka (✓) – rekomendowana najlepsza praktyka oparta na klinicznym doświadczeniu autorów wytycznych.</i></p>
<p>SIGN 2018 (aktualizacja z 2015 roku) (<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>) Szkocja</p>	<p>Diagnostyka i leczenie padaczki u dorosłych Padaczka ogniskowa</p> <p>W padaczce ogniskowej lamotrygina jest równie skuteczna i lepiej tolerowana niż karbamazepina, topiramát czy okskarbazepina. Istnieją dowody z badań klinicznych dotyczące stosowania zonisamidu i lewetyracetamu w mono terapii. Lamotrygina może przynosić korzyści nastolatkom, młodym kobietom i osobom starszym, ponieważ jest dobrze tolerowana, ma korzystny profil poznawczy i behawioralny oraz nie prowadzi do przybierania na wadze. Preparaty o kontrolowanym uwalnianiu karbamazepiny mogą zmniejszać częstość występowania działań niepożądanych (poziom dowodów: 1++, siła rekomendacji A).</p> <p>Lekooporna padaczka ogniskowa</p> <p>Wyniki opracowań wykazały, że karbamazepina, eslikarbazepina, gabapentyna, lakoamid, lamotrygina, lewetyracetam, okskarbazepina, perampanel, pregabalina, topiramát i zonisamid są skuteczne w leczeniu wspomagającym padaczki ogniskowej (1++). Dowody dotyczące leczenia klobazamem były ograniczone do jednego przeglądu systematycznego, w którym stwierdzono, że może to zmniejszyć częstość napadów. Ostateczny wybór będzie zależał od indywidualnych czynników pacjenta (1*). Problemy z tolerancją mogą ograniczać stosowanie retygabiny i tiagabiny, przy czym retygabina wymaga starannego monitorowania w celu oceny zmian skórnych i siatkówki (4). Chociaż barbiturany mogą być optycznymi lekami przeciwpadaczkowymi, ich skłonność do interakcji, słaba tolerancja i napady odstawienia sprawiają, że powinny być one stosowane wyłącznie w specjalistycznej klinice padaczki (4). Pacjenci leczenia wigabatryną powinni być poddani szczegółowemu i starannemu monitorowaniu przez okulistów ze względu na ryzyko wystąpienia koncentrycznych ubytków pola widzenia. Lekooporna padaczka ogniskowa związana z niektórymi pierwotnymi schorzeniami (na przykład guzami śródczaszkowymi lub paranowotworowym limbicznym zapaleniem mózgu) może wymagać wielodyscyplinarnego postępowania (siła rekomendacji A).</p> <p><i>Poziom dowodów:</i> 1++ – Wysokiej jakości metaanalizy, systematyczne przeglądy RCT lub RCT o bardzo niskim ryzyku błędu systematycznego; 1* – Dobrze przeprowadzone metaanalizy, przeglądy systematyczne lub RCT o niskim ryzyku stronniczości;</p>

	<p>1 – Metaanalizy, przeglądy systematyczne lub RCT o wysokim ryzyku błędu systematycznego;</p> <p>2⁺⁺ - Wysokiej jakości przeglądy systematyczne badań kliniczno-kontrolnych lub kohortowych; Wysokiej jakości badania kliniczno-kontrolne lub badania kohortowe o bardzo niskim ryzyku pomyłek lub stronniczości i wysokim prawdopodobieństwie, że związek jest przyczynowy;</p> <p>2⁺ – Dobrze przeprowadzone badania kliniczno-kontrolne lub badania kohortowe o niskim ryzyku pomyłek lub stronniczości i umiarkowanym prawdopodobieństwie, że związek jest przyczynowy;</p> <p>2 – Badania kliniczno-kontrolne lub badania kohortowe obarczone wysokim ryzykiem pomieszania lub stronniczości i znacznym ryzykiem, że związek nie jest przyczynowy;</p> <p>3 – Badania nieanalityczne, np. opisy przypadków, serie przypadków;</p> <p>4 – Opinie ekspertów;</p> <p>Siła rekomendacji:</p> <p>A – Przynajmniej jedna metaanaliza, przegląd systematyczny lub RCT ocenione na 1⁺⁺ i mające bezpośrednie zastosowanie do populacji docelowej; lub zbiór dowodów składający się głównie z badań ocenionych jako 1⁺, mających bezpośrednie zastosowanie do populacji docelowej i wykazujący ogólną spójność wyników;</p> <p>B – Zbiór dowodów, w tym badania ocenione na 2⁺⁺, mające bezpośrednie zastosowanie do populacji docelowej i wykazujące ogólną spójność wyników; lub ekstrapolowane dowody z badań ocenionych na 1⁺⁺ lub 1⁺;</p> <p>C – Zbiór dowodów obejmujący badania ocenione jako 2⁺, bezpośrednio stosowane do populacji docelowej i wykazujące ogólną spójność wyników; lub ekstrapolowane dowody z badań ocenionych na 2⁺⁺;</p> <p>D – Poziom dowodowy 3 lub 4; lub ekstrapolowane dowody z badań ocenionych na 2⁺;</p>																		
<p>AAN/AES 2018 (aktualizacja z 2004 roku) (The American Academy of Neurology, The American Epilepsy Society) Stany Zjednoczone</p>	<p>Skuteczność i tolerancja nowych leków przeciwpadaczkowych I: Leczenie padaczki nowo zdiagnozowanej</p> <p>Lamotrygine (LTG) należy (poziom B) i lewetycetam (LEV) i zonisamid (ZNS) należy rozważyć (poziom C) w celu zmniejszenia częstości napadów u dorosłych z nowo rozpoznaną padaczką ogniskową. LTG należy (poziom B) i gabapentyne (GBP) można rozważyć (poziom C) w celu zmniejszenia częstości napadów u pacjentów w wieku ≥60 lat z nowo rozpoznaną padaczką ogniskową. Żadne wysokiej jakości badania nie sugerują, że klobazam, eslikarbazepina, ezogabina, felbamát, GBP, lakozamid, LEV, LTG, okskarbazepina, perampanel, pregabalina, rufinamid, tiagabina, topiramát, wigabatryna lub ZNS są skuteczne w leczeniu padaczki nowo zdiagnozowanej, ponieważ nie istnieją wysokiej jakości badania u dorosłych dla tych leków.</p> <p>Skuteczność i tolerancja nowych leków przeciwpadaczkowych II: Padaczka oporna na leczenie</p> <p>Jako skuteczne w zmniejszaniu częstości napadów (poziom A) ustalono, że: pregabalina i perampanel o natychmiastowym uwalnianiu w leczeniu padaczki ogniskowej lekoopornej u dorosłych (TRAFE, ang. treatment-resistant adult focal epilepsy) oraz wigabatryna (również w TRAFE, ale jako leczenie w dalszych liniach, nie pierwszego rzutu). W celu zmniejszenia częstości napadów (poziom B) należy rozważyć następujące substancje: lakozamid, eslikarbazepina i topiramát o przedłużonym uwalnianiu w przypadku TRAFE; czy lamotrygine o natychmiastowym i o przedłużonym uwalnianiu w padaczkę uogólnioną z lekoopornymi uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi (GTC) u dorosłych (poziom C). Wybór LPP zależy od rodzaju napadu/zespołu, wieku pacjenta, stosowanych jednocześnie leków oraz tolerancji, bezpieczeństwa i skuteczności LPP.</p> <p>Tabela 10. Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych</p> <table border="1" data-bbox="363 1227 1433 1899"> <thead> <tr> <th>Poziom dowodów</th> <th>Siła rekomendacji</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">Ocena na poziomie A</td> </tr> <tr> <td>Jedno lub więcej badań I klasy lub dwa lub więcej spójne badania II klasy</td> <td>Wniosek: uznane za skuteczne, nieskuteczne lub szkodliwe dla danego stanu w określonej populacji Rekomendacja: Powinno być zrobione lub nie powinno się robić</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">Ocena na poziomie B</td> </tr> <tr> <td>Jedno lub więcej badanie klasy II lub trzy lub więcej spójne badania klasy III</td> <td>Wniosek: prawdopodobnie skuteczny, nieskuteczny lub szkodliwy dla danego stanu w określonej populacji Rekomendacja: powinny być brane pod uwagę lub nie powinny być brane pod uwagę</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">Ocena na poziomie C</td> </tr> <tr> <td>Co najmniej dwa spójne badania klasy III</td> <td>Wniosek: ewentualnie skuteczne, nieskuteczne lub szkodliwe dla danego stanu w określonej populacji Rekomendacja: Mogą być brane pod uwagę lub nie mogą być brane pod uwagę</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">Ocena na poziomie U</td> </tr> <tr> <td>Brak badań spełniających wymagania poziomu A, B lub C</td> <td>Wniosek: dane nieodpowiednie lub niewystarczające. Przy obecnym stanie wiedzy leczenie jest nieudowodnione Rekomendacja: brak</td> </tr> </tbody> </table>	Poziom dowodów	Siła rekomendacji	Ocena na poziomie A		Jedno lub więcej badań I klasy lub dwa lub więcej spójne badania II klasy	Wniosek: uznane za skuteczne, nieskuteczne lub szkodliwe dla danego stanu w określonej populacji Rekomendacja: Powinno być zrobione lub nie powinno się robić	Ocena na poziomie B		Jedno lub więcej badanie klasy II lub trzy lub więcej spójne badania klasy III	Wniosek: prawdopodobnie skuteczny, nieskuteczny lub szkodliwy dla danego stanu w określonej populacji Rekomendacja: powinny być brane pod uwagę lub nie powinny być brane pod uwagę	Ocena na poziomie C		Co najmniej dwa spójne badania klasy III	Wniosek: ewentualnie skuteczne, nieskuteczne lub szkodliwe dla danego stanu w określonej populacji Rekomendacja: Mogą być brane pod uwagę lub nie mogą być brane pod uwagę	Ocena na poziomie U		Brak badań spełniających wymagania poziomu A, B lub C	Wniosek: dane nieodpowiednie lub niewystarczające. Przy obecnym stanie wiedzy leczenie jest nieudowodnione Rekomendacja: brak
Poziom dowodów	Siła rekomendacji																		
Ocena na poziomie A																			
Jedno lub więcej badań I klasy lub dwa lub więcej spójne badania II klasy	Wniosek: uznane za skuteczne, nieskuteczne lub szkodliwe dla danego stanu w określonej populacji Rekomendacja: Powinno być zrobione lub nie powinno się robić																		
Ocena na poziomie B																			
Jedno lub więcej badanie klasy II lub trzy lub więcej spójne badania klasy III	Wniosek: prawdopodobnie skuteczny, nieskuteczny lub szkodliwy dla danego stanu w określonej populacji Rekomendacja: powinny być brane pod uwagę lub nie powinny być brane pod uwagę																		
Ocena na poziomie C																			
Co najmniej dwa spójne badania klasy III	Wniosek: ewentualnie skuteczne, nieskuteczne lub szkodliwe dla danego stanu w określonej populacji Rekomendacja: Mogą być brane pod uwagę lub nie mogą być brane pod uwagę																		
Ocena na poziomie U																			
Brak badań spełniających wymagania poziomu A, B lub C	Wniosek: dane nieodpowiednie lub niewystarczające. Przy obecnym stanie wiedzy leczenie jest nieudowodnione Rekomendacja: brak																		
<p>ILAE 2013 (aktualizacja z 2006 roku) (The International</p>	<p>Zaktualizowany przegląd danych naukowych dotyczący skuteczności leków przeciwpadaczkowych jako początkowej mono terapii napadów i zespołów padaczkowych</p> <p>Dorośli z częściowymi napadami padaczkowymi</p> <p>Na podstawie odnalezionych dowód stwierdza się, że skutecznymi lekami stosowanymi w monoterapii u dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowanymi lub nieleczonymi napadami częściowymi mogą okazać się:</p>																		

League Against Epilepsy Zasięg ogólnościowy	<ul style="list-style-type: none"> • CBZ (karbamazepina), LEV (lewetyracetam), PHT (fenytoina) i ZNS (zonisamid), poziom A; • VPA (walproinian), poziom B; • GBP (gabapentyna), LTG (lamotrygina), OXC (okskarbazepina), PB (fenobarbital), TPM (topiramát) i VGB (wigabatryna), poziom C; • CZP (klonazepam) i PRM (prymidon), poziom D. <p><i>Poziom dowodów:</i></p> <p><i>A – ≥ 1 badania klasy I lub metaanaliza spełniające kryteria klasy I lub ≥ 2 badania klasy II;</i></p> <p><i>B – 1 badanie lub metaanaliza klasy II spełniające kryteria klasy II</i></p> <p><i>C – ≥ 2 badania klasy III z podwójnie ślepej próbą lub metodą otwartej próby;</i></p> <p><i>D – 1 badanie klasy III z podwójnie ślepej próbą lub badaniem otwartym lub ≥ 1 badanie kliniczne klasy IV lub dane z raportów komisji ekspertów, opinie doświadczonych klinicystów;</i></p> <p><i>E – brak bezpośrednio stosowanych dowodów klinicznych, na których można by oprzeć zalecenia.</i></p>
---	---

Podsumowanie

Krajowe wytyczne PTN 2020 dzielą LPP na dwie grupy, tj. leki I linii, od których powinno się rozpoczynać farmakoterapię przeciwdrgawkową oraz leki opcjonalne. Wśród leków I linii w terapii padaczki z napadami ogniskowymi znajdują się substancje, które posiadają wskazanie rejestracyjne w mono terapii. Należą do nich: **fenytoina, karbamazepina, lamotrygina, lewetyracetam, okskarbazepina, walproinian, gabapentyna, topiramát, lakozamid i zonisamid**. W przypadku braku pozytywnego efektu leczenia dwoma lekami, spośród leków I linii, o różnych mechanizmach działania wytyczne zalecają rozważenie leczenia (najczęściej w politerapii) z wykorzystaniem substancji czynnych wymienionych w grupie leków opcjonalnych. Do leków z tej grupy należą: **brywaracetam, fenobarbital, klobazam, primidon, pregabalina, tiagabina i wigabatryna**. W sytuacji braku kontroli napadów padaczkowych pomimo terapii dwulekowej z wykorzystaniem leków I linii i/lub leków opcjonalnych można rozważyć politerapię z wykorzystaniem większej liczby substancji czynnych. Przy czym wytyczne podkreślają, że politerapia powinna się opierać na maksymalnie trzech lekach, a jedynie w szczególnie ciężkich przypadkach na większej liczbie substancji w schemacie terapeutycznym. W przypadku braku skuteczności terapii farmakologicznej zaleca się rozważenie leczenia operacyjnego.

Według odnalezionych drugich krajowych wytycznych PTE 2019 w napadach padaczkowych o ogniskowym początku, zaleca się rozpoczęcie terapii jednym z leków I rzutu: **karbamazepiną, lamotryginą, lewetyracetamem, okskarbazepiną, walproinianem lub gabapentyną**. Jeżeli nie uzyska się kontroli napadów pomimo terapii pierwszym LPP lub wystąpią zdarzenia niepożądane zalecana jest zmiana terapii na drugi lek, zwykle z grupy leków I rzutu. W przypadku, gdy takie postępowanie nie przyniesie odpowiedniego efektu zdrowotnego wytyczne zalecają przejście na terapię skojarzoną z wykorzystaniem leków II rzutu: **karbamazepiną, lamotryginą, lewetyracetamem, okskarbazepiną, walproinianem, gabapentyną, lakozamidem, pregabalina i topiramatem**. W przypadku nieskuteczności lub braku tolerancji terapii dodanej można rozważyć terapię z wykorzystaniem innych leków II rzutu lub leków z grupy III rzutu: **fenytoinę, brywaracetam, fenobarbital, tiagabinę, wigabatrynę, zonisamid, eslikarbazepinę, rufinamid i perampanel**.

W brytyjskich wytycznych NICE 2021 jako leki I rzutu, od których powinno się rozpoczynać terapię, wymienione zostały **lamotrygina lub lewetyracetam**, a jako leki alternatywne: **karbamazepina, okskarbazepina i zonisamid**. Jeśli wypróbowane terapie w ramach mono terapii drugiego rzutu okażą się nieskuteczne należy rozważyć **lakozamid**. W terapii skojarzonej („add-on”) wytyczne NICE 2021 rekomendują w pierwszej kolejności stosowanie kombinacji lekowych spośród wymienionych: **karbamazepina, lakozamid, lamotrygina, lewetyracetam, okskarbazepina, topiramát, zonisamid**. W przypadku gdy pomimo zastosowania leczenia skojarzonego u pacjenta wciąż nie udaje się osiągnąć kontroli napadów padaczkowych, zaleca się wprowadzenie dodatkowego leczenia „add-on” w postaci: **brywaracetamu, cenobamatu, octanu eslikarbazepiny, perampanelu, pregabaliny, czy walproinian sodu**. Jeśli wypróbowane leczenie uzupełniające drugiego rzutu jest nieskuteczne należy rozważyć jedną z następujących opcji leczenia dodatkowego trzeciego rzutu: **fenobarbital, fenytoina, tiagabina, wigabatryna**.

W dokumencie SIGN 2018 jako lek pierwszego wyboru jest wskazywana jest **lamotrygina**, zaś **karbamazepina, topiramát czy okskarbazepina** stanowią leki opcjonalne. Z kolei wykazano, że **karbamazepina, eslikarbazepina, gabapentyna, lakozamid, lamotrygina, lewetyracetam, okskarbazepina, perampanel, pregabalina, topiramát i zonisamid** mogą być zastosowane w leczeniu wspomagającym lekoopornej padaczki ogniskowej.

Wytyczne amerykańskie, u chorych z nowo rozpoznaną padaczką ogniskową, rekomendują **lamotryginę, lewetyracetam i zonisamid**. Z kolei jako skuteczne terapie w przypadku padaczki lekoopornej zalecono **pregabalina i perampanel oraz wigabatrynę**.

Wytyczne ILAE 2013 odnoszą się wyłącznie do początkowych etapów leczenia, w których wymienia się 13 substancji, dla których udowodniono skuteczność i bezpieczeństwo w terapii początkowej padaczki ogniskowej.

Spośród nich lekami posiadającymi dowody z najwyższego poziomu wiarygodności (poziom A) wymieniono **karbamazepinę, lewetyracetam, fenytoinę oraz zonisamid**.

Podsumowując, w odnalezionych wytycznych zwraca się uwagę, iż ze względu na mnogość proponowanych terapii, podstawą wyboru LPP powinna być znajomość jego profilu farmakologicznego, mechanizmu działania oraz występowania potencjalnych objawów niepożądanych. Z kolei do najczęściej wymienianych leków w odnalezionych rekomendacjach w terapii skojarzonej leczenia padaczki ogniskowej należą: karbamazepina, lamotrygina, lewetyracetam, okskarbazapina, perampanel, lakozamid, walproniany, zonisamid i topiramate. Wśród metod nie farmakologicznych, które są rekomendowane w terapii padaczki lekoopornej najczęściej wskazywana jest dieta ketogeniczna, w szczególności u dzieci (niektóre wytyczne wskazują także na możliwość zastosowania u dorosłych). Warto zauważyć, iż większość z odnalezionych wytycznych została opublikowana przed datą rejestracji ocenianego leku.

Należy zauważyć, iż żadne z odnalezionych wytycznych nie wymieniają fenfluraminy jako opcji leczenia we wskazaniu padaczka/padaczka lekooporna. Niemniej jednak dwa dokumenty z ośmiu odnalezionych wytycznych zostały opublikowane przed datą rejestracji ocenianego leku.

- **Zespół Dravet**

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 05.11.2022 r. Wyszukiwanie nie ograniczono do daty opublikowania wytycznych. Zastosowane w wyszukiwaniu słowa kluczowe obejmowały: *Dravet syndrome, fenfluramine*. Odnaleziono 5 dokumentów wytycznych. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Aktualne wytyczne praktyki klinicznej

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj/zasięg, link	Rekomendowane interwencje
<p>NICE 2021 <i>(The National Institute for Health and Care Excellence)</i> Wielka Brytania</p>	<p>Leczenie pierwszego rzutu</p> <ul style="list-style-type: none"> • należy rozważyć stosowanie topiramatu dla kobiet i dziewcząt w wieku rozrodczym (w tym młodych dziewcząt, które prawdopodobnie będą wymagały leczenia w wieku rozrodczym); • należy rozważyć stosowanie walproinianu sodu lub topiramatu w przypadku chłopców, mężczyzn i kobiet, którzy nie są w wieku rozrodczym; • nie należy oferować walproinianu sodu jako leczenia pierwszego rzutu kobietom i dziewczętom w wieku rozrodczym (w tym młode dziewczęta, które mogą potrzebować leczenia w wieku rozrodczym), chyba że inne opcje są nieskuteczne lub nietolerowane, a stosowana jest ochrona przed zajściem w ciążę. <p>Leczenie wspomagające u dzieci, młodych ludzi oraz dorosłych</p> <ul style="list-style-type: none"> • należy skonsultować się ze specjalistą III stopnia w zakresie leczenia padaczki (ang. tertiary epilepsy specialist), czy leczenie pierwszego rzutu u dzieci, młodzieży i dorosłych z zespołem Dravet jest nieskuteczne lub nietolerowane, i należy rozważyć leczenie wspomagające klobazamem lub styrypentolem; • nie należy stosować: karbamazepiny, gabapentyny, lamotryginy, okskarbazepiny, fenytoiny, pregabaliny, tiagabiny lub wigabatryny. <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie przedstawiono</i></p>
<p>HAS 2021 <i>(Haute Autorité de Santé)</i> Francja</p>	<p>Leczenie należy rozpocząć w przypadku, gdy pojawi się podejrzenie zespołu Dravet, tzn:</p> <ul style="list-style-type: none"> • po pierwszym przedłużającym się napadzie, napadzie gorączkowym lub nie gorączkowym podczas choroby, występującym przed ukończeniem 6 miesiąca życia; • lub w przypadku nawrotu napadów z cechami zespołu Dravet, rozpoczynających się przed ukończeniem 15 miesiąca życia; • jeśli dziecko ma potwierdzoną diagnozę, niezależnie od wieku; <p>Leczenie pierwszego rzutu</p> <ul style="list-style-type: none"> • walproinian sodu, w odpowiedniej dawce; • należy prowadzić ścisłą obserwację, w tym konsultacje najpóźniej w ciągu 3 miesięcy od rozpoczęcia leczenia w celu oceny częstości napadów, tolerancji leczenia, oceny wykonalności i skuteczności protokołu postępowania w nagłych wypadkach oraz pogłębienia wiedzy rodziców na temat postępowania w przypadku wystąpienia napadów. <p>Druga linia leczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • dostosowana jest do profilu rozwojowego dziecka, częstości napadów i różnych typów napadów; • konieczne jest łączenie leków przeciwpadaczkowych; • walproinian sodu może być łączony albo z klobazamem, albo ze styrypentolem, a bo bez styrypentolu, albo z topiramatem; • często konieczna jest terapia skojarzona; • należy dostosować dawkowanie leków przeciwpadaczkowych wraz z wprowadzeniem styrypentolu ze względu na interakcje między lekami;

	<ul style="list-style-type: none"> w zależności od różnych typów napadów można zaproponować kombinację innych leków przeciwpadaczkowych, takich jak etosuksymid w przypadku częstych napadów nieświadomości, inne benzodiazepiny w przypadku mioklonii lub zonisamid w przypadku napadów uogólnionych; w Japonii i Niemczech w serii badań retrospektywnych donoszono o pewnej skuteczności lewiteracetamu u dzieci, a także bromku, skutecznego w uogólnionych napadach toniczno-klonicznych; niektóre leki przeciwpadaczkowe są przeciwwskazane, przynajmniej w dzieciństwie; są to blokery kanałów sodowych (fenytoina, lamotrygina, karbamazepina), które pogłębiają deficyt funkcjonalny w związku z mutacją i wyolbrzymiają jej szkodliwy wpływ poprzez zwiększenie częstości napadów i negatywny wpływ na wyniki poznawcze; kannabidiol (Epidyolex) wykazał skuteczność w napadach drgawkowych, produkt leczniczy objęty tymczasowym zezwoleniem na stosowanie we Francji i oczekuje na wprowadzenie do obrotu, może być oferowany jako trzecia linia, tolerancja jest na ogół dobra, ale może być konieczne dostosowanie stosowanych leków skojarzonych, w szczególności dawek walproinianu sodu i klobazamu, w celu ograniczenia ogólnych działań niepożądanych (senność, astenia); testy czynności wątroby należy regularnie monitorować, a leczenie hepatotoksyczne należy dostosować w przypadku znacznego zwiększenia aktywności aminotransferaz; fenfluramina (Fintepla) jest obiecującą cząsteczką w leczeniu zespołu Dravet, która ma znaczący wpływ na napady u znacznej liczby pacjentów; fenfluraminę można zaproponować na wczesnym etapie ze ścisłym monitorowaniem kardiologicznym przed wprowadzeniem cząsteczki i w trakcie obserwacji z częstością raz na 6 miesięcy w celu monitorowania funkcji zastawek serca. <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie przedstawiono</i></p>
<p>NICE 2019 <i>(The National Institute for Health and Care Excellence)</i> Wielka Brytania</p>	<p>Odnalezione wytyczne opublikowane zostały przed datą rejestracji ocenianego leku</p> <p>Kannabidiol z klobazamem jest zalecany jako opcja leczenia napadów padaczkowych związanych z zespołem Dravet u osób w wieku 2 lat i starszych, tylko jeśli: częstotliwość napadów drgawkowych jest kontrolowana co 6 miesięcy, a leczenie kannabidiolem zostaje przerwane, jeśli częstotliwość napadów nie spadła o co najmniej 30% w porównaniu z 6 miesiącami przed rozpoczęciem leczenia.</p> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie przedstawiono</i></p>
<p>NACP 2017 <i>(North American Consensus Panel)</i> Stany Zjednoczone</p>	<p>Odnalezione wytyczne opublikowane zostały przed datą rejestracji ocenianego leku</p> <p>Profilaktyczne leki przeciwpadaczkowe - leczenie pierwszej linii</p> <ol style="list-style-type: none"> Klobazam i kwasy walproinowe są optymalnymi lekami pierwszego rzutu w zespole Dravet. Leczenie należy rozpocząć od jednego z tych leków, a drugi dodać, jeśli kontrola pozostaje suboptymalna (silna rekomendacja). <p>Dруга linia leczenia</p> <ol style="list-style-type: none"> Styrypentol i topiramát są optymalnymi lekami drugiego rzutu. Jeden z nich należy zastosować, jeśli kontrola napadów pozostaje słaba po zastosowaniu obu terapii pierwszego rzutu (silna rekomendacja). Styrypentol należy stosować w skojarzeniu z walproinianem i klobazamem i nie ma dowodów na poparcie jego stosowania w monoterapii (silna rekomendacja). <p>Inne opcje w kolejnych liniach</p> <ol style="list-style-type: none"> U pacjentów z suboptymalną odpowiedzią na pierwszą i drugą linię leczenia: klonazepam, lewetyracetam i zonisamid są umiarkowanie skuteczne (silna rekomendacja). Etosuksymid (w przypadku nietypowych nieobecności) i fenobarbital mogą być skuteczne (umiarkowana siła rekomendacji). Brak konsensusu co do skuteczności rufinamidu, acetazolamidu lub bromków (konsensus). <p>Postępowanie w stanie padaczkowym – pierwsza linia</p> <ol style="list-style-type: none"> Dożylny benzodiazepiny powinny być lekiem pierwszego rzutu, gdy pacjent zgłasza się do szpitala z trwającym napadem i drugą dawkę benzodiazepiny należy podać w przypadku utrzymującego się napadu padaczkowego; szczególnie jeśli pacjent nie otrzymał domowej dawki leku ratunkowego (silna rekomendacja). <p>Zalecane terapie, jeśli drgawki utrzymują się po dożylnym podaniu benzodiazepiny</p> <ol style="list-style-type: none"> Podanie kwasu walproinowego (silna rekomendacja). Stosowanie terapii alternatywnych – medyczna marihuana jest umiarkowanie skuteczna w zespole Dravet (silna rekomendacja). Nie ma konsensusu co do konkretnego zalecanego rodzaju medycznej marihuany. <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie przedstawiono</i></p>
<p>ILAE 2015 <i>(International League Against Epilepsy)</i> Zasięg ogólnosiwiatowy</p>	<p>Odnalezione wytyczne opublikowane zostały przed datą rejestracji ocenianego leku</p> <p>Zespół Dravet</p> <ul style="list-style-type: none"> Styrypentol (w połączeniu z walproinianem sodu i klobazamem) – skuteczny [dowód: silny, rekomendacja A]; Topiramát – prawdopodobnie skuteczny [dowód: słaby, rekomendacja C]; Zonisamid – prawdopodobnie skuteczny [dowód: słaby, rekomendacja C]; Walproinian sodu – prawdopodobnie skuteczny [dowód: słaby, rekomendacja C]; Bromki – prawdopodobnie skuteczne [dowód: słaby, rekomendacja C]; Dieta ketogeniczna – prawdopodobnie skuteczna [dowód: słaby, rekomendacja C]; Lamotrygina – zastrzeżenie [dowód: silny, rekomendacja A]; Karbamazepina – zastrzeżenie [dowód: silny, rekomendacja A]; Fenytoina – zastrzeżenie [dowód: silny, rekomendacja A];

	<i>Poziom dowodów: A – ≥ 1 badania klasy I lub metaanaliza spełniające kryteria klasy I lub ≥ 2 badania klasy II; B – 1 badanie lub metaanaliza klasy II spełniające kryteria klasy II C – ≥ 2 badania klasy III z podwójnie ślełą próbą lub metodą otwartej próby; D – 1 badanie klasy III z podwójnie ślełą próbą lub badaniem otwartym lub ≥ 1 badanie kliniczne klasy IV lub dane z raportów komisji ekspertów, opinie doświadczonych klinicystów; E – brak bezpośrednio stosowanych dowodów klinicznych, na których można by oprzeć zalecenia.</i>
--	---

Podsumowanie

Odnaleziono pięć dokumentów wytycznych odnoszących się do leczenia zespołu Dravet. Jako leczenie pierwszego rzutu najczęściej stosuje się **walproinian sodu** lub **kwasy walproinowe**. Leczeniem drugiego rzutu jest **styrypentol**, **klobazam**, **topiramid**, także jako leczenie skojarzone. Pozostałymi lekami wymienionymi jako leczenie w dalszej linii lub bez przypisania linii są: **etosuksymid**, **zonisamid**, **fenobarbital**, **lewetyracetam**, **klonazepam**, **bromki**, **dieta ketogeniczna**. Lekami wykazującymi skuteczność w leczeniu zespołu Dravet są także **kannabidiol/medyczna marihuana** oraz **fenfluramina**. Warto zauważyć, iż trzy z pięciu odnalezionych wytycznych zostały opublikowane przed datą rejestracji ocenianego leku.

8. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W celu odnalezienia rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych produktu Fintepla we wskazaniach: padaczka, padaczka lekooporna oraz zespół Dravet u pacjentów powyżej 2. roku życia, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA i organizacji ochrony zdrowia:

- Anglia - <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 – <http://www.health.gov.au>, <http://www.pbs.gov.au/pbs/home>

W wyniku wyszukiwania odnaleziono dwie rekomendacje pozytywne oraz jedną rekomendację pozytywną warunkową odnoszące się do finansowania leku Fintepla we wskazaniu tożsamym ze wskazaniem rejestracyjnym lub podobnym.

Niemiecka Agencja G-BA dopuszcza stosowanie preparatu Fintepla we wskazaniu identycznym ze wskazaniem rejestracyjnym, ze względu na jego dodatkową korzyść terapeutyczną w grupie pacjentów, której dotyczy wskazanie. Brytyjska Agencja NICE rekomenduje stosowanie fenfluraminy jako dodatek do innych leków przeciwpadaczkowych w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Draveta u osób w wieku 2 lat i starszych tylko wtedy, gdy: napady padaczkowe nie zostały opanowane po wypróbowaniu 2 lub więcej leków przeciwpadaczkowych, częstotliwość napadów drgawkowych jest sprawdzana co 6 miesięcy, a fenfluramina jest odstawiana, jeśli częstość napadów nie spadła o co najmniej 30% w porównaniu z 6 miesiącami przed rozpoczęciem leczenia oraz gdy podmiot odpowiedzialny dostarcza fenfluraminę zgodnie z ustaleniami handlowymi. Francuska Agencja HAS wskazuje, iż Fintepla stanowi opcję leczenia wspomagającą inne leki przeciwpadaczkowe w terapii napadów padaczkowych związanych z zespołem Draveta, u pacjentów w wieku 2 lat i starszych wykazujących lekooporność, jednak podkreśla potrzebę regularnej ponownej oceny korzyści z leczenia.

Odnaleziono również dokument walijskiej Agencji AWMSG z 2020 roku, w którym zaznaczono, iż fenfluramina (produkt leczniczy Fintepla) został wyłączony z oceny ze względu na prowadzoną wówczas ocenę leku przez Agencję NICE.

Tabela 12. Rekomendacje refundacyjne

Instytucja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
NICE 2022 Wielka Brytania	Leczenie napadów drgawkowych związanych z zespołem Dravet	<p>Rekomenduje się stosowanie fenfluraminy jako dodatek do innych leków przeciwpadaczkowych w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Draveta u osób w wieku 2 lat i starszych tylko wtedy, gdy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • napady padaczkowe nie zostały opanowane po wypróbowaniu 2 lub więcej leków przeciwpadaczkowych; • częstotliwość napadów drgawkowych jest sprawdzana co 6 miesięcy, a fenfluramina jest odstawiana, jeśli częstość napadów nie spadła o co najmniej 30% w porównaniu z 6 miesiącami przed rozpoczęciem leczenia; • podmiot odpowiedzialny dostarcza fenfluraminę zgodnie z ustaleniami handlowymi. <p>Leczenie zespołu Draveta często rozpoczyna się od jednego leku przeciwdrgawkowego, takiego jak walproinian sodu. Inne terapie można następnie dodać, jeśli napady nie są dobrze kontrolowane. W praktyce standardowa opieka często obejmuje kombinację 3 leków przeciwpadaczkowych. Klinicyści mogą oferować terapie dodatkowe, takie jak kanabidiol z klobazamem lub fenfluramina.</p> <p>Dowody z badań klinicznych pokazują, że fenfluramina po dodaniu do standardowych leków leczniczych zmniejsza liczbę napadów drgawkowych.</p>

		<p>Ponadto może być skuteczniejsza niż kanabidiol z klobazamem w zmniejszaniu liczby napadów, gdy jest stosowana z 2 innymi lekami przeciwpadaczkowymi. Istnieją pewne dowody na to, że dodanie fenfluraminy poprawia jakość życia osób z zespołem Dravet i ich opiekunów w porównaniu z samymi standardowymi lekami pielęgnacyjnymi.</p> <p>Szacunki opłacalności mieszczą się w zakresie, który NICE uważa za dopuszczalne wykorzystanie zasobów NHS. Istnieją dowody na to, że fenfluramina prawdopodobnie przyniesie korzyści wykraczające poza model ekonomiczny. Obejmują one skrócenie czasu trwania napadów, mniejszą liczbę napadów niedrgawkowych oraz poprawę jakości życia. Dlatego zalecana jest fenfluramina.</p>
<p>HAS 2021 <i>Francja</i></p>	<p>Leczenie uzupełniające napadów padaczkowych związanych z zespołem Dravet pacjentów w wieku 2 lat i starszych</p>	<p>Rekomenduje się stosowanie fenfluraminy jako opcji leczenia wspomagającego inne leki przeciwpadaczkowe w terapii napadów padaczkowych związanych z zespołem Dravet, u pacjentów w wieku 2 lat i starszych wykazujących lekooporność (definiowane jako niepowodzenie co najmniej dwóch dobrze prowadzonych i dobrze tolerowanych terapii przeciwpadaczkowych, zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu). Ponieważ dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Fintepla (fenfluramina) ograniczają się do maksymalnego okresu obserwacji przez 3 lata, a leczenie jest przewidziane jako długoterminowe, Komitet podkreśla potrzebę regularnej ponownej oceny korzyści z leczenia. Wobec braku solidnych pośrednich danych porównawczych między dwoma zastrzeżonymi produktami leczniczymi Fintepla (fenfluramina) i Epidyolex (kannabidiol), wybór terapeutyczny między tymi dwoma produktami leczniczymi musi być zgodny z charakterystyką pacjentów, profilem tolerancji cząsteczek i wynikającymi z tego przeciwwskazaniami.</p>
<p>G-BA 2021 <i>Niemcy</i></p>	<p>Leczenie napadów padaczkowych związanych z zespołem Dravet u pacjentów od 2. roku życia jako terapia wspomagająca dla innych leków przeciwpadaczkowych</p>	<p>G-BA dopuszcza stosowanie preparatu Fintepla u pacjentów w wieku 2 lat i starszych z napadami drgawkowymi związanymi z zespołem Dravet. W ocenie G-BA wyniki badań klinicznych oceniających skuteczność fenfluraminy wskazują na dodatkową korzyść terapeutyczną w grupie pacjentów, której dotyczy wskazanie.</p>

9. Alternatywne technologie medyczne

Według informacji otrzymanych od Ministerstwa Zdrowia w ocenianym wskazaniu sprowadzane były następujące produkty lecznicze i środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego: *Betaquik, Carb Zero, Fruiti Vits, K. Yo, Liquigen, MCT Oil, MCT Procal, Apydan, Bedica, Bediol, Bedrocan, Bedrolite, Buccolam, Depamide, Dipromal, Epidiolex, Inovelon, Kaliumbromid, Mexiletine, Orfiril long, Ospolot, Fycompa, Petinimid, Petnidan Saft, Synacthen Depot, Taloxa, Zarontin, Zebinix, Zonegran.*

- **Padaczka, padaczka lekooporna**

Według odnalezionych wytycznych, leczenie przeciwpadaczkowe powinno być zindywidualizowane. Podstawą wyboru LPP powinna być znajomość jego profilu farmakologicznego, mechanizmu działania oraz występowania potencjalnych objawów niepożądanych. Do najczęściej wymienianych leków w odnalezionych rekomendacjach w terapii skojarzonej leczenia padaczki w populacji dorosłych i dzieci należą: karbamazepina, lamotrygina, lewetyracetam, okskarbazepina, perampanel, lakozamid, walproniany, zonisamid i topiramet. Wśród metod nie farmakologicznych, które są rekomendowane w terapii padaczki lekoopornej najczęściej wskazywana jest dieta ketogeniczna, w szczególności u dzieci (niektóre wytyczne wskazują także na możliwość zastosowania u dorosłych). Niemniej jednak zgodnie z opinią ekspercką przygotowaną na potrzeby sprawy, znak OT 4211.6.2022, dotyczącej importu docelowego leku Fycompa (perampanel)⁶, dieta ketogeniczna i kannabinoidy stosuje się jako terapię wspomagającą i nie stanowią technologii alternatywnej we wskazaniu padaczka, czy padaczka lekooporna.

Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ z dnia 20 października 2022 r. do leków finansowanych u pacjentów z padaczką oraz padaczką oporną na leczenie należą:

- walproinian;
- brywaracetam;
- karbamazepina;
- klonazepam;
- etosuksymid;
- gabapentyna;
- lakozamid;
- lamotrygina;
- lewetyracetam;
- okskarbazepina;
- fenobarbital;
- fenytoina;
- tiagabina;
- topiramet;
- wigabatryna;

Podsumowując, wyznaczenie technologii alternatywnych w tym przypadku jest utrudnione, gdyż leczenie padaczki jest dobierane indywidualne, według wieku pacjenta, dostępności produktów, profilu farmakologicznego czy historii leczenia. Biorąc pod uwagę powyższe aspekty uznano, iż technologię alternatywną w ocenianych wskazaniach stanowią inne leki dostępne w ramach importu docelowego.

- **Zespół Dravet**

Z kolei opcje terapeutyczne stosowane we wskazaniu Zespół Dravet stanowią wg EPAR: styrypentol w skojarzeniu z walproinianem sodu lub klobazamem, kanabidiol w skojarzeniu z klobazamem. W II linii rzutu lub

⁶ OT.4211.6.2022 Fycompa (perampanel) we wskazaniu padaczka lekooporna, padaczka lekooporna z napadami ogniskowymi, nr BIP 40/2022, <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2022/983-materialy-2022/7720-40-2022-zlc> [dostęp: 03.11.2022 r.]

jako inne opcje terapeutyczne stosuje się: styrypentol, topiramát, dietę ketogeniczną, lewetyracetam, bromki, stymulację nerwu błędnego. Z kolei zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi w przebiegu zespołu Dravet zaleca się terapię walproinianem sodu w połączeniu albo z klobazamem, albo ze styrypentolem, albo z topiramatem. W zależności od różnych typów napadów można zaproponować kombinację innych leków przeciwpadaczkowych, takich jak etosuksymid w przypadku częstych napadów nieświadomości, inne benzodiazepiny w przypadku mioklonii lub zonisamid w przypadku napadów uogólnionych. Dodatkowo w części wytycznych zaleca się kannabidiol z klobazamem jest jako alternatywna opcja leczenia napadów padaczkowych związanych z zespołem Dravet.

Według Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2022 r. obecnie w Polsce w ramach refundacji aptecznej refundowane są:

- styrypentol – jako terapia wspomagająca (w skojarzeniu z klobazamem lub walproinianem) w zespole Dravet;
- brywaracetam – jako terapia dodana po co najmniej trzech nieudanych próbach leczenia u dzieci powyżej 4 r.ż. i młodzieży poniżej 16. roku życia z encefalopatiami padaczkowymi pod postacią zespołu Lennox-Gastauta, Zespołu Dravet, zespołu Westa i innych rzadkich genetycznie uwarunkowanych encefalopatii padaczkowych;

Ankietowane przez Agencję ekspertki kliniczne jako technologie alternatywne stosowane w zespole Dravet wymieniają: walproinian sodu lub kwas walproinowy, styrypentol, klobazam, jako leczenie pierwszej linii topiramát, etosuksymid oraz zonisamid, a także kannabidiol.

10. Wskazanie dowodów naukowych

10.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu identyfikacji opracowań wtórnych oraz badań pierwotnych dotyczących stosowania produktu Fintepla we wskazaniu: padaczka, padaczka lekooporna, zespół Dravet u pacjentów powyżej 2. roku życia, przeprowadzono wyszukiwanie w następujących bazach informacji medycznej: Medline (via Pubmed), Embase (via Ovid) oraz The Cochrane Library.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 22.08.2022 r., z wykorzystaniem strategii, przedstawionych w zał. 13.1. niniejszego opracowania. W strategii wyszukiwania zastosowano kwerendy dotyczące ocenianej populacji i interwencji. Kryteria selekcji publikacji do niniejszego opracowania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 13. Kryteria selekcji badań do przeglądu Agencji

Element PICOS	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja (P)	Chorzy z padaczką, padaczka lekooporna lub zespołem Dravet u pacjentów powyżej 2. roku życia	Populacja chorych inna niż określona w kryteriach włączenia
Interwencja (I)	Fintepla (substancja: fenfluramina (fenfluraminy chlorowodorek))	Inna niż kryteriach włączenia.
Komparator (C)	Nie ograniczono	Nie ograniczono
Punkty końcowe (O)	Nie ograniczono	Nie ograniczono
Typ badań (S)	Poszukiwano doniesień o najwyższym poziomie wiarygodności: <ul style="list-style-type: none"> metaanalizy, przeglądy systematyczne, randomizowane badania z grupą kontrolną; 	<ul style="list-style-type: none"> Artykuły pogładowe, opinie; Badania dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki, biochemii; Badania nieoceniające skuteczności klinicznej i/lub bezpieczeństwa wnioskowanej technologii medycznej; Opisy przypadków;
Inne	Publikacje w językach: angielskim, polskim	<ul style="list-style-type: none"> Publikacje w innych językach niż te podane w kryteriach włączenia; Badania przeprowadzone na modelach zwierzęcych, <i>in vitro</i> bądź liniach komórkowych; Publikacje w formie abstraktów;

W pierwszej kolejności poszukiwano dowodów najwyższej jakości (tj. przeglądów systematycznych z metaanalizą oraz randomizowanych badań z grupą kontrolną). W przypadku ich braku dopuszczano dowody niższej jakości.

Selekcję badań wykonywało dwóch analityków pracujących niezależnie. Przegląd przeprowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. W przypadku rozbieżności, badania włączano/wyłączano w drodze konsensusu. Osiągnięto 100% zgodności między analitykami.

10.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono 377 publikacje spełniające kryteria wyszukiwania. Na podstawie abstraktów stwierdzono, że kryteria włączenia do przeglądu spełnia pięć publikacji w tym dwa badania randomizowane (RCT):

- **Lagae 2019** – randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo badanie kliniczne, do którego włączano dzieci i młodych dorosłych z zespołem Dravet;
- **Nabbout 2020** – podwójnie zaślepienie kontrolowane placebo, wielośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne w grupach równoległych, do którego włączano dzieci w wieku od 2 do 18 lat z potwierdzonym klinicznie rozpoznaniem zespołu Dravet, które otrzymywały stabilne schematy leczenia przeciwpadaczkowego zawierające styrypentol.

W ramach przeglądu zidentyfikowano również dodatkowe jednoramienne badania pierwotne przeprowadzone w populacji pacjentów z zespołem Dravet (Bishop 2021, Lai 2020 oraz Sullivan 2020), jednak odstąpiono od ich opisanego w niniejszym raporcie ze względu na odnalezienie badań wyższej jakości.

Ponadto odnaleziono trzy opracowania wtórne:

- **Linley 2022** – przegląd systematyczny z metaanalizą przeprowadzony w celu pośredniego porównania skuteczności i bezpieczeństwa fenfluraminy z kannabidiolem w zespole Dravet. Warto zauważyć, iż niniejszy przegląd został opublikowany w formie pre-print i nie został dotychczas poddany recenzji. Z tego względu należy wyniki płynące z niniejszej publikacji traktować z ostrożnością;
- **Wu 2022** – przegląd systematyczny z metaanalizą mający na celu porównanie i ocenę skuteczności i bezpieczeństwa leków przeciwpadaczkowych w leczeniu uzupełniających zespołu Dravet;
- **Devi 2021** – przegląd systematyczny przeprowadzony w celu pośredniego porównania leczenia fenfluraminą, kannabidiolem i styrypentolem w zespole Dravet.

Należy zaznaczyć, iż w każdym z odnalezionych badań wtórych włączono do przeglądu oba badania RCT, zidentyfikowane w ramach niniejszego przeglądu.

Warto zauważyć, iż w ramach przeglądu odnaleziono badania odnoszące się jedynie do populacji pacjentów z zespołem Dravet. Nie odnaleziono badań w zakresie stosowania fenfluraminy w leczeniu padaczki i padaczki lekoopornej.

10.2.1. Opis badań włączonych do przeglądu

Tabela 14. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
Badania pierwotne				
<p>Lagae 2019</p> <p>Typ: Wieloośrodkowe, randomizowane (1:1:1), podwójnie zaślepienie badanie kliniczne kontrolowane placebo, z grupami równoległymi</p> <p><i>Źródło finansowania: Zogenix, Inc.</i></p>	<p><u>Liczba ośrodków:</u> wieloośrodkowe, ośrodki zlokalizowane w 9 krajach;</p> <p><u>Liczba ramion:</u> 3;</p> <p><u>Randomizacja:</u> tak;</p> <p><u>Zaślepienie:</u> tak;</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> faza początkowa (przed randomizacją): 6 tyg., faza ustalania dawki (T): 2 tyg., faza podtrzymująca (M): 12 tyg.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Osoby w wieku od 2 do 18 lat; • Rozpoznanie kliniczne zespołu Dravet, w którym napady drgawkowe nie są w pełni kontrolowane przez obecne leki przeciwpadaczkowe; • Spełnienie wszystkich 5 następujących kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> a) Początek napadów padaczkowych w pierwszym roku życia u zdrowego niemowlęcia, b) W wywiadzie napady padaczkowe, które były uogólnione toniczno-kloniczne albo jednostronne kloniczne lub obustronne kloniczne, i były długotrwałe. c) Normalny przebieg początkowego rozwoju, d) W wywiadzie prawidłowy wynik rezonansu magnetycznego mózgu (MRI) bez wad korowych mózgu, e) Brak alternatywnej diagnozy; • Spełnienie przynajmniej jednego z 3 następujących kryteriów: 	<p><u>Interwencja:</u> chlorowoderek fenfluraminy, doustnie, dwa razy dziennie</p> <p>Interwencja, ramię I (N=39): FFA – 0,2 mg/kg/dzień (roztwór doustny, stosowanie dwa razy dziennie (BID) w równo podzielonych dawkach z jedzeniem, maksymalna dawka 30 mg/dzień)</p> <p>Interwencja, ramię II (N=40): FFA – 0,8 mg/kg/dzień (roztwór doustny, stosowanie dwa razy dziennie (BID) w równo podzielonych dawkach z jedzeniem, maksymalna dawka 30 mg/dzień)</p> <p><u>Komparator (N=40):</u> Placebo (stosowanie dwa razy dziennie (BID)), w postaci nierozróżnialnej z lekiem</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zmniejszenie średniej miesięcznej (28 dni) częstości napadów padaczkowych, skorygowanej względem wartości początkowych <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <p>Główne drugorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli $\geq 50\%$ zmniejszenie częstości napadów drgawkowych w stosunku do wartości początkowej; • Najdłuższy okres bez napadów; • Pacjenci z klinicznie istotną poprawą w ocenie badacza; • Przyrost jakości życia wg skali QoL in Children Epilepsy;

		<p>a) Pojawienie się innego typu napadu, w tym napadu mioklonicznego, uogólnionego toniczno-klonicznego, tonicznego, atonicznego, napadu nieświadomości i/lub ogniskowego, który rozwinął się po pierwszym typie napadu,</p> <p>b) Drgawki wywołane długotrwałym narażeniem na wysokie temperatury i/lub drgawki związane z gorączką spowodowaną chorobą lub szczepieniem, gorącymi kąpielami, wysokim poziomem aktywności, i nagłą zmianą temperatury, i/lub drgawki spowodowane przez silne światło naturalne i/lub fluorescencyjne, a także pewne wzorce wizualne;</p> <p>c) Wyniki testów genetycznych zgodne z rozpoznaniem zespołu Dravet;</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wystąpienie ≥ 4 napadów drgawkowych (toniczne, toniczno-atoniczne, toniczno-kloniczne lub kloniczne) podczas 4 tygodni w ciągu ostatnich 12 tygodni przed badaniem przesiewowym; • Wszystkie leki lub interwencje stosowane w leczeniu padaczki (w tym dieta ketogeniczna i stymulator/stymulacja nerwu błędnego) były stabilne przez co najmniej 4 tygodnie przed badaniem przesiewowym i oczekiwano, że pozostaną stabilne przez cały czas trwania badania. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Tętnicze nadciśnienie płucne, • Aktualnie lub w przeszłości choroba sercowo-naczyniowa lub mózgowo-naczyniowa, taka jak choroba zastawka serca, zawał mięśnia sercowego lub udar, 		
--	--	--	--	--

		<ul style="list-style-type: none"> • Jaskra obecnie lub w przeszłości, • Umiarkowane lub ciężkie zaburzenia czynności wątroby, • Otrzymywanie jednocześnie terapii: środkami anorektycznymi; inhibitorami monoaminooksydazy; lekami działającymi poprzez serotoninę, w tym inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny; atomoksetyną lub innymi działającymi ośrodkowo agonistami noradrenergicznymi, lub cyproheptadyną; • Stosowanie obecnie lub w ciągu 21 dni przed badaniem przesiewowym styrypentolu, • Stosowanie obecnie karbamazepiny, okskarbazepiny, eslikarbazepiny, fenobarbitalu lub fenytoiny lub stosowanie którekolwiek z powyższych leków w ciągu ostatnich 30 dni, • Dodatni wynik testu na tetrahydrokannabinol (THC) lub kannabidiol (CBD) podczas wizyty przesiewowej. <p><u>Liczba pacjentów ogółem:</u> 119 w grupie interwencji: ramię I: n=39 ramię II: n=40 w grupie komparatora: placebo: n=40</p>		
<p>Nabbout 2020 Typ: Wieloośrodkowe, randomizowane (1:1), podwójnie zaślepione badanie kliniczne kontrolowane placebo, z grupami równoległymi <i>Źródło finansowania:</i> <i>Zogenix, Inc.</i></p>	<p><u>Liczba ośrodków:</u> wieloośrodkowe, ośrodki w 7 krajach <u>Liczba ramiion:</u> 2 <u>Randomizacja:</u> tak <u>Zaślepienie:</u> tak <u>Okres obserwacji:</u> faza początkowa (przed randomizacją): 6 tyg., faza ustalania dawki (T): 3 tyg., faza podtrzymująca(M): 12 tyg. Inne informacje: wszyscy pacjenci włączeni do tego badania byli leczeni styrypentolem. Badanie miało na celu wykazanie, że fenfluramina pozwala uzyskać kontrolę napadów padaczkowych, gdy nie udało się jej</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Osoby w wieku od 2 do 18 lat; • Rozpoznanie kliniczne zespołu Dravet, w którym napady drgawkowe nie są w pełni kontrolowane przez obecne leki przeciwpadaczkowe; • Spełnienie wszystkich 5 następujących kryteriów: <ol style="list-style-type: none"> a) Początek napadów padaczkowych w pierwszym roku życia u zdrowego niemowlęcia, b) W wywiadzie napady padaczkowe, które były uogólnione toniczno-kloniczne albo jednostronne kloniczne lub obustronne kloniczne, i były długotrwałe; c) Normalny przebieg początkowego rozwoju, 	<p><u>Interwencja:</u> fenfluramina Interwencja: fenfluramina – 0,4 mg/kg/dobę (stosowanie dwa razy dziennie (BID) w równo podzielonych dawkach, maksymalna dawka 20 mg/dobę) <u>Komparator:</u> Placebo (stosowanie dwa razy dziennie (BID));</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zmniejszenie średniej miesięcznej (28 dni) częstości napadów padaczkowych, skorygowanej względem wartości początkowych (analiza okresu T+M) <p><u>Pozostałe (wybrane):</u> Główne drugorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli $\geq 50\%$ zmniejszenie częstości napadów drgawkowych w stosunku do wartości początkowej;

	uzyskać stosując styrypentol.	<p>d) W wywiadzie prawidłowy wynik rezonansu magnetycznego mózgu (MRI) bez wad korowych mózgu,</p> <p>e) Brak alternatywnej diagnozy;</p> <ul style="list-style-type: none"> • Spełnienie przynajmniej jednego z 3 następujących kryteriów: <p>a) Pojawienie się innego typu napadu, w tym napadu mioklonicznego, uogólnionego toniczno-klonicznego, tonicznego, atonicznego, napadu nieświadomości i/lub ogniskowego, któremu rozwinął się po pierwszym typie napadu,</p> <p>b) Drgawki wywołane długotrwałym narażeniem na wysokie temperatury i/lub drgawki związane z gorączką spowodowaną chorobą lub szczepieniem, gorącymi kąpielami, wysokim poziomem aktywności, i nagłą zmianą temperatury, i/lub drgawki spowodowane przez silne światło naturalne i/lub fluorescencyjne, a także pewne wzorce wizualne;</p> <p>c) Wyniki testów genetycznych zgodne z rozpoznaniem zespołu Dravet;</p> <ul style="list-style-type: none"> • Otrzymywanie terapeutycznie odpowiedniej i stabilnej dawki styrypentolu, klobazamu i/lub kwasu walproinowego przez co najmniej 4 tygodnie przed badaniem przesiewowym i oczekiwano, że dawki leków pozostaną stabilne przez całe badanie. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> Główne kryteria wyłączenia (z clinicaltrials):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tętniczne nadciśnienie płucne, • Aktualnie lub w przeszłości choroba sercowo-naczyniowa lub mózgowo-naczyniowa, taka jak choroba zastawek serca, zawał mięśnia sercowego lub udar, • Obecnie lub w ciągu poprzedniego roku stwierdzony jadłowstręt psychiczny, bulimia lub depresja, które wymagały leczenia medycznego lub psychologicznego przez okres dłuższy niż 1 miesiąc, 		<ul style="list-style-type: none"> • Najdłuższy okres bez napadów; • Pacjenci z klinicznie istotną poprawą w ocenie badacza;
--	-------------------------------	--	--	--

		<ul style="list-style-type: none"> Jaskra obecnie lub w przeszłości, Otrzymywanie jednocześnie terapii: środkami anorektycznymi działającymi ośrodkowo; inh bitorami monoaminooksydazy; lekami działającymi poprzez serotoninę, w tym inh bitorami wychwyty zwrotnego serotoniny; tryptanami, atomoksetyną lub innymi działającymi ośrodkowo agonistami noradrenergicznymi, cyproheptadyną i/lub inh bitorami/substratami CYP 2D6/3A4/2B6; Stosowanie obecnie karbamazepiny, okskarbazepiny, eslikarbazepiny, fenobarbitalu lub fenytoiny lub stosowanie którekolwiek z powyższych leków w ciągu ostatnich 30 dni, Dodatni wynik testu na tetrahydrokannabinol (THC) lub kannabidiol (CBD) podczas wizyty przesiewowej. <p><u>Liczba pacjentów ogółem:</u> 87 w grupie interwencji: 43 w grupie komparatora: 44</p>		
Badania wtórne				
<p>Linley 2022 <i>Źródło finansowania: Zogenix International Ltd</i></p>	<p><u>Typ badania:</u> Przegląd systematyczny z metaanalizą.</p> <p><u>Rodzaje włączonych badań:</u> Uwzględniono tylko badania RCT zgłaszające wyniki dla co najmniej 10 pacjentów na ramie leczenia.</p> <p><u>Przeszukane bazy danych:</u> PubMed, Embase</p> <p><u>Data odcięcia:</u> Badania opublikowane przed 30 listopada 2020 roku</p> <p><u>Włączone badania:</u> Łącznie 4 badania III fazy kontrolowane placebo, dwa rejestracyjne dla fenfluraminy (Lagae 2019 i Nabbout 2020) oraz dwa dla kannabidiolu (Devinsky 2017 i Miller 2020) w zespole Dravet. Zidentyfikowano</p>	<p><u>Populacja:</u> Zespół Dravet N=667</p>	<p><u>Interwencja:</u> Leki przeciwpadaczkowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> Fenfluramina (z/bez jednoczesnym podawaniem styrypentolu); Kannabidiol (z/niezależnie od jednoczesnego stosowania klobazamu); 	<p><u>Oceniane punkty końcowe:</u> <i>Analiza skuteczności</i></p> <ul style="list-style-type: none"> zmniejszenie w stosunku do wartości wyjściowej miesięcznej częstości napadów konwulsyjnych (MCSF), odsetek odpowiedzi zdefiniowanych przez > 25%, >50% (znaczące klinicznie), >75% (głębokie) zmniejszenie w stosunku do wartości wyjściowej w MCSF, brak napadów konwulsyjnych (redukcja o 100%), <p><i>Analiza bezpieczeństwa:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> częstość występowania jakichkolwiek poważnych

	również dodatkowe badanie fazy III, kontrolowane placebo RCT z fenfluraminą (badanie 3), opublikowane jedynie jako plakat konferencyjny w momencie zakończenia wyszukiwania (Sullivan 2020)			<p>zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TEAE),</p> <ul style="list-style-type: none"> • częstość występowania jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych związanych z podaniem fenfluraminy i kannabidiolu,
<p>Wu 2022 Źródło finansowania: National Natural Science Foundation of China (Grant No. 81570417)</p>	<p><u>Typ badania:</u> Przegląd systematyczny z metaanalizą.</p> <p><u>Rodzaje włączonych badań:</u> Badania RCT, badania OLE (ang. ppen-label extension) lub badania postkomercyjne z uczestnikami, u których zdiagnozowano zespół Dravet na podstawie opinii lekarza.</p> <p><u>Przeszukane bazy danych:</u> PubMed, Embase, the Cochrane Library, Web of Science.</p> <p><u>Data odcięcia:</u> Badania opublikowane przed 3 marca 2022 roku.</p> <p><u>Włączone badania:</u> Siedem RCT obejmujących 634 pacjentów i dziesięć badań OLE obejmujących 1121 pacjentów spełniło kryteria włączenia do tego badania.</p>	<p><u>Populacja:</u> Zespół Dravet N=634</p>	<p><u>Interwencja:</u> Leki przeciwpadaczkowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • styrypentol, • kannabidiol, • fenfluramina, • soticlestat. 	<p><u>Oceniane punkty końcowe:</u> <i>Analiza skuteczności</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • $\geq 50\%$ zmniejszenie częstości napadów w porównaniu z wartością wyjściową. <p><i>Analiza bezpieczeństwa</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • częstość występowania zdarzeń niepożądanych (AE) i poważnych zdarzeń niepożądanych (SAE) podczas leczenia.
<p>Devi 2021 Źródło finansowania: brak</p>	<p><u>Typ badania:</u> Przegląd systematyczny z przeprowadzonym pośrednim porównaniem leczenia fenfluraminą, kannabidiolem i styrypentolem w zespole Dravet.</p> <p><u>Rodzaje włączonych badań:</u> Tylko randomizowane kontrolowane badania (RCT) oceniające bezpieczeństwo i skuteczność leków przeciwpadaczkowych w leczeniu zespołu Dravet kwalifikowały się do przeglądu.</p>	<p><u>Populacja:</u> Zespół Dravet N=565</p>	<p><u>Interwencja:</u> Leki przeciwpadaczkowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • styrypentol; • kannabidiol; • fenfluramine; 	<p><u>Oceniane punkty końcowe:</u> <i>Analiza skuteczności</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • $\geq 50\%$ zmniejszenie częstości napadów drgawkowych w stosunku do wartości wyjściowej; <p><i>Analiza bezpieczeństwa</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TEAE);

	Przeszukane bazy danych. PubMed, Embase. Data odcięcia: Badania opublikowane przed 8 grudnia 2020 roku. Włączone badania: Do przeglądu uwzględniono pięć badań oceniających trzy leki — stiryntol, kannabidiol i fenfluraminę.			
--	---	--	--	--

Wiarygodność badań RCT włączonych do raportu oceniono z zastosowaniem narzędzia z *Risk of Bias Tool 2.0* wg *Cochrane Collaboration*. Natomiast jakość badań wtórnych oceniono za pomocą skali AMSTAR 2.

Poniżej przedstawiono ocenę jakości badań uwzględnionych w przeglądzie.

Tabela 15. Ryzyko błędu systematycznego wg Cochrane RoB 2.0

Badanie	Rodzaj błędu						Ogółem
	Proces randomizacji	Ukrycie kodu alokacji	Skuteczność i bezpieczeństwo		Kompletność danych	Selektywne raportowanie wyników	
			Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego	Zaślepienie oceny wyników			
Lagae 2019	niskie	pewne zastrzeżenia	niskie	niskie	pewne zastrzeżenia	niskie	pewne zastrzeżenia
Nabbout 2020	niskie	pewne zastrzeżenia	niskie	niskie	pewne zastrzeżenia	niskie	pewne zastrzeżenia

W badaniu Lagae 2019 zidentyfikowano niskie ryzyko błędu systematycznego w 3 z 5 domen, tym samym ogólna ocena ryzyka błędu systematycznego została określona na „pewne zastrzeżenia”. W badaniu Nabbout 2020 również zidentyfikowano niskie ryzyko błędu systematycznego w 3 z 5 domen oraz pewne zastrzeżenia w 2 z 5 domen, tym samym ogólna ocena ryzyka błędu systematycznego również została określona na „pewne zastrzeżenia”. Uwagi co do jakości badań są pochodną ograniczeń wynikających z przedstawionej metodyki. Niemniej jednak badania zostało zaprojektowane zgodnie ze standardami badań nad lekami przeciwpadaczkowymi i ograniczenia te wynikają ze specyfiki samej choroby (pomiar punktu końcowego obarczony subiektywnością) oraz z niewielkiej częstości występowania tego schorzenia (mała populacja pacjentów kwalifikująca się do badania).

Tabela 16. Ocena jakości badań wtórnych wg skali AMSTAR 2

Ocena jakości badań wtórnych	Linley 2022	Wu 2022	Devi 2021
Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?	nie	częściowo	częściowo
Czy raport z przeglądu zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody przeglądu zostały określone przed przeprowadzeniem przeglądu i czy raport uzasadniał jakiegokolwiek znaczące odstępstwa od protokołu?	nie	częściowo	nie
Czy autorzy przeglądu wyjaśnili kryteria wyboru typów badań klinicznych?	tak	tak	tak
Czy selekcja badań została powtórzona?	tak	nie	nie
Czy ekstrakcja danych została powtórzona?	nie	nie	nie
Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań i uzasadnili wykluczenia?	nie	częściowo	nie
Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo?	nie	tak	tak
Czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?	tak	tak	tak
Czy autorzy przeglądu opisali źródła finansowania badań włączonych do przeglądu?	nie	nie	nie

Jeśli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednie metody statystyczne zestawienia wyników?	tak	tak	tak
Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ ryzyka błędu w poszczególnych badaniach na wyniki metaanalizy lub inne syntezy dowodów?	nie	tak	tak
Czy autorzy przeglądu uwzględniają ryzyko błędu w poszczególnych badaniach podczas interpretowania/omawiania wyników przeglądu?	nie	nie	nie
Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczające wyjaśnienia i dyskusję na temat jakiegokolwiek heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach przeglądu?	częściowo	nie	tak
Jeżeli przeprowadzono syntezę ilościową, czy autorzy przeglądu przeprowadzili odpowiednie badanie dotyczące błędu publikacji (błąd typu „małe badanie”) i omówili jego prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?	nie	nie	nie
Czy autorzy przeglądu zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów, w tym wszelkie źródła finansowania, z których otrzymali środki na przeprowadzenie przeglądu?	częściowo	tak	tak
Ogólna ocena	niska	niska	niska

Zgodnie z oceną analityków Agencji, wszystkie opracowania wtórne, włączone do niniejszego raportu, charakteryzowały się niską jakością wg skali AMSTAR 2, co spowodowane było głównie nieprzedstawieniem listy badań wykluczonych z przeglądu oraz brakami w innych domenach, m.in. brakiem przedstawienia kryteriów wyboru badań, brakiem uwzględnienia ryzyka błędu podczas interpretacji wyników badania lub braku oceny wpływu błędu publikacji.

10.2.2. Wyniki skuteczności

Badania pierwotne

Lagae 2019

W badaniu Lagae 2019 analizę skuteczności przeprowadzono w populacji *intention-to-treat* (ITT), obejmującej wszystkich pacjentów, którzy otrzymywali co najmniej 4 tygodnie leczenia w okresie utrzymywania (maintenance period), i dla których compliance wyniósł co najmniej 80%, a także przeprowadzono zmodyfikowaną analizę w populacji wyodrębnionej zgodnie z zaplanowanym leczeniem (mITT), którą definiowano jako otrzymujących co najmniej jedną dawkę badanego leku oraz posiadających dane z dzienniczka napadów co najmniej tydzień po zakończeniu leczenia.

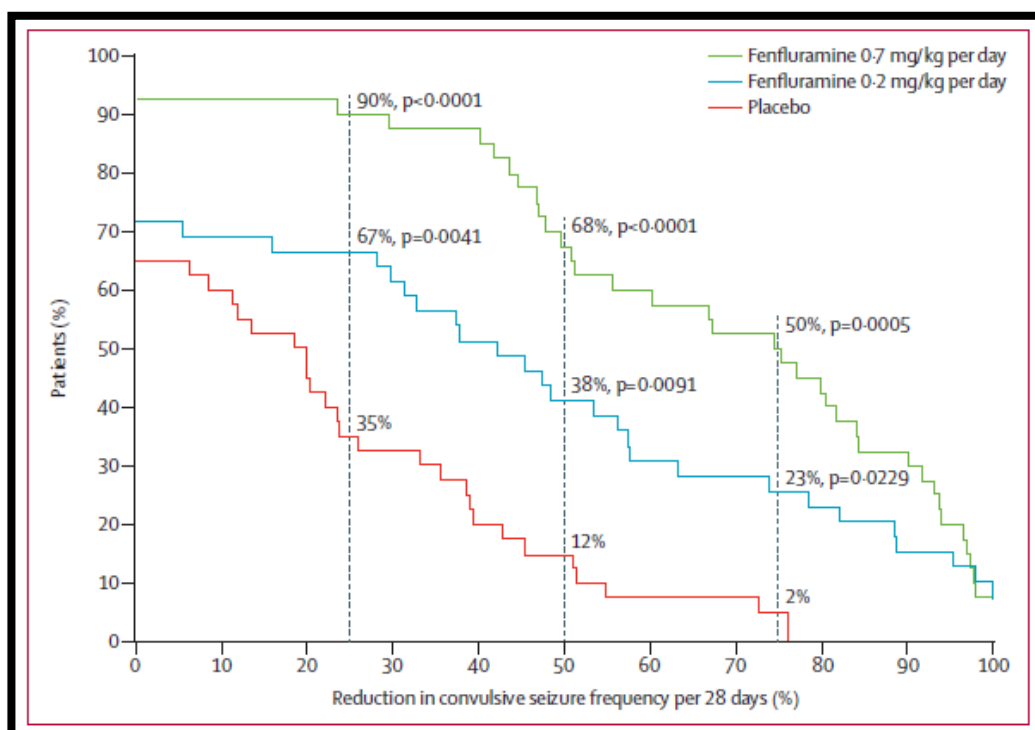
W tabeli poniżej zaprezentowano wyniki dla pierwszorzędowych i części drugorzędowych punktów końcowych, w tym punktów końcowych niezwiązanych z napadami.

Tabela 17. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu Lagae 2019: FFA vs PLC (wybrane punkty końcowe)

Punkt końcowy	FFA (0,7 mg/kg na dzień) (n=40)	FFA (0,2 mg/kg na dzień) (n=39)	Placebo (n=40)
Zmiana częstości napadów drgawkowych w ciągu 28 dni vs. placebo, % (95% CI)	-62,3 (-47,7; -72,8)	-32,4 (-6,2; -51,3)	-
<i>p</i>	<i>p</i> <0,0001	<i>p</i> =0,0209	-
Częstość napadów drgawkowych w ciągu 28 dni, zmiana procentowa od wartości początkowej, mediana (zakres)	-74,9 (-100; 196,4)	-42,3 (-100; 197,6)	-19,2 (-76,1; 51,8)
<i>p</i>	<i>p</i> <0,0001	<i>p</i> =0,2035	-
50% zmniejszenie częstości napadów drgawkowych, n (%)	27 (68)	15 (38)	5 (12)
<i>p</i>	<i>p</i> <0,0001	<i>p</i> =0,0091	-
OR (95% CI)	15,0 (4,5; 50,0)	4,8 (1,5; 15,0)	-
Najdłuższy okres bez napadów (dni), średnia	32,9 (27,5)	26,0 (31,7)	10,6 (6,0)
Mediana (zakres)	25,0 (2; 97)	15 (3; 106)	9,5 (2; 23)
Oszacowana mediana różnicy w leczeniu (95% CI)	15,5 (6; 25)	4,5 (0; 9)	-

<i>p</i>	<i>p</i> =0,0001	<i>p</i> =0,0352	–
Klinicznie istotna poprawa w oparciu o skalę <i>Clinical Global Impression of Improvement</i> , ocena rodziców lub opiekunów, bardzo się poprawiła lub znacznie się poprawiła, <i>n</i> (%)	22 (55)	16 (41)	4 (10)
<i>p</i>	<i>p</i> <0-0001	<i>p</i> =0-0036	–
Ocena badacza, bardzo się poprawiła lub znacznie się poprawiła, <i>n</i> (%)	25 (62)	16 (41)	4 (10)
<i>p</i>	<i>p</i> <0-0001	<i>p</i> =0-0032	–
Jakość życia w skali <i>Quality of Life in Childhood Epilepsy</i> , średnia	38,4 (12,8)	42,4 (12,3)	34,6 (10,4)
Zmiana od wartości wyjściowej, średnia	5,8 (11,7)	0,8 (11,8)	1,5 (8,7)
<i>p</i>	<i>p</i> =0-2807	<i>p</i> =0-3683	–

Wyniki analizy skuteczności wskazują, iż przy dawce 0,2 mg/kg/dzień osiągnięto zmniejszenie średniej miesięcznej częstości napadów padaczkowych o 42,3%. Przy dawce 0,7 mg/kg/dzień osiągnięto zmniejszenie średniej miesięcznej częstości napadów padaczkowych o 74,9%. W grupie placebo spadek wynosił 19,2%. Odsetek pacjentów z $\geq 50\%$ zmniejszeniem miesięcznej częstości napadów padaczkowych przy dawce 0,2 mg/kg/dzień wynosił 38% (15/39). Odsetek pacjentów z $\geq 50\%$ zmniejszeniem miesięcznej częstości napadów padaczkowych przy dawce 0,7 mg/kg/dzień wynosił 68% (27/40), a w przypadku placebo 12% (5/40). Mediana najdłuższego okresu bez napadów padaczkowych przy dawce 0,2 mg/kg/dzień wynosiła 15 dni (zakres: 3-106). Mediana najdłuższego okresu bez napadów padaczkowych przy dawce 0,7 mg/kg/dzień wynosiła 25 dni (zakres: 2-97), a w grupie placebo 9,5 dnia (zakres: 2-23). Odsetek pacjentów z klinicznie istotną poprawą w ocenie badacza w oparciu o skalę *Clinical Global Impression of Improvement* wynosił przy dawce 0,2 mg/kg/dzień 41% (16/39) przy 10% (4/40) w grupie placebo. Odsetek pacjentów z klinicznie istotną poprawą wynosił przy dawce 0,7 mg/kg/dzień 62,5% (25/40) przy 10% (4/40) w grupie placebo. Z kolei przy dawce 0,2 mg/kg/dzień wystąpiła zmiana w jakości życia na korzyść placebo. Przy dawce 0,7 mg/kg/dzień nastąpiła zmiana w jakości życia na korzyść interwencji, jednak wynik nie osiągnął istotności statystycznej. Do oceny użyto skali *Quality of Life in Childhood Epilepsy*.



Rysunek 7. Skumulowana krzywa odpowiedzi dla procentowego zmniejszenia miesięcznej częstości napadów drgawkowych podczas połączonych okresów zwiększania dawki i leczenia podtrzymującego [Lagae 2019]

Dodatkowo, na rycinie przedstawiono wyniki redukcji częstości napadów drgawkowych w ciągu 28-dniowego okresu obserwacji (%). W odniesieniu do wyników, u istotnie większego odsetka pacjentów otrzymujących

którąkolwiek z dawek fenfluraminy zaobserwowano zmniejszenie miesięcznej częstości napadów drgawkowych (MCSF, ang. monthly convulsive seizure frequency) we wszystkich kategoriach ($\geq 25\%$, $\geq 50\%$ lub $\geq 75\%$) w porównaniu z pacjentami w grupie placebo.

Nabbout 2020

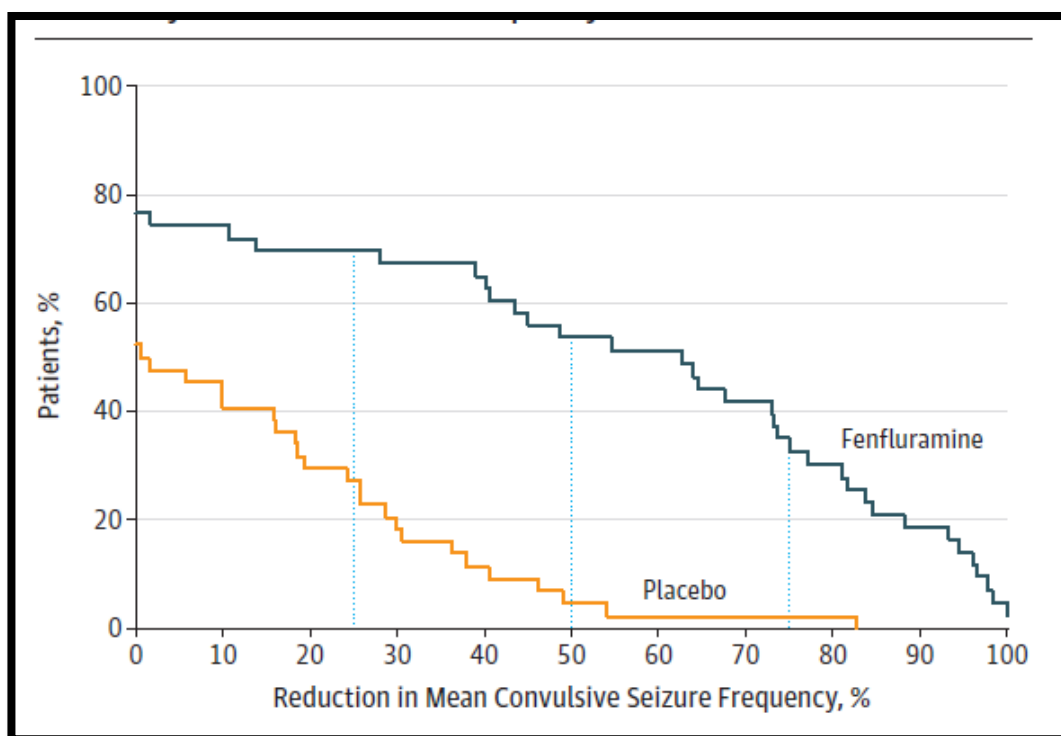
W badaniu pacjenci z 6 lub więcej napadami drgawkowymi podczas 6-tygodniowego okresu wyjściowego zostali losowo przypisani do grupy otrzymującej fenfluraminę w dawce 0,4 mg/kg m.c./d (maksymalnie 17 mg/d) lub placebo. Po dostosowaniu dawki (3 tygodnie), dawki przypisane pacjentom utrzymywano przez dodatkowe 12 tygodni. Opiekunowie rejestrowali napady w codziennym elektronicznym dzienniku. Zakwalifikowani pacjenci stanowili dzieci w wieku od 2 do 18 lat z potwierdzonym klinicznie rozpoznaniem zespołu Dravet, które otrzymywały stabilne schematy leczenia przeciwpadaczkowego zawierające styrypentol.

W tabeli poniżej zaprezentowano wyniki dla pierwszorzędowych i części drugorzędowych punktów końcowych, w tym punktów końcowych niezwiązanych z napadami.

Tabela 18. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu Nabbout 2020: FFA vs PLC (wybrane punkty końcowe)

Punkt końcowy	FFA (n=43)	Placebo (n=44)
Procentowa zmiana częstości napadów drgawkowych w stosunku do wartości początkowej w ciągu 28 dni, mediana (zakres)	-63,1 (-100,0; 115,0)	-1.1 (-82,8; 435,1)
<i>p</i>	p<0,001	
Szacowana różnica w porównaniu z placebo w częstości napadów drgawkowych na 28 dni, % (95% CI)	54,0 (35,6-67,2)	1 [odniesienie]
<i>p</i>	p<0,001	
Zmniejszenie częstości napadów drgawkowych w miesiącu (MCSF, ang. monthly convulsive seizure frequency) od wartości początkowej, $\geq 50\%$, n (%)	23 (54)	2 (5)
<i>p</i>	p<0,001	
OR (95% CI)	26,0 (5,5-123,2)	1 [odniesienie]
Najdłuższy okres bez napadów drgawkowych (dni), średnia (odchylenie)	29,7 (27,3)	13,4 (7,5)
Mediana (zakres)	22,0 (3,0-105,0)	13,0 (1,0-40,0)
<i>p</i>	p=0,004	
Klinicznie istotna poprawa w oparciu o skalę <i>Clinical Global Impression of Improvement</i> , ocena rodziców lub opiekunów, bardzo się poprawiła lub znacznie się poprawiła, n (%)	14 (33)	9 (21)
<i>p</i>	p=0,14	
Ocena badacza, bardzo się poprawiła lub znacznie się poprawiła, n (%)	19 (44)	7 (16)
<i>p</i>	p=0,008	

Wyniki analizy skuteczności w badaniu Nabbout 2020 wskazują, iż osiągnięto zmniejszenie średniej miesięcznej częstości napadów padaczkowych względem wartości bazowej w grupie interwencji (fenfluramina i styrypentol), które wyniosło 63,1%, natomiast w grupie kontrolnej (placebo i styrypentol) – 1,1%. Oszacowane zmniejszenie częstości napadów padaczkowych po dodaniu fenfluraminy do standardowej terapii zawierającej styrypentol wyniosło 54,0% [95 CI, 35,6%-67,2%]. Odsetek pacjentów z $\geq 50\%$ zmniejszeniem miesięcznej częstości napadów padaczkowych wyniósł w grupie interwencji 53,5% (23/43), a w grupie kontrolnej 4,5% (2/44). Mediana najdłuższego okresu bez napadów padaczkowych wynosiła w grupie interwencji 22 dni [zakres: 3-105], a w grupie interwencji 13 dni [zakres: 1-40], p= 0,004. Z kolei odsetek pacjentów z poprawą w ocenie badacza wg. skali *Clinical Global Impression of Improvement* wyniósł 44,2% (19/43) w grupie interwencji i 15,8% (7/44) w grupie kontrolnej, p=0,0008.



Rysunek 8. Skumulowane krzywe odpowiedzi dla procentowego zmniejszenia częstości napadów drgawkowych począwszy od fazy baseline [Nabbout 2020]

Dodatkowo, na rycinie przedstawiono wyniki redukcji częstości napadów drgawkowych. Wyniki te odnoszą się do połączonych okresów miareczkowania i utrzymania dawki. Pionowe linie przerywane oznaczają 25%, 50% i 75% redukcję miesięcznej częstości napadów drgawkowych; procenty odpowiadają odsetkowi pacjentów w grupach fenfluraminy lub placebo, którzy osiągnęli lub przekroczyli każdy poziom odpowiedzi. Dwunastu z 44 pacjentów (27%) w grupie placebo i 30 z 43 (70%) w grupie fenfluraminy doświadczyło 25% lub więcej redukcji ($p < 0,001$); 2 z 44 pacjentów (5%) w grupie placebo i 23 z 43 (54%) w grupie fenfluraminy doświadczyło 50% lub więcej redukcji ($p < 0,001$); a 1 z 44 (2%) w grupie placebo i 15 z 43 (35%) w grupie fenfluraminy doświadczył 75% redukcji ($p = 0,003$).

10.2.3. Wyniki bezpieczeństwa

Lagae 2019

Podsumowanie zdarzeń niepożądanych innych niż sercowo-naczyniowe, które wystąpiły u co najmniej 10% pacjentów przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 19. Zdarzenia niepożądane inne niż sercowo-naczyniowe występujące u co najmniej 10% pacjentów [Lagae 2019]

Punkt końcowy	FFA (0,7 mg/kg na dzień) (n=40)	FFA (0,2 mg/kg na dzień) (n=39)	Placebo (n=40)
Pacjenci z ≥ 1 zdarzeniem niepożądanym	38 (95%)	37 (95%)	26 (65%)
Zmniejszony apetyt	15 (18%)	8 (20%)	2 (5%)
Biegunka	7 (18%)	12 (31%)	3 (8%)
Upadek	0	4 (10%)	2 (5%)
Zmęczenie	4 (10%)	4 (10%)	1 (2%)
Ospalność	7 (18%)	4 (10%)	2 (5%)
Zapalenie nosogardzieli	7 (18%)	4 (10%)	5 (12%)
Gorączka	2 (5%)	7 (18%)	8 (20%)
Napad	3 (8%)	4 (10%)	5 (12%)

Senność	4 (10%)	6 (15%)	3 (8%)
Infekcja górnych dróg oddechowych	0	8 (21%)	5 (12%)
Wymioty	3 (8%)	4 (10%)	4 (10%)
Utrata masy ciała	2 (5%)	5 (13%)	0

W niniejszym badaniu zdarzenia niepożądane zgłoszono u 26 (65%) z 40 pacjentów w grupie placebo, 37 (95%) z 39 pacjentów w grupie FFA 0,2 mg/kg/dobę i 38 (95%) z 40 pacjentów w grupie FFA 0,7 mg/kg/dobę dziennie. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi nie związanymi z układem sercowo-naczyniowym u pacjentów leczonych fenfluraminą były zmniejszony apetyt, biegunka, zapalenie nosogardzieli, ospałość, senność i gorączka. U pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi innymi niż sercowo-naczyniowe 94 (93%) ze 101 pacjentów miało nasilenie łagodne do umiarkowanego, w tym 35 (92%) z 38 pacjentów w grupie otrzymującej fenfluraminę w dawce 0,7 mg/kg na dobę, 35 (95%) spośród 37 pacjentów w grupie FFA podawanej w dawce 0,2 mg/kg na dzień i 24 (92%) z 26 pacjentów w grupie placebo.

Nabbout 2020

Podsumowanie zdarzeń niepożądanych innych niż sercowo-naczyniowe, które wystąpiły u co najmniej 10% pacjentów przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 20. Zdarzenia niepożądane inne niż sercowo-naczyniowe występujące u co najmniej 10% pacjentów [Nabbout 2020]

Punkt końcowy	FFA (n=43)	Placebo (n=44)
Pacjenci z ≥ 1 zdarzeniem niepożądanym	42 (98%)	42 (96%)
Pacjenci z ≥ 1 poważnym zdarzeniem niepożądanym związanym z leczeniem	6 (14%)	7 (16%)
Zmniejszony apetyt	19 (44%)	5 (11%)
Gorączka	11 (26%)	4 (9%)
Zmęczenie	11 (26%)	2 (5%)
Biegunka	10 (23%)	3 (7%)
Zapalenie nosogardzieli	7 (16)	15 (34%)
Spadek glukozy we krwi	6 (14%)	2 (5%)
Ospałość	6 (14%)	2 (5%)
Zapalenie oskrzeli	5 (12%)	2 (5%)
Napad	2 (5%)	7 (16%)

Najczęstsze zdarzenia niepożądane pojawiające się podczas leczenia w grupie fenfluraminy obejmowały zmniejszenie apetytu, gorączkę, zmęczenie i biegunkę (Tabela 3). Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem – związane z przerwaniem leczenia wystąpiły u 3 pacjentów. Dwóch pacjentów (4,5%) otrzymujących placebo i 9 pacjentów (20,9%) otrzymujących fenfluraminę doświadczyło spadku masy ciała o 7% lub więcej w stosunku do wartości wyjściowej. Spośród tych pacjentów 5 otrzymywało również topiramát (inny LPP o właściwościach anorektycznych).

10.2.4. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Badania wtórne

Do niniejszego raportu włączono również trzy opracowania wtórne: Linley 2022, Wu 2022 oraz Devi 2021.

Linley 2022

Celem opracowania wtórnego Linley 2022 była ocena skuteczności i bezpieczeństwa dwóch terapii – fenfluraminy i kanabidiolu, stosowanych jako terapie dodatkowe w leczeniu napadów padaczkowych w zespole Dravet.

Do przeglądu włączano badania, w których raportowano zmniejszenie w stosunku do wartości początkowej miesięcznej częstości napadów drgawkowych (MCSF, ang. monthly convulsive seizure frequency), szansę osiągnięcia > 25%, > 50%, > 75% i 100% kontroli napadów oraz prawdopodobieństwo wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TEAE). Skuteczność i bezpieczeństwo oceniono za pomocą bayesowskiej metaanalizy sieciowej. Odnaleziono łącznie pięć badań RCT kontrolowanych placebo (trzy dla fenfluraminy, dwa dla kannabidiolu; N=667).

W odniesieniu do wyników wszystkie schematy leczenia, zarówno fenfluraminą, jak i kanabidiol znacznie zmniejszyły MCSF w porównaniu ze standardową opieką. Przy pośrednim porównaniu fenfluraminy

0,7 mg/kg/dobę (bez jednoczesnego podwania styrypentolu) i fenfluraminy 0,4 mg/kg/dobę (w skojarzeniu ze styrypentolem) z kannabidiolem 10 mg/kg/dobę, niezależnie od stosowania klobazamu, średnie różnice w wartości wyjściowej MCSF wyniosły odpowiednio 47,3% (95%CrI⁷: 18,9; 64,7) i 35,1% (95%CrI: 1,0; 57,5), a w porównaniu z kannabidiolem 10 mg/kg/dobę w skojarzeniu z klobazamem 37,2% (95%CrI: 2,0; 59,7) i 23,5% (95%CrI: -20,2 ; 51,3). Dla tych wyników i dla odsetka pacjentów osiągających >25%, >50% i >75% redukcję MCSF, ranking leczenia Bayesa wykazał >99% prawdopodobieństwa, że fenfluramina jest najskuteczniejszą terapią w porównaniu z <1% prawdopodobieństwem dla kannabidiolu w dawce 10 mg/kg/dobę lub 20 mg/kg/dobę (maksymalna zalecana dawka), z/niezależnie od jednoczesnego stosowania klobazamu. Ponadto schematy leczenia fenfluraminą miały również mniejsze szanse na poważne TEAE.

Wg autorów przeglądu metaanaliza sieciowa z wykorzystaniem danych z badań RCT wskazuje, że fenfluramina zapewnia lepszą kontrolę napadów drgawkowych w porównaniu z kannabidiolem we wszystkich testowanych schematach dawkowania i jest stosunkowo dobrze tolerowana. Wskazuje się, że fenfluramina może zaspokoić zapotrzebowanie na wysoce skuteczną i tolerowaną terapię dodatkową w kontroli napadów w zespole Dravet.

Warto zauważyć, iż niniejszy przegląd został opublikowany w formie pre-print i nie został dotychczas poddany recenzji. Z tego względu należy wyniki płynące z niniejszej publikacji traktować z ostrożnością.

Wu 2022

Przegląd miał na celu porównanie i ocenę skuteczności oraz bezpieczeństwa uzupełniających leków przeciwpadaczkowych w leczeniu zespołu Dravet.

Poszukiwano randomizowanych badań kontrolowanych (RCT) oraz badań prowadzonych metodą otwartej próby jako przedłużenie badania (ang. open-label extension, OLE) u pacjentów z zespołem Dravet. Zastosowano model efektów losowych dla badań OLE oraz metaanalizę sieciową dla badań RCT. Pierwszorzędowe punkty końcowe w analizie skuteczności zdefiniowano jako $\geq 50\%$ zmniejszenie częstości napadów w porównaniu z wartością wyjściową. A punkty końcowe w analizie bezpieczeństwa zdefiniowano jako częstość występowania zdarzeń niepożądanych (AE) i poważnych zdarzeń niepożądanych (SAE) podczas leczenia. Ranking względny oceniono przy użyciu powierzchni pod prawdopodobieństwem krzywej rankingu skumulowanego (SUCRA).

Do przeglądu włączono siedem badań RCT, w których interwencję stanowiły cztery leki przeciwpadaczkowe (styrypentol, kannabidiol, fenfluramina i soticlestat) (N=634 pacjentów). Zgodnie z wynikami SUCRA wszystkie cztery leki znacznie zmniejszyły częstotliwość napadów w porównaniu z placebo. Soticlestat z największym prawdopodobieństwem zmniejszał częstość napadów o $\geq 50\%$ w porównaniu z wartością wyjściową (współczynnik ryzyka, RR: 19,32; 95% przedział ufności (CI): 1,20–311,40), a następnie styrypentol i fenfluramina. Styrypentol został oceniony najwyżej pod względem procentowego zmniejszenia częstości napadów w porównaniu z wartością wyjściową (RR: 12,33; 95% CI: 1,71–89,17) oraz występowanie jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (RR: 3,73; 95% CI: 1,65–8,43) i poważne zdarzenia niepożądane (RR: 4,76; 95% CI: 0,61–37,28). Do przeglądu włączono również dziesięć badań OLE obejmujących 1121 pacjentów. Zgodnie z wynikami metaanalizy rząd prawdopodobieństwa zmniejszenia częstości napadów o $\geq 50\%$ wykazano dla fenfluraminy (RR: 0,715, 95% CI: 0,621–0,808), styrypentolu (RR: 0,604, 95% CI: 0,502–0,706), a następnie kannabidiolu (RR: 0,448, 95% CI: 0,403–0,493). Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych wyniosło dla fenfluraminy – RR: 0,832, 95% CI: 0,795–0,869, kannabidiolu – RR: 0,825, 95% CI: 0,701–0,950, styrypentolu – RR: 0,823, 95% CI: 0,707–0,938 i soticlestatu – RR: 0,688, 95% CI: 0,413–0,890.

Autorzy podkreślają, iż zgodnie z wynikami porównania pośredniego skuteczności i bezpieczeństwa, kannabidiol jest nieznacznie gorszy od pozostałych trzech leków przeciwpadaczkowych pod względem skuteczności i bezpieczeństwa. Soticlestat, fenfluramina i styrypentol mają przewagę w skuteczności, ale to soticlestat i fenfluramina cechują się lepszym od pozostałych terapii profilem bezpieczeństwa. Soticlestat jest prawdopodobnie najlepszym pomocniczym lekiem przeciwpadaczkowym, przed fenfluraminą. Ten wniosek jest zgodny z wynikami płynącymi z badań, gdzie oceniano długoterminowo skuteczność i bezpieczeństwo niniejszych terapii.

Devi 2021

Przegląd miał na celu porównanie skuteczności i bezpieczeństwa dodatkowych leków przeciwpadaczkowych w zespole Dravet. W celu połączenia dowodów bezpośrednich i pośrednich oraz przygotowanych wykresów sieciowych zastosowano podejście frequentystyczne. Leki uszeregowano na podstawie wyników *p* uzyskanych przy użyciu powierzchni pod rankingiem skumulowanym (SUCRA). Niejednorodność w badaniach obliczono za pomocą statystyki I^2 i testu Q.

⁷ ang. credible interval [CrI]

W przeglądzie finalnie uwzględniono pięć randomizowanych badań (RCT) z 565 pacjentami z zespołem Dravet (w przedziale wiekowym 2–20 lat), którzy otrzymywali placebo lub którąkolwiek z trzech aktywnych interwencji (styrypentol, kannabidiol i fenfluramina). W porównaniu z placebo, wszystkie trzy leki wiązały się ze znacznym zmniejszeniem częstości napadów drgawkowych w stosunku do wartości wyjściowej. Styrypentol miał najwyższy ranking prawdopodobieństwa dla $\geq 50\%$ zmniejszenia częstości napadów drgawkowych w stosunku do wartości wyjściowych (OR: 20,2; 95% CI: 2,1–198,0) oraz w przypadku wystąpienia jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TEAE) (OR: 53,9; 95% CI: 1,4 do 2079,8), a następnie fenfluramina i kannabidiol. Jednak w przypadku poważnych TEAE w kolejności rankingowej był styrypentol, a następnie kannabidiol i fenfluramina. Próba ze styrypentolem miała ograniczoną wielkość próbki, co wyjaśnia szerokie przedziały ufności dla porównywanych wyników.

Podsumowując, w wyniku pośredniego porównania fenfluraminy i styrypentolu wykazano porównywalną skuteczność, lecz fenfluramina wydawała się bezpieczniejsza pod względem rzadszych poważnych TEAE. Kannabidiol miał stosunkowo mniejszą skuteczność i był związany z występowaniem poważnych TEAE.

Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

W celu przedstawienia informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Fintepla przeszukano strony internetowe EMA, FDA i URPL celem poszukiwania komunikatów na temat zgłaszanych działań niepożądanych. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 07.11.2022 r. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono żadnych komunikatów na temat bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Fintepla.

Niemniej jednak należy zauważyć, iż fenfluramina już w latach siedemdziesiątych dwudziestego wieku używana była w wysokich dawkach 60-120 mg/dzień jako lek wspomagający leczenie otyłości. Pod dwudziestu latami stosowania została wycofana z powodu pojawiania się doniesień, że takie jej stosowanie jest związane z pojawianiem się choroby zastawkowej serca. W badaniu otwartym skupiającym się na analizie tego typu efektów w przypadku leczenia fenfluraminą w zespole Dravet⁸ nie stwierdzono wystąpienia nadciśnienia płucnego (PAH, ang. pulmonary artery hypertension) lub choroby zastawkowej serca (VHD, ang. valvular heart disease) u pacjentów. Autorzy badania postulują, że brak wystąpienia wymienionych efektów ubocznych wynika z innej populacji pacjentów leczonych w przedmiotowym wskazaniu oraz stosowania mniejszych dawek, niż to miało miejsce przed wycofaniem fenfluraminy jako leku podawanego w celu obniżenia apetytu.

Działania uboczne produktu Fintepla nie są łatwe do jednoznacznej identyfikacji gdyż lek jest podawany jako dodatek do leczenia i działanie niepożądane może pochodzić od któregośkolwiek leku lub być wynikiem interakcji między nimi.

Źródło: Wykaz technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności z dnia 25 lutego 2022 r., Fintepla (fenfluramine, fenfluraminy chlorowodorek).

ChPL Fintepla (data ostatniej aktualizacji 26.07.2022 r.)

Poniżej przedstawiono zestawienie działań niepożądanych występujących bardzo często ($\geq 1/10$), zgłoszonych po podaniu fenfluraminy.

Tabela 21. Częstość występowania działań niepożądanych dla produktu leczniczego Fintepla (ChPL Fintepla)

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie oskrzeli, zakażenie górnych dróg oddechowych
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszone łaknienie
Zaburzenia układu nerwowego	Letarg, senność, stan padaczkowy, drżenie
Zaburzenia żołądka i jelit	Zaparcia, biegunka, wymioty
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka, zmęczenie
Badania diagnostyczne	Zmniejszenie stężenia glukozy we krwi, nieprawidłowości w badaniu Echokardiograficznym (śladowa fala zwrotna), zmniejszenie masy ciała
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Upadek

Ponadto w ChPL Fintepla wskazano w sekcji „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”, iż „Pacjenci, u których w różnych wskazaniach stosowano leki przeciwpadaczkowe, zgłaszali myśli i zachowania samobójcze. Metaanaliza randomizowanych, kontrolowanych placebo badań klinicznych leków przeciwpadaczkowych, które nie obejmowały fenfluraminy, wykazała nieznacznie zwiększone ryzyko wystąpienia

⁸ Źródło: Lai, Wyman W., et al. "Cardiovascular safety of fenfluramine in the treatment of Dravet syndrome: Analysis of an ongoing long-term open-label safety extension study." *Epilepsia* 61.11 (2020): 2386-2395.

zachowań i myśli samobójczych. Nie jest znany mechanizm jego powstawania, ale dostępne dane nie wykluczają możliwości zwiększonego ryzyka także podczas stosowania fenfluraminy. Pacjentów oraz ich opiekunów należy poinformować, że w razie wystąpienia jakichkolwiek oznak myśli lub zachowań samobójczych powinni niezwłocznie zwrócić się po pomoc medyczną”.

Ponadto w ChPL Fintepla w sekcji „Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka” wskazuje się, iż „Podmiot odpowiedzialny zapewni, że w każdym państwie członkowskim, w którym produkt Fintepla jest wprowadzony do obrotu, zostanie wdrożony program kontrolowanego dostępu, zapobiegający stosowaniu poza wskazaniami rejestracyjnymi do zmniejszania masy ciała u pacjentów otyłych, ponieważ wiadomo, że w tej populacji stosunek korzyści do ryzyka jest negatywny”.

10.3. Ograniczenia badań i analizy

Zidentyfikowano dwa badania rejestracyjne dla produktu leczniczego Fintepla w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Dravet jako dodatek do leczenia innymi lekami przeciwpadaczkowymi:

- Lagae 2019 – wieloośrodkowe, randomizowane (1:1:1), podwójnie zaślepienie badanie kliniczne kontrolowane placebo, z grupami równoległymi;
- Nabbout 2020 – wieloośrodkowe, randomizowane (1:1), podwójnie zaślepienie badanie kliniczne kontrolowane placebo, z grupami równoległymi.

W badaniu Lagae 2019 skuteczność leczenia oceniano na podstawie następujących punktów końcowych: zmniejszenie średniej miesięcznej częstości napadów padaczkowych (NP), odsetek z $\geq 50\%$ zmniejszeniem miesięcznej częstości NP, najdłuższy okres bez napadów równoległych. Z kolei w badaniu Nabbout 2020 skuteczność leczenia oceniano na podstawie następujących punktów końcowych: zmniejszenie średniej miesięcznej częstości NP, odsetek z $\geq 50\%$ zmniejszeniem miesięcznej częstości NP, najdłuższy okres bez napadów, odsetek z klinicznie istotną poprawą (skala CGI-I) w ocenie badacza.

Do ograniczeń badań rejestracyjnych należą przede wszystkim:

- ograniczony schemat przeprowadzenia badania: interwencja + standardowa terapia vs placebo + standardowa terapia, brak porównania interwencja vs komparator,
- krótki okres obserwacji (Lagae 2019: 14 tyg., Nabbout 2020: 15 tyg.),
- brak możliwości oceny odległych efektów leczenia oraz bezpieczeństwa stosowania,
- niewielkie grupy badane (Lagae 2019: 39-40 osób w grupie, Nabbout 2020: 43-44 osób w grupie),
- liczba napadów padaczkowych na początku badania była różna w grupie interwencyjnej i w grupie placebo,
- w obu badaniach (Lagae 2019; Nabbout 2020) część pacjentów przyjmowała wiele leków jednocześnie (interwencja typu *add-on*), dlatego istniała możliwość interakcji lek-lek i brak jest aktualnie badań oceniających wpływ tego na skuteczność czy bezpieczeństwo terapii,
- efekty stosowania fenfluraminy (np. tłumienie apetytu, skuteczność w redukcji MCSF) mogły wpłynąć na uświadomienie sobie pacjentom jaką interwencję otrzymują.

Uwagi co do jakości badań są pochodną ograniczeń wynikających z metodyki badania. Niemniej jednak oba badania zostały zaprojektowane zgodnie ze standardami badań nad lekami przeciwpadaczkowymi i ograniczenia te wynikają ze specyfiki samej choroby (pomiar punktu końcowego obarczony subiektywnością) oraz z niewielkiej częstości występowania tego schorzenia (mała populacja pacjentów kwalifikująca się do badania).

Badania rejestracyjne nie były prowadzone w warunkach polskich, aczkolwiek rekrutowana była populacja europejska. Efektywność kliniczna fenfluraminy nie wydaje się być ściśle zależna od warunków lokalnych.

Pomimo zmniejszenia częstości napadów padaczkowych i poprawy stanu klinicznego pacjenta w ocenie badacza nie jest jasne, jak stosowanie fenfluraminy przekłada się na ogólną jakość życia.

Ponadto odnaleziono trzy opracowania wtórne: Linley 2022, Wu 2022, Devi 2021. Należy zaznaczyć, iż w każdym z odnalezionych badań wtórych włączono do przeglądu oba badania RCT, zidentyfikowane w ramach niniejszego przeglądu. Wszystkie przeglądy systematyczne, włączone do niniejszego raportu, charakteryzowały się niską jakością wg skali AMSTAR 2, co spowodowane było głównie nieprzedstawieniem listy badań wykluczonych z przeglądu oraz brakami w innych domenach, m.in. brakiem przedstawienia kryteriów wyboru badań, brakiem uwzględnienia ryzyka błędu podczas interpretacji wyników badania lub braku oceny wpływu błędu publikacji.

Do ograniczeń niniejszej analizy należy zaliczyć również fakt, iż w ramach przeglądu odnaleziono badania odnoszące się jedynie do populacji pacjentów z zespołem Dravet. Nie odnaleziono badań w zakresie stosowania fenfluraminy w leczeniu padaczki i padaczki lekoopornej.

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

11.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Zgodnie z pismem PLD.45340.1895.2022.3.AB z dnia 9 sierpnia 2022 dla produktu leczniczego Fintepla, fenfluraminum nie wydano dotychczas zgody na refundację.

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

Ze względu na mnogość dostępnych opcji terapeutycznych odstąpiono od oszacowania udziałów w rynku poszczególnych technologii oraz potencjalnego przejęcia udziałów przez fenfluraminę. Wpływ na budżet poszczególnych opcji przedstawiono jako koszt dzienny/miesięczny/roczny terapii na jednego pacjenta oraz na populację. Koszty terapii tła uznano za koszty nieróżniące w związku z czym odstąpiono od ich szacowania.

Przyjęto dane kosztowe przekazane przez MZ. Dawkę fenfluraminy należy dostosować indywidualnie, schematy różnią się w zależności od odpowiedzi oraz wieku i masy ciała pacjenta. Z tego względu do oszacowania kosztu terapii wykorzystano dawki oraz średnią masę ciała pacjentów z badania Lagae 2019.

Zgodnie z uzyskanymi w trakcie prac opiniami ekspertów liczba pacjentów którzy stosować będą fenfluraminę we wnioskowanym wskazaniu wyniesie od 916 do 1140 pacjentów. W analizie przyjęto średnią wartość z opinii ekspertów – 1005 pacjentów. Ze względu na brak odpowiednich danych, nie możliwe było określenie struktury wieku w populacji.

Założenia i dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach wraz ze wskazaniem źródeł przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 22. Dane wejściowe do szacunków wpływu na budżet

Parametr	Wartość	Źródło
Fenfluramina – dzienna dawka	6,58 mg	Lagae 2019
	23,03 mg	Lagae 2019
Fenfluramina – koszt za mg	44,70 zł	Średnia cena za mg (Zlecenie MZ)
Populacja docelowa	1005 pacjentów/rok	Opinia ekspertów klinicznych

Tabela 23. Koszt terapii fenfluraminą (w perspektywie NFZ) [zł]

Dawkowanie	Koszt stosowania (na pacjenta)			Wydatki (na populację)		
	Dzienny	Miesięczny	Roczny	Dzienne	Miesięczne	Roczne
0.2 mg/kg	294,11	8 951,85	107 422,24	295 576,59	8 996 612,49	107 959 349,83
0.7 mg/kg	1 029,37	31 331,49	375 977,84	1 034 518,07	31 488 143,70	377 857 724,40

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego w związku z refundacją wnioskowanej technologii lekowej, np. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistej: ceny leku, liczby pacjentów czy czasu leczenia.

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie kosztu za DDD technologii opcjonalnych wskazanych przez eksperta i innych produktów dostępnych w ramach importu docelowego w leczeniu padaczki lekoopornej.

Tabela 24. Koszt za DDD technologii opcjonalnych (w perspektywie NFZ)

Produkt/substancja	Cena za 1 mg [zł]	DDD*	Cena /DDD [zł]#
Perampanel	3,41	8 mg	27,14
Apydan (okskarbazepina) ^a	0,05	1 g	49,89
Depamide (walpromid) ^a	0,003 - 0,0036	1,5 g	4,77 – 5,31
Inovelon (rufinamid) ^a	0,03	1,4 g	41,89
Ospolot (sultiam) ^a	0,02 – 0,03	0,4 g	9-18 – 12,90

Petinimid (etosuksymid)^a	0,007	1,25 g	8,89
Petnidan Saft (etosuksymid)^a	0,011	1,25 g	13,96
Taloxa (felbamat)^a	0,02	2,4 g	58,68
Zebinix (octan eslikarbazepiny)^a	0,044	0,8 g	35,04
Synacthen Depot (tetrakozaktyd)^a	22,79	0,25 mg	5,59
Zonegran (zonisamid)^c	0,08	0,2 g	15,89
Lewetyracetam^b	0,001	1,5 g	1,50
Brywaracetam^b	0,126	0,1 g	12,60
Lakozamid^b	0,015	0,3 g	4,50
Topiramat^b	0,01	0,3 g	3,00
Wigabatryna^b	0,005	2 g	10,00

^a obliczone na podstawie danych z raportu OT.4311.23.2020; ^b dane kosztowe z raportu refundacyjnego NFZ za okres styczeń – kwiecień 2022 r. ^c obliczone na podstawie danych z raportu OT.4311.11.2017; * https://www.whocc.no/atc_ddd_index/ # nie zawiera opłaty ryczałtowej (dot. leków z importu)

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot zlecenia MZ

Pismem z dnia 09.08.2022 r., znak PLD.45340.1895.2022.3.AB (data wpływu do AOTMiT: 09.08.2022 r.), Minister Zdrowia na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2022 poz. 463 z późn. zm.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego produktu leczniczego Fintepla (fenfluramina), roztwór doustny 2,2 mg/ml, sprowadzanego z zagranicy zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2021 r. poz. 1977, z późn. zm.) we wskazaniu padaczka, padaczka lekooporna. W dniu 30.08.2022 r. pismem znak PLD.45340.2267.2022.AK Minister Zdrowia zwrócił się z prośbą o uwzględnienie w przedmiotowym zleceniu wskazania: zespół Dravet u pacjentów powyżej 2. roku życia. Pozostałe informacje zawarte w przedmiotowym zleceniu nie uległy zmianie.

Produkt leczniczy Fintepla nie był dotychczas przedmiotem oceny Agencji.

Problem zdrowotny

Padaczka, padaczka lekooporna

Padaczka jest przewlekłą chorobą mózgu cechującą się trwałą skłonnością do występowania napadów padaczkowych nieprovokowanych lub odruchowych. Napad padaczkowy jest skutkiem wystąpienia przemijającej, nieprawidłowej, nadmiernej synchronizacji czynności komórek mózgu, co prowadzi do pojawienia się stereotypowych epizodów o nagłym początku, w czasie których mogą występować zaburzenia świadomości, zachowania, emocji, czynności ruchowych, czuciowych lub wegetatywnych.

Padaczka jest jedną z najczęstszych chorób układu nerwowego. Ocenia się, że na padaczkę choruje do 1% ludzi (w Polsce ok. 400 tys., na świecie 60-70 mln). Lekarz z reguły rozpoznaje padaczkę, gdy u chorego wystąpiły co najmniej dwa niesprovokowane napady padaczkowe, co oznacza, że napady nie były poprzedzone żadną konkretną sytuacją, nie były sprowokowane przez czynnik zewnętrzny.

Zespół Dravet

Zespół Dravet to ciężka padaczka miokloniczna niemowląt. Charakteryzuje się różnymi napadami (gorączkowymi i bezgorączkowymi, uogólnionymi i jednostronnymi, klonicznymi lub toniczno-klonicznymi), które występują w pierwszym roku życia. Początek występuje zwykle między 4 a 8 miesiącem życia i często jest wywołany przez gorączkę. Oprócz napadów drgawkowych w wieku od 1 do 4 lat pojawiają się inne rodzaje napadów, w tym napady miokloniczne, napady ogniskowe i napady nieświadomości. Napady padaczkowe występują częściej wśród chorych młodszych. Urazy czy wypadki w czasie napadów drgawkowych są jedną z głównych przyczyn zgonów wśród dzieci z zespołem Dravet. U chorych występują deficyty poznawcze oraz zaburzenia rozwojowe o różnym nasileniu. Opóźnienie rozwojowe staje się widoczne od 2 roku życia, objawy neurologiczne pojawiają się jednocześnie wraz z upośledzeniem rozwoju, jednak nie u wszystkich chorych, a ich przebieg jest zróżnicowany. U osób dorosłych zmniejsza się częstość napadów padaczkowych. Głównymi przyczynami zgonu są powikłania stanu padaczkowego i nagły, niespodziewany zgon w padaczce (SUDEP).

Według danych uzyskanych z raportu EPAR, chorobowość wynosi ok. 3/100000, a zapadalność w przybliżeniu 1/20000 urodzeń. Łączna liczba pacjentów, którzy mogliby być leczeni produktem Fintepla w Polsce wynosi 1145 osób. Zgodnie z uzyskanymi w trakcie prac opiniami ekspertów liczba pacjentów którzy stosować będą fenfluraminę we wnioskowanym wskazaniu szacowana jest od 916 do 1140 pacjentów.

Rekomendacje kliniczne i technologie alternatywne

Padaczka, padaczka lekooporna

W odnalezionych wytycznych zwraca się uwagę, iż z uwagi na mnogość proponowanych terapii, podstawą wyboru LPP powinna być znajomość jego profilu farmakologicznego, mechanizmu działania oraz występowania potencjalnych objawów niepożądanych. Z kolei do najczęściej wymienianych leków w odnalezionych rekomendacjach w terapii skojarzonej leczenia padaczki ogniskowej należą: karbamazepina, lamotrygina, lewetyracetam, okskarbazapina, perampanel, lakozamid, walproiniany, zonisamid i topiramata. Wśród metod nefarmakologicznych, które są rekomendowane w terapii padaczki lekoopornej najczęściej wskazywana jest dieta ketogeniczna, w szczególności u dzieci (niektóre wytyczne wskazują także na możliwość zastosowania u dorosłych).

Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ z dnia 20 października 2022 r. do leków finansowanych u pacjentów z padaczką lekooporną należą: walproiniany, brywaracetam, karbamazepina, klonazepam, etosuksymid,

gabapentyna, lakozamid, lamotrygina, lewetyracetam, okskarbazepina, fenobarbital, fenytoina, tiagabina, topiramát oraz wigabatryna.

W opinii analityków Agencji wyznaczenie technologii alternatywnych w niniejszym przypadku jest utrudnione, gdyż leczenie padaczki jest dobierane indywidualnie, według wieku pacjenta, dostępności produktów, profilu farmakologicznego czy historii leczenia. Biorąc pod uwagę powyższe aspekty uznano, iż technologię alternatywną w ocenianych wskazaniach stanowią inne leki dostępne w ramach importu docelowego. Pozostałe leki są refundowane.

Zespół Dravet

Opcje terapeutyczne stosowane w zespole Dravet stanowią wg EPAR: styrypentol w skojarzeniu z walproinianem sodu lub klobazamem, kanabidiol w skojarzeniu z klobazamem. W II linii rzutu lub jako inne opcje terapeutyczne stosuje się: styrypentol, topiramát, dietę ketogeniczną, lewetyracetam, bromki, stymulację nerwu błędnego. Z kolei zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi w przebiegu zespołu Dravet zaleca się terapię walproinianem sodu w połączeniu albo z klobazamem, albo ze styrypentolem, albo z topiramatem. W zależności od różnych typów napadów można zaproponować kombinację innych leków przeciwpadaczkowych, takich jak etosuksymid w przypadku częstych napadów nieświadomości, inne benzodiazepiny w przypadku mioklonii lub zonisamid w przypadku napadów uogólnionych. Dodatkowo w części wytycznych zaleca się kannabidiol z klobazamem jest jako alternatywna opcja leczenia napadów padaczkowych związanych z zespołem Dravet.

Według Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2022 r. obecnie w Polsce w ramach refundacji aptecznej refundowane są: styrypentol – (w skojarzeniu z klobazamem lub walproinianem) oraz brywaracetam.

Ankietowane przez Agencję ekspertki kliniczne jako technologie alternatywne stosowane w zespole Dravet wymieniają: walproinian sodu lub kwas walproinowy, styrypentol, klobazam, jako leczenie pierwszej linii topiramát, etosuksymid oraz zonisamid, a także kannabidiol.

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

Skuteczność

Dwa randomizowane, podwójnie zaślepienie badania kliniczne kontrolowane placebo (Lagae 2019, Nabbout 2020) wykazały klinicznie istotne obniżenie częstości napadów padaczkowych (>50% redukcji częstości napadów) osiągalne u większości pacjentów z zespołem Dravet.

Badanie rejestracyjne Lagae 2019:

- Przy dawce 0,2 mg/kg/dzień osiągnięto zmniejszenie śr. miesięcznej częstości napadów padaczkowych o 42,3% (ze średniej wartości bazowej 17,5 na 12,6). Przy dawce 0,7 mg/kg/dzień osiągnięto zmniejszenie śr. miesięcznej częstości napadów padaczkowych o 74,9% (ze średniej wartości bazowej 20,7 na 4,7). W grupie placebo spadek wynosił 19,2% (z 27,3 na 22).
- Odsetek pacjentów z ≥50% zmniejszeniem miesięcznej częstości napadów padaczkowych przy dawce 0,2 mg/kg/dzień wynosił 38% (15/39). Odsetek pacjentów z ≥50% zmniejszeniem miesięcznej częstości napadów padaczkowych przy dawce 0,7 mg/kg/dzień wynosił 68% (27/40), a w przypadku placebo 12% (5/40).
- Mediana najdłuższego okresu bez napadów padaczkowych przy dawce 0,2 mg/kg/dzień wynosiła 15 dni [zakres: 3-106]. Mediana najdłuższego okresu bez napadów padaczkowych przy dawce 0,7 mg/kg/dzień wynosiła 25 dni [zakres: 2-97], a w grupie placebo 9,5 dnia [zakres: 2-23].
- Odsetek pacjentów z klinicznie istotną poprawą w ocenie badacza w oparciu o skalę *Clinical Global Impression of Improvement* wynosił przy dawce 0,2 mg/kg/dzień 41% (16/39) przy 10% (4/40) w grupie placebo. Odsetek pacjentów z klinicznie istotną poprawą wynosił przy dawce 0,7 mg/kg/dzień 62,5% (25/40) przy 10% (4/40) w grupie placebo.
- Przy dawce 0,2 mg/kg/dzień zmiana w jakości życia na korzyść placebo. Przy dawce 0,7 mg/kg/dzień zmiana w jakości życia na korzyść interwencji, wynik nieistotny statystycznie. Do oceny użyto skali *Quality of Life in Childhood Epilepsy*.

Badanie rejestracyjne Nabbout 2020:

- Zmniejszenie śr. miesięcznej częstości napadów padaczkowych względem wartości bazowej w grupie interwencji (fenfluramina i styrypentol) wynosiło 63,1%, natomiast w grupie kontrolnej (placebo

i styrypentol) 1,1%. Oszacowane zmniejszenie częstości napadów padaczkowych po dodaniu fenfluraminy do standardowej terapii zawierającej styrypentol wynosiło 54,0% (95 CI, 35,6%-67,2%).

- Odsetek pacjentów z $\geq 50\%$ zmniejszeniem miesięcznej częstości napadów padaczkowych wynosił w grupie interwencji 53,5% (23/43), a w grupie kontrolnej 4,5% (2/44).
- Mediana najdłuższego okresu bez napadów padaczkowych wynosiła w grupie interwencji 22 dni (zakres: 3-105), a w grupie interwencji 13 dni (zakres: 1-40), $p=0,004$.
- Odsetek pacjentów z poprawą w ocenie badacza wg. skali Clinical Global Impression of Improvement wynosił 44,2% (19/43) w grupie interwencji i 15,8% (7/44) w grupie kontrolnej, $p=0,0008$.

Pomimo zmniejszenia częstości napadów padaczkowych i poprawy stanu klinicznego pacjenta w ocenie badacza nie jest jasne, jak stosowanie fenfluraminy przekłada się na ogólną jakość życia.

Ograniczeniem badań jest krótki czas obserwacji, brak możliwości oceny odległych efektów leczenia (w perspektywie kilku lat), niewielkie grupy pacjentów biorących udział w badaniach randomizowanych, a dodatkowo występują różnice w charakterystyce grup interwencji/placebo (różne liczby napadów, różnice w stosowanych dotychczas terapiach).

Nie zidentyfikowano publikacji odnoszących się do efektywności fenfluraminy w leczeniu pacjentów z padaczką lub padaczką lekooporną.

Bezpieczeństwo

Opierając się na dostępnych danych stosowanie produktu Fintepla posiada akceptowalny profil bezpieczeństwa. W badaniach nie stwierdzono występowania zdarzeń niepożądanych o szczególnym znaczeniu (ang. adverse events of special interest, AESI) takich jak wystąpienie choroby zastawkowej serca czy nadciśnienie płucne. Nie można jednak wykluczyć pojawienia się takich działań ubocznych przy długim okresie leczenia oraz występowania niebezpiecznych interakcji z innymi lekami. Warto zauważyć, iż fenfluramina już w latach siedemdziesiątych dwudziestego wieku używana była w wysokich dawkach 60-120 mg/dzień jako lek wspomagający leczenie otyłości. Pod dwudziestu latami stosowania została wycofana z powodu pojawiania się doniesień, że takie jej stosowanie jest związane z pojawianiem się choroby zastawkowej serca. W badaniu otwartym skupiającym się na analizie tego typu efektów w przypadku leczenia fenfluraminą zespołu Dravet nie stwierdzono wystąpienia nadciśnienia płucnego (PAH, ang. pulmonary artery hypertension) lub choroby zastawkowej serca (VHD, ang. valvular heart disease) u pacjentów. Autorzy badań postulują, że brak wystąpienia wymienionych efektów ubocznych wynika z innej populacji pacjentów leczonych w przedmiotowym wskazaniu oraz stosowania mniejszych dawek, niż to miało miejsce przed wycofaniem fenfluraminy jako leku podawanego w celu obniżenia apetytu.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Zgodnie z informacją otrzymaną od ekspertów klinicznych, potencjalnie fenfluraminą leczonych może być około 1005 pacjentów rocznie (wartość uśredniona z otrzymanego zakresu 916-1140 pacjentów). W zależności od przyjętych źródeł danych (dawkowania oraz kosztowych) dzienny koszt stosowania fenfluraminy u jednego pacjenta kosztował będzie między 294,11 zł a 1 029,37 zł. Z kolei roczny koszt leczenia całej populacji hipotetycznie wynieść może między 107 959 349,83 zł a 377 857 724,40 zł.

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego w związku z refundacją wnioskowanej technologii lekowej, np. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistej: ceny leku, liczby pacjentów czy czasu leczenia.

12. Źródła

Problem zdrowotny	
eZDROWIE 2022	Zdrowe dane. Świadczenia z rozpoznaniem padaczki, Warszawa. https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/zdrowe-dane/zestawienia/swiadczenia-z-rozpoznaniem-padaczki [dostęp: 14.06.2022].
Fiest 2017	Fiest KM, Sauro KM, Wiebe S, Patten SB, Kwon C-S, Dykeman J, Pringsheim T, Lorenzetti DL, Jetté N. (2017) Prevalence and incidence of epilepsy: A systematic review and meta-analysis of international studies. <i>Neurology</i> 88(3):296–303.
Fisher 2014	Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, Engel J, Forsgren L, French JA, Glynn M, Hesdorffer DC, Lee BI, Mathern GW, Moshé SL, Perucca E, i in. (2014) ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. <i>Epilepsia</i> 55(4):475–482.
ILAE 2017	Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, Hirsch E, Jain S, Mathern GW, Moshé SL, Nordli DR, Perucca E, Tomson T, Wiebe S, Zhang Y, i in. (2017) ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. <i>Epilepsia</i> 58(4):512–521.
NFZ 2020	NFZ o zdrowiu Padaczka. Warszawa https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/zdrowe-dane/raporty/nfz-o-zdrowiu-padaczka?modSingleId=37688 [dostęp: 13.06.2022]
Sánchez 2016	Sánchez, S.; Rincon, F. Status Epilepticus: Epidemiology and Public Health Needs. <i>J. Clin. Med.</i> 2016, 5, 71.
Szczeklik 2021	Gajewski P. Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych. 2021.
Halczuk 2013	Halczuk I., komentarz do artykułu "Nagły niespodziewany zgon w padaczce: mechanizmy, częstość występowania oraz zapobieganie". <i>Neurologia Praktyczna</i> 2013; 1(70): 33-36.
Beghi 2015	Beghi E, Giussani G, Sander JW. (2015) The natural history and prognosis of epilepsy. <i>Epileptic Disorders</i> 17(3):243–253.
Lhato 2005	Lhato SD, Sander JWAS. (2005) Cause-Specific Mortality in Epilepsy. <i>Epilepsia</i> 46(s11):36–39.
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
AAN/AES 2018	Kanner, A. M., Ashman, E., Gloss, D., Harden, C., Bourgeois, B., Bautista, J. F., Abou-Khalil, B., Burakgazi-Dalkilic, E., Llanas Park, E., Stern, J., Hirtz, D., Nespeca, M., Gidal, B., Faught, E., & French, J. (2018). 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> , 91(2), 82–90. Kanner, A. M., Ashman, E., Gloss, D., Harden, C., Bourgeois, B., Bautista, J. F., Abou-Khalil, B., Burakgazi-Dalkilic, E., Llanas Park, E., Stern, J., Hirtz, D., Nespeca, M., Gidal, B., Faught, E., & French, J. (2018). Practice guideline update summary: Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs I: Treatment of new-onset epilepsy: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. <i>Neurology</i> , 91(2), 74–81.
G-BA 2021	Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Fenfluramin (Dravet-Syndrom, ≥ 2 Jahre). Pozyskano z: https://www.g-ba.de/beschluesse/4923/ (dostęp 29.02.2022 r.)
HAS 2021	FINTEPLA (fenfluramine). Avis sur les Médicaments - Mis en ligne le 03 juin 2021. Pozyskano z: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3269738/fr/Fintepla-fenfluramine#ancreDocAss (dostęp 29.08.2022 r.)
ILAE 2013	Glauser, T., Ben-Menachem, E., Bourgeois, B., Cnaan, A., Guerreiro, C., Kälviäinen, R., Mattson, R., French, J. A., Perucca, E., Tomson, T., & ILAE Subcommission on AED Guidelines (2013). Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. <i>Epilepsia</i> , 54(3), 551–563.
Konsensus ekspertów Belgia 2021	Paul Boon et al. Recommendations for the treatment of epilepsy in adult and pediatric patients in Belgium: 2020 update. <i>Acta Neurologica Belgica</i> (2021) 121:241–257 https://doi.org/10.1007/s13760-020-01488-y
NACP 2017	North American Consensus Panel: Optimizing the Diagnosis and Management of Dravet Syndrome: Recommendations From a North American Consensus Panel https://www.pedneur.com/article/S0887-8994(16)31037-2/fulltext
NICE 2021	Fenfluramine for treating seizures associated with Dravet syndrome [ID1109] In development [GID-TA10373]. Pozyskano z: https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10373 (dostęp 24.01.2022 r.)
NICE 2019	National Institute for Health and Care Excellence: "Cannabidiol with clobazam for treating seizures associated with Dravet", opublikowane 18.12.2019, https://www.nice.org.uk/guidance/ta614
NICE 2021	National Institute for Health and Care Excellence: "Epilepsies: diagnosis and management", opublikowane 11.01.2012, aktualizacja 12.05.2021, https://www.nice.org.uk/guidance/cg137

PTE 2019	Jędrzejczak J, Majkowska-Zwolińska B, Ryglewicz D, Nagańska E, Mazurkiewicz-Beldzińska M. (2019) Zalecenia Polskiego Towarzystwa Epileptologii dotyczące leczenia napadów padaczkowych u dorosłych. Aktualizacja. <i>Journal of Epileptology</i> 27(Suplement 1):5–12.
PTN 2020	Rejda K, Rola R, Mazurkiewicz-Beldzińska M, Halczuk I, Błaszczuk B, Rysz A, Sienkiewicz-Jarosz H, Ryglewicz D. (2020) Diagnostyka i leczenie padaczki - rekomendacje Sekcji Padaczki Polskiego Towarzystwa Neurologicznego. <i>Polski Przegląd Neurologiczny</i> 16(3):129–144.
SIGN 2018	Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). (2015) Diagnosis and management of epilepsy in adults. (SIGN publication no. 143). https://www.sign.ac.uk/media/1079/sign143_2018.pdf [dostęp: 17.06.2022].
SIGN 2021	Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), Epilepsies in children and young people: investigative procedures and management, maj 2021
Badania	
Devi 2021	Devi, N.; Madaan, P.; Asrar, M. M.; Sahu, J. K.; Bansal, D. Comparative Short-Term Efficacy and Safety of Add-on Anti-Seizure Medications in Dravet Syndrome: An Indirect Treatment Comparison. <i>Seizure</i> 2021 , <i>91</i> , 316–324. https://doi.org/10.1016/j.seizure.2021.06.020 .
Lagae 2019	Lagae, L.; Sullivan, J.; Knupp, K.; Laux, L.; Polster, T.; Nikanorova, M.; Devinsky, O.; Cross, J. H.; Guerrini, R.; Talwar, D.; Miller, I.; Farfel, G.; Galer, B. S.; Gammaitoni, A.; Mistry, A.; Morrison, G.; Lock, M.; Agarwal, A.; Lai, W. W.; Ceulemans, B.; FAiRE DS Study Group. Fenfluramine Hydrochloride for the Treatment of Seizures in Dravet Syndrome: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. <i>Lancet</i> 2019 , <i>394</i> (10216), 2243–2254. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32500-0 .
Linley 2022	Linley, W.; Schwenkglens, M.; Hawkins, N.; Toward, T. Comparative Effectiveness of Fenfluramine versus Cannabidiol in Their Licensed Indications for the Treatment of Seizures in Dravet Syndrome: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. <i>bioRxiv</i> , 2022 . https://doi.org/10.1101/2022.07.01.22277155 .
Nabbout 2020	Nabbout, R.; Mistry, A.; Zuberi, S.; Villeneuve, N.; Gil-Nagel, A.; Sanchez-Carpintero, R.; Stephani, U.; Laux, L.; Wirrell, E.; Knupp, K.; Chiron, C.; Farfel, G.; Galer, B. S.; Morrison, G.; Lock, M.; Agarwal, A.; Auvin, S.; FAiRE, DS Study Group. Fenfluramine for Treatment-Resistant Seizures in Patients with Dravet Syndrome Receiving Stiripentol-Inclusive Regimens: A Randomized Clinical Trial: A Randomized Clinical Trial. <i>JAMA Neurol.</i> 2020 , <i>77</i> (3), 300–308. https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2019.4113 .
Wu 2022	Wu, J.; Zhang, L.; Zhou, X.; Wang, J.; Zheng, X.; Hu, H.; Wu, D. Efficacy and Safety of Adjunctive Antiseizure Medications for Dravet Syndrome: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. <i>Front. Pharmacol.</i> 2022 , <i>13</i> , 980937. https://doi.org/10.3389/fphar.2022.980937 .
Inne publikacje	
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2022 r. (dostęp: 7.11.2022 r.)
Lai 2020	Lai, Wyman W., et al. "Cardiovascular safety of fenfluramine in the treatment of Dravet syndrome: Analysis of an ongoing long-term open-label safety extension study." <i>Epilepsia</i> 61.11 (2020): 2386-2395.

13. Załączniki

13.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 25. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (via Ovid) (data wyszukiwania: 22.08.2022 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	exp fenfluramine/	6613
#2	Fenfluramin*. ti, ab.	3117
#3	fintepla. ti, ab.	6
#4	1 or 2 or 3	7159
#5	exp drug resistant epilepsy/	6967
#6	exp epilepsy/	261276
#7	uncontrolled. ti, ab.	74968
#8	intractable. ti, ab.	46381
#9	refractory. ti, ab.	243270
#10	drug resistant. ti, ab.	62841
#11	7 or 8 or 9 or 10	416889
#12	epilepsy. ti, ab.	166255
#13	seizur*. ti, ab.	204355
#14	12 or 13	284911
#15	11 and 14	39254
#16	5 or 6 or 14 or 15	363490
#17	4 and 16	380

Tabela 26. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (via PubMed) (data wyszukiwania: 22.08.2022 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	#4 and #16, Most Recent, ("Fenfluramine"[MeSH Terms] OR "fenfluramin"[Title/Abstract] OR "fintepla"[Title/Abstract]) AND ("Drug Resistant Epilepsy"[MeSH Terms] OR "Epilepsy"[MeSH Terms] OR "Epilepsy"[Title/Abstract] OR "seizur"[Title/Abstract] OR ("uncontrolled"[Title/Abstract] OR "intractable"[Title/Abstract] OR "refractory"[Title/Abstract] OR "drug resistant"[Title/Abstract]) AND ("Epilepsy"[Title/Abstract] OR "seizur"[Title/Abstract]))	144
#2	#5 or #6 or #14 or #15, Most Recent, "Drug Resistant Epilepsy"[MeSH Terms] OR "Epilepsy"[MeSH Terms] OR "Epilepsy"[Title/Abstract] OR "seizur"[Title/Abstract] OR ("uncontrolled"[Title/Abstract] OR "intractable"[Title/Abstract] OR "refractory"[Title/Abstract] OR "drug resistant"[Title/Abstract]) AND ("Epilepsy"[Title/Abstract] OR "seizur"[Title/Abstract])	229 211
#3	#11 and #14, Most Recent, ("uncontrolled"[Title/Abstract] OR "intractable"[Title/Abstract] OR "refractory"[Title/Abstract] OR "drug resistant"[Title/Abstract]) AND ("epilepsy"[Title/Abstract] OR "seizur"[Title/Abstract])	24 523
#4	#12 or #13, Most Recent, "epilepsy"[Title/Abstract] OR "seizur"[Title/Abstract]"	203 010
#5	seizur*[tiab], Most Recent, "seizur"[Title/Abstract]"	137 252
#6	epilepsy[tiab], Most Recent, "epilepsy"[Title/Abstract]"	122 985
#7	#7 or #8 or #9 or #10, Most Recent, "uncontrolled"[Title/Abstract] OR "intractable"[Title/Abstract] OR "refractory"[Title/Abstract] OR "drug resistant"[Title/Abstract]"	272 503
#8	drug resistant[tiab], Most Recent, "drug resistant"[Title/Abstract]"	48 422
#9	refractory[tiab], Most Recent, "refractory"[Title/Abstract]"	147 344
#10	intractable[tiab], Most Recent, "intractable"[Title/Abstract]"	33 925
#11	uncontrolled[tiab], Most Recent, "uncontrolled"[Title/Abstract]"	49 390
#12	"Epilepsy"[Mesh], Most Recent, "Epilepsy"[MeSH Terms]"	122 396
#13	"Drug Resistant Epilepsy"[Mesh], Most Recent, "Drug Resistant Epilepsy"[MeSH Terms]"	3 393
#14	#1 or #2 or #3, Most Recent, "Fenfluramine"[MeSH Terms] OR "fenfluramin"[Title/Abstract] OR "fintepla"[Title/Abstract]"	3 791

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#15	fintepla[tiab], Most Recent, ""fintepla""[Title/Abstract]"	5
#16	Fenfluramin*[tiab], Most Recent, ""fenfluramin""[Title/Abstract]"	2 816
#17	""Fenfluramine""[Mesh], Most Recent, ""Fenfluramine""[MeSH Terms]"	3 111

Tabela 27. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data wyszukiwania: 28.08.2022 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Fenfluramine] explode all trees	388
#2	Fenfluramin*: ti, ab	438
#3	fintepla: ti, ab	3
#4	#1 or #2 or #3	537
#5	MeSH descriptor: [Drug Resistant Epilepsy] explode all trees	148
#6	MeSH descriptor: [Epilepsy] explode all trees	2 598
#7	uncontrolled: ti, ab	9 278
#8	intractable: ti, ab	1 826
#9	refractory: ti, ab	20 173
#10	drug resistant: ti, ab	15 194
#11	#7 or #8 or #9 or #10	44 732
#12	epilepsy: ti, ab	6 465
#13	seizur*: ti, ab	8 385
#14	#12 or #13	11 514
#15	#11 and #14	2 481
#16	#5 or #6 or #14 or #15	11 846
#17	#4 and #16	53