



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Petinimid (etosuksymid), syrop 50 mg/ml,
Petnidan Saft (etosuksymid), syrop 50 mg/ml
we wskazaniach:**

padaczka lekooporna
(w tym padaczka z napadami nieświadomości),
zespół ciągłych wyładowań we śnie wolnofalowym

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego
wydawania zgody na refundację

Nr: OT.4211.5.2024

(Aneks do opracowań nr: OT.4311.15.2017 i OT.4211.3.2021)

Data ukończenia: 12 kwietnia 2024 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 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), art. 35 ust. 4a-4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)²⁾.

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 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) i art. 35 ust. 4a-4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)²⁾.

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nazwy przedsiębiorców innych niż wnioskodawca).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nazwa przedsiębiorców innych niż wnioskodawca) 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) i art. 35 ust. 4a-4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)²⁾.

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 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: osoba fizyczna (nie dotyczy).

1) podstawa prawna zakreślń danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)

2) podstawa prawna zakreślń w analizie weryfikacyjnej Agencji danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)

Spis treści

1. Przedmiot i historia zlecenia	4
2. Problem zdrowotny	5
3. Rekomendacje kliniczne	10
4. Wskazanie dowodów naukowych	14
4.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	14
4.2. Opis badań włączonych do analizy	14
4.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu	14
4.4. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	17
4.5. Podsumowanie	18
5. Opinie ekspertów klinicznych	19
6. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych 20	
6.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	20
6.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	20
7. Podsumowanie	23
8. Źródła	25
9. Załączniki	27
9.1. Strategia wyszukiwania publikacji	27
9.2. Produkty lecznicze w postaci syropu lub roztworu doustnego lub zawiesiny doustnej refundowane we wskazaniu padaczka	30

1. Przedmiot i historia zlecenia

Pismem z dnia 4.03.2024 r., znak PLD.45340.19.2024.2.KB 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. 2023, poz. 826 z późn. zm.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgód na refundację produktów leczniczych:

- Petinimid, Ethosuximidum, syrop 50 mg/ml;
- Petnidan/Petnidan Saft, Ethosuximidum, syrop 50 mg/ml,

we wskazaniach: padaczka, padaczka lekooporna, padaczka z napadami nieświadomości.

W dniu 29.03.2024 pismem znak PLD.45340.19.2024.4.KB Minister Zdrowia dokonał korekty zlecenia w zakresie nazwy jednego z produktów leczniczych z: „Petnidan/Petnidan Saft, Ethosuximidum, syrop 50 mg/ml” na: „Petnidan Saft, Ethosuximidum, syrop 50 mg/ml” oraz w zakresie wskazań z: „padaczka, padaczka lekooporna, padaczka z napadami nieświadomości” na: „padaczka lekooporna (w tym padaczka z napadami nieświadomości), zespół ciągłych wyładowań we śnie wolnofalowym”.

W związku z powyższym niniejsza ocena dotyczy zasadności wydawania zgód na refundację produktów leczniczych:

- **Petinimid, Ethosuximidum, syrop 50 mg/ml;**
- **Petnidan Saft, Ethosuximidum, syrop 50 mg/ml,**

we wskazaniach: **padaczka lekooporna (w tym padaczka z napadami nieświadomości), zespół ciągłych wyładowań we śnie wolnofalowym.**

Produkty lecznicze Petinimid i Petnidan Saft w postaci syropu nie są dopuszczone do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej¹, natomiast są dopuszczone do obrotu na terytorium Niemiec². Zgodnie ze zleceniem Ministra Zdrowia mają zostać sprowadzony z zagranicy zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2022 r. poz. 2301, z późn. zm.). Wskazanie padaczka lekooporna (w tym padaczka z napadami nieświadomości) mieści się w zakresie wskazań zarejestrowanych, natomiast wskazanie zespół ciągłych wyładowań we śnie wolnofalowym jest wskazaniem pozarejestryjnym.

Niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowań nr OT.4311.15.2017 oraz OT.4211.3.2021 w zakresie wskazania padaczka lekooporna (w tym padaczka z napadami nieświadomości), poszerzony o dane dotyczące wskazania zespół ciągłych wyładowań we śnie wolnofalowym. Na podstawie ww. opracowań wydano pozytywne Stanowisko Rady Przejrzystości nr 164/2017 z dnia 18 grudnia 2017 roku oraz pozytywną Rekomendację Prezesa nr 91/2017 z dnia 19 grudnia 2017 r. (nr w BIP 195/2017³), a także pozytywne Stanowisko Rady Przejrzystości nr 21/2021 z dnia 15 lutego 2021 oraz pozytywną Rekomendację Prezesa nr 21/2021 z dnia 22 lutego 2021 r. (nr w BIP 3/2021⁴), w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego produktów leczniczych: Petnidan Saft, ethosuximidum, syrop à 50 mg/ml; Petinimid, ethosuximidum, syrop à 50 mg/ml; Zarontin, ethosuximidum, syrop à 50 mg/ml, we wskazaniu: padaczka lekooporna (w tym padaczka z napadami nieświadomości).

W przypadku wskazania padaczka lekooporna (w tym padaczka z napadami nieświadomości) niniejsze opracowanie stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednich opracowaniach w zakresie: istnienia nowych wytycznych praktyki klinicznej; istnienia nowych dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej.

¹ Jedyny lek zawierający substancję czynną ethosuximidum dopuszczony do obrotu na terenie RP to Petinimid w postaci kapsułek 250 mg 100 kaps., dostępny na receptę, kod EAN 5909990244911. Wskazanie rejestracyjne Petinimidu to: pierwotnie uogólniona padaczka z typowymi i nietypowymi napadami nieświadomości. Wskazanie refundowane: padaczka. Według ChPL lek ten może być stosowany u dzieci w wieku od 3 lat, jednakże „Dla dzieci w wieku od 3 lat bardziej odpowiednie mogą być inne postacie leku, np. syrop, zawierające tę samą substancję czynną”. <https://rejestrj.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/5269/characteristic>

² <https://gl-pharma.com/products/petinimid/>, <https://www.desitin.de/produkte/petnidan/>

³ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/5288-195-2017-zlc>

⁴ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2021/965-materialy-2021/7229-3-2021-zlc>

2. Problem zdrowotny

Padaczka lekooporna (w tym padaczka z napadami nieświadomości)

Klasyfikacja ICD-10:

G40 Padaczka.

G40.2 Padaczka objawowa (ogniskowa) (częściowa) i zespoły padaczkowe ze złożonymi napadami częściowymi

Napady z **zaburzeniami świadomości**, często z towarzyszącymi automatyzmami Złożone napady częściowe ulegające wtórnemu uogólnieniu

G40.3 Uogólniona samoistna padaczka i zespoły padaczkowe

Łagodna dziecięca padaczka miokloniczna

Łagodne drgawki noworodkowe (rodzinne)

Padaczka dziecięca z **utratą świadomości** [pyknolepsja]

Padaczka z napadami „grand mal” przy przebudzeniu

Młodzieńcza:

- padaczka z **utratą świadomości**
- padaczka miokloniczna [napady impulsywne typu „petit mal”]

Niespecyficzne napady padaczkowe:

- atoniczne
- kloniczne
- miokloniczne
- toniczne
- toniczno-kloniczne

G40.4 Inne postacie uogólnionej padaczki i zespołów padaczkowych

Padaczka z:

- mioklonicznymi **napadami nieświadomości**
- napadami miokloniczno-astatycznymi

Skurcze dziecięce

Zespół Lennox-Gastauta

Napady skłonów

Objawowa wczesna encefalopatia miokloniczna

Zespół Westa

G40.7 Napady „petit mal”, nieokreślone, bez napadów „grand mal”

Definicja

Zgodnie z opracowaniem Międzynarodowej Ligi Przeciwpadaczkowej (ILAE, ang. International League Against Epilepsy), której definicję rekomenduje Polskie Towarzystwo Neurologiczne (PTN), 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).*

Autorzy wytycznych PTN 2022 zaznaczają, że: *ważnym elementem definicji jest również kryterium wskazujące, że padaczkę można uznać za proces chorobowy, który ustąpił (wygasł) u osób, u których rozpoznawano zespół padaczkowy zależny od wieku, a obecnie osiągnęły wiek poza przyjętymi granicami typowymi dla tego zespołu*

lub u osób, które są wolne od napadów przez ponad 10 lat, przy czym okres nieprzyjmowania LPP wynosi co najmniej 5 lat.

Padaczka lekooporna jest rozpoznawana wtedy, gdy dwie kolejne próby interwencji lekowych w ramach monoterapii lub terapii dodanej (dobrze tolerowanych, właściwie dobranych i odpowiednio użytych) nie doprowadzą do osiągnięcia utrwalonej i pełnej kontroli napadów. Ważne jest kryterium czasu trwania remisji napadów, gdyż istnieje bardzo duża zmienność w częstości napadów pomiędzy pacjentami, jak również u tej samej osoby, co wynika z naturalnej zmienności przebiegu i aktywności padaczki. Proponowane są 2 kryteria oceny dla minimalnego czasu remisji: czas 12 miesięcy lub 3-krotność odstępu międzynaapadowego w okresie sprzed rozpoczęcia leczenia (95-proc. przedział ufności). W konkretnym przypadku, stosując obydwa kryteria, wybiera się dłuższy okres.

W trakcie napadów padaczkowych mogą występować zaburzenia świadomości (padaczka z napadami nieświadomości), zachowania, emocji, czynności ruchowych, czuciowych lub wegetatywnych, dostrzegalne przez chorego lub jego otoczenie.

Klasyfikacja

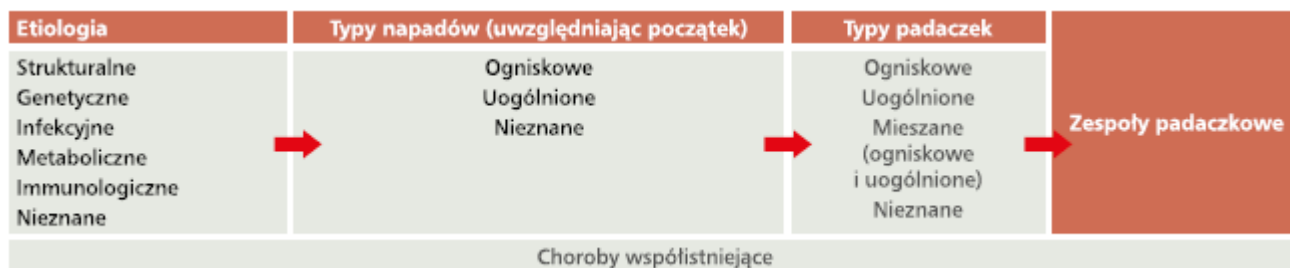
Od 2017 roku obowiązuje nowa klasyfikacja typów napadów padaczkowych (zastępująca wcześniejszą klasyfikację z 1981 r.) oraz nowa klasyfikacja padaczek (zastępująca klasyfikację z 1989 r.). Nowa klasyfikacja składa się z 3 poziomów i obejmuje typy napadów padaczkowych, typy padaczki oraz zespół padaczkowy.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

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 Lennoxa-Gastauta.



Rysunek 1. Klasyfikacja napadów padaczkowych i zespołów padaczkowych (wg ILAE 2017)

Etiologia i patogenezą

Zjawisko lekooporności u indywidualnego chorego to proces dynamiczny, który może zmieniać się w czasie, w zależności od naturalnej ewolucji procesu chorobowego (np. zmian strukturalnych mózgu) lub też bliżej nieokreślonych mechanizmów związanych z przemianami farmakodynamicznymi leków przeciwpadaczkowych oraz czynników osobniczych i biologicznych.

Rozpoznanie choroby

Rozpoznanie napadu padaczkowego i padaczki może być ustalone po zebraniu przez lekarza dokładnego wywiadu, łącznie z wywiadem od osoby, która była świadkiem zdarzenia. Ważne jest również określenie typu napadów padaczkowych oraz rozpoznania ewentualnego zespołu padaczkowego, ponieważ ma to duże znaczenie rokownicze i warunkuje wybór dodatkowych badań diagnostycznych oraz zastosowanie właściwego leczenia.

Zgodnie z dobrą praktyką kliniczną konieczne jest udokumentowanie obrazu klinicznego napadu. U chorego należy także wykonać następujące badania diagnostyczne: podstawowe badanie krwi, badanie elektrokardiograficzne (EKG standardowe i w razie potrzeby metodą Holtera), badanie EEG, badania neuroobrazowe oraz przeprowadzić badanie psychologiczne gdy istnieje podejrzenie napadów psychogennych.

Obraz kliniczny, przebieg naturalny, rokowanie

Objawem padaczki jest napad padaczkowy, który może przybierać różne formy. Napad jest objawem zaburzonej czynności elektrycznej mózgu, trwającym kilka sekund lub minut. Istnieje wiele typów napadów. Dwa najważniejsze to napady uogólnione oraz napady częściowe. Do napadu uogólnionego dochodzi, gdy zaburzenie czynności elektrycznej mózgu obejmuje cały mózg. Istnieją różne rodzaje napadów uogólnionych, z których najczęściej rozpoznawane są napady toniczno-kloniczne (drgawki). W czasie napadu uogólnionego chory traci świadomość. Napady częściowe pojawiają się jako wynik zaburzeń czynności elektrycznej rozpoczynających się w małym obszarze lub obejmujących jedynie część mózgu. Te napady nazywane są też napadami ogniskowymi. Brak skutecznej kontroli napadów po zastosowaniu właściwej monoterapii rokuje prawdopodobieństwo poprawy jedynie u dalszych 10% pacjentów. U pozostałych można podejrzewać trudną do leczenia padaczkę lekooporną.

Rokowanie jest zależne od rozpoznania ewentualnego zespołu padaczkowego lub typu napadów padaczkowych. Spośród zespołów padaczkowych wieku dziecięcego do zespołów o najcięższym przebiegu należy zespół Lennox-Gastauta. Śmiertelność w tym zespole waha się od 3 do 7%.

Epidemiologia

Padaczka dotyczy około 50 milionów pacjentów na całym świecie. Stanowi ona niejednorodną grupę zaburzeń, dlatego brak jest dokładnych danych epidemiologicznych. Największa liczba zachorowań odnotowywana jest wśród dzieci oraz osób w podeszłym wieku.

W krajach rozwiniętych roczną zapadalność na padaczkę szacuje się na poziomie 50-70 osób na 100 tys., a wskaźnik rozpowszechnienia wynosi ok. 1%. U ok. 20–30% chorych — mimo znacznego postępu farmakoterapii — nie występuje reakcja na leczenie, co jest określane jako lekooporność. W Polsce padaczka dotyczy 300-400 tys. osób, w tym lekooporność występuje u ok. 120-130 tys. chorych. 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.

Wg opublikowanego w 2022 roku raportu eZDROWIE, liczba pacjentów w Polsce 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..

Aktualne postępowanie medyczne

Rozpoczęcie leczenia przeciwpadaczkowego musi być poprzedzone wnikliwą diagnostyką z określeniem symptomatologii napadów, jeśli to możliwe zespołu padaczkowego, i ustaleniem ich ewentualnej etiologii. Wybór leku przeciwpadaczkowego powinien być oparty na znajomości jego profilu farmakologicznego, mechanizmu działania oraz występowania potencjalnych objawów niepożądanych. Należy również uwzględnić cechy indywidualne pacjenta (płeć, wiek, styl życia oraz aktywność zawodową).

Istnieje ogólny konsensus, aby rozpoczynać leczenie po zaistnieniu 2 spontanicznych (bez działania czynników prowokujących) napadów padaczkowych oraz aby nie łączyć leków o identycznym mechanizmie działania, ponieważ zwiększa to ryzyko skutków niepożądanych. W szczególności dotyczy to leków blokujących kanały sodowe, do których zalicza się karbamazepinę, okskarbazepinę, lamotryginę, lakozamid i fenytoinę. Należy także pamiętać, że wiele leków może nasilać niektóre typy napadów i konieczne jest uwzględnienie tego czynnika w przypadkach uważanych za „lekooporne”.

Źródła: PTN 2022, raport AOTMiT OT.4211.15.2022 oraz OT.4211.27.2021.

Zespół ciągłych wyładowań podczas snu wolnofalowego

Klasyfikacja ICD-10

G40.4 Inne postacie uogólnionej padaczki i zespołów padaczkowych

Padaczka z:

- mioklonicznymi napadami nieświadomości
- napadami miokloniczno-astatycznymi

Skurcze dziecięce

Zespół Lennox-Gastaut

Napady skłonów

Objawowa wczesna encefalopatia miokloniczna

Zespół Westa

Synonim(y):

CSWS, encefalopatia padaczkowa z ciągłymi wyładowaniami podczas snu wolnofalowego, wyładowania ciągłe i fale podczas snu wolnofalowego, zespół CSWSS, encefalopatia rozwojowa i padaczkowa z wyładowaniami iglica–fala w czasie snu (DEE-SWAS), encefalopatia padaczkowa z wyładowaniami iglica–fala w czasie snu (EE-SWAS)

Rzeczoznawstwo: nieznany

Dziedzictwo: Autosomalny dominujący

Wiek początku: Dzieciństwo

Źródło: ORPHA:725

Definicja

Encefalopatia rozwojowa i padaczkowa z wyładowaniami iglica–fala w czasie snu (developmental epileptic encephalopathy with spike-and-wave activation in sleep – DEE-SWAS) oraz encefalopatia padaczkowa z wyładowaniami iglica–fala w czasie snu (epileptic encephalopathy with spike-and-wave activation in sleep – EE-SWAS) odnoszą się do spektrum zaburzeń, cechujących się regresją funkcji poznawczych, językowych, behawioralnych i ruchowych w różnych połączeniach oraz silną aktywacją wyładowań iglica–fala podczas snu. Regresja rozwoju psychoruchowego następuje w ciągu kilku tygodni od pojawienia się nieprawidłowego wzorca EEG. DEE-SWAS i EE-SWAS mają wspólne cechy kliniczne i uwarunkowania lecznicze. Omawiane są wspólnie ze względu na podobne implikacje. Oceniając dziecko z podejrzeniem tego zespołu, należy ustalić, czy wykazuje ono swoiste cechy kliniczne, takie jak agnozja słuchowa, globalna regresja funkcji behawioralnych i ruchowych oraz negatywne mioklonie. Zespół DEE-SWAS i EE-SWAS ma zastąpić zespoły określone wcześniej jako encefalopatia padaczkowa z ciągłymi wyładowaniami iglica–fala w czasie snu oraz nietypowa łagodna padaczka częściowa (rzekomy zespół Lennox [pseudo-Lennox syndrome]). Zespół Landaua i Kleffnera jest szczególnym

podtypem EE-SWAS wiążącym się z nabytą agnozą słuchową, w którym regresja dotyczy głównie języka. Należy zatem zachować eponim służący do opisanie tego zespołu⁵.

Epidemiologia

DEE-SWAS i EE-SWAS występują rzadko, odpowiadając za 0,5–0,6% wszystkich przypadków padaczki w ośrodkach epileptologii dziecięcej trzeciego stopnia referencyjności.

Rozpoznanie, obraz kliniczny, przebieg naturalny

Początek napadów w przebiegu DEE-SWAS i EE-SWAS przypada na wiek 2–12 lat (szczyt zachorowań w wieku 4–5 lat). Po 1–2 latach od początku napadów w EEG pojawiają się wyładowania iglica–fala w czasie snu, czemu towarzyszy zahamowanie lub regresja czynności poznawczych/ behawioralnych. W dotychczasowym wywiadzie, obejmującym także okres okołoporodowy, często nie stwierdza się nieprawidłowości. Czynnikiem ryzyka DEE-SWAS i EE-SWAS są jednak strukturalne uszkodzenia mózgu. Z zespołem DEE-SWAS i EE-SWAS wiąże się uszkodzenie wzgórza we wczesnym okresie życia oraz wrodzone malformacje, takie jak obustronna wielodrobnzakrętowość (polimikrogyria) wokół szczeliny Sylwiusza. Z tego powodu badania neuroobrazowe, zwłaszcza MR, zaleca się u wszystkich pacjentów, u których można takie badania wykonać. Wyniki badania neurologicznego i oceny rozwoju psychoruchowego mogą być prawidłowe lub odzwierciedlają pierwotne zmiany strukturalne mózgu. Głównym objawem zespołu DEE-SWAS i EE-SWAS jest regresja funkcji poznawczych, behawioralnych lub psychicznych. Zaburzone mogą być wszystkie domeny poznawcze, w tym język i komunikacja, orientacja czasowo-przestrzenna, uwaga oraz kontakty społeczne. Może również nastąpić regresja funkcji ruchowych z towarzyszącą dyspraksją lub cechami dystonicznymi. W celu monitorowania ewolucji zaburzeń od początku choroby należy ustalić harmonogram wizyt kontrolnych, obejmujących ocenę kliniczną, badanie EEG i badanie neuropsychologiczne.

Przebieg naturalny i rokowanie

Napady kliniczne zazwyczaj ustępują mniej więcej w okresie dojrzewania, nawet u pacjentów ze zmianami strukturalnymi mózgu¹⁵⁷. Przed remisją napadów klinicznych, równocześnie z nią lub po jej wystąpieniu znika nieprawidłowy wzorzec EEG¹⁵⁷. Znikają również wyładowania iglica–fala w czasie snu, zazwyczaj w okresie dojrzewania^{158,159}. Utrzymywać się mogą nieprawidłowości ogniskowe, zarówno w czuwaniu, jak i we śnie. Wraz z ustąpieniem wyładowań iglica–fala następuje normalizacja architektury snu

Po ustąpieniu w EEG wyładowań iglica–fala w czasie snu obserwuje się zwykle poprawę czynności neuropoznawczych i behawioralnych. U wielu pacjentów zaburzenia nie ustępują jednak całkowicie i w około połowie przypadków są na tyle poważne, że ograniczają samodzielne funkcjonowanie. Czas trwania i etiologia DEE-SWAS i EE-SWAS są najważniejszymi czynnikami predykcyjnymi ostatecznych następstw w odniesieniu do stanu czynności poznawczych. Ryzyko niekorzystnych następstw jest większe u pacjentów chorujących >2 lat¹. Gorsze rokowanie stwierdza się również w przypadkach DEE-SWAS o wcześniejszym początku¹⁶³. Wczesne rozpoznanie ma bardzo duże znaczenie, umożliwiając rozpoczęcie leczenia poprawiającego długoterminowe następstwa, nawet jeżeli niektórych przyczyn nie da się leczyć (gdy przeważa wpływ etiologii), a niektórzy pacjenci nie osiągają poprawy klinicznej mimo ustąpienia nieprawidłowości w zapisie EEG. Resztkowe zaburzenia mogą się utrzymywać po remisji napadów klinicznych i wyładowań iglica–fala w czasie snu, do której dochodzi w okresie od kilku miesięcy do kilku lat.

Źródła: MP 2023, ILAE 2022

⁵ ICD-10: F80.3 Nabyta afazja z padaczką [zespół Landaua-Kleffnera]

3. Rekomendacje kliniczne

W dniu 20.03.2024 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w opracowaniu AOTMiT z 2021 roku.

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej opublikowanych od 2021 roku przeszukano następujące źródła:

- polskie:
 - Polskie Towarzystwo Neurologiczne (PTN) <https://ptneuro.pl/>
 - Polskie Towarzystwo Neurologów Dziecięcych (PTND) - <https://ptnd.pl/>
 - Polskie Towarzystwo Epileptologii - <http://www.epilepsy.org.pl/>
 - Polskie Stowarzyszenie na Rzecz Dzieci Chorych na Padaczkę - <http://padaczka.pl/>
- ogólnoeuropejskie:
 - European Academy of Neurology (EAN), <https://www.ean.org>
 - European Paediatric Neurology Society (EPNS), <https://www.epns.info>
- światowe:
 - International League Against Epilepsy (ILAE) - <https://www.ilae.org/guidelines/guidelines-and-reports>
- Inne
 - NICE (The National Institute for Health and Care Excellence) <http://guidance.nice.org>.
 - Scottish Intercollegiate Guidelines Network - <http://www.sign.ac.uk/guidelines/index.html>
 - Belgian Health Care Knowledge Centre - <https://kce.fgov.be/>
 - American Epilepsy Society (AES) - https://www.aesnet.org/clinical_resources/guidelines
 - National Health and Medical Research Council - <https://www.nhmrc.gov.au/>
 - New Zealand Guidelines Group - www.nzgg.org.nz/search

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych: refractory epilepsy, drug resistant epilepsy, absence epilepsy, absence seizure, epileptic encephalopathy with spike-and-wave activation in sleep.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 21.03.2024 r. Do analizy włączono wytyczne opublikowane w latach 2021-2024. Odnaleziono pięć dokumentów: polskie wytyczne PTN 2022, brytyjskie NICE 2022, szkockie SIGN 2021, francuskie PNDP 2021 oraz kanadyjskie Ontario 2023.

Według *Rekomendacji Sekcji Padaczki Polskiego Towarzystwa Neurologicznego z uwzględnieniem charakterystyki produktu leczniczego (ChPL) oraz systemu refundacji leków w Polsce* w przypadku padaczki z napadami nieświadomości terapię podstawową (monoterapia lub terapia dodana) stanowią: etosuksymid, lamotrygina, lewetyracetam, topiramata, walproinian. Wybór leku zależy od doświadczenia lekarza oraz indywidualnego profilu pacjenta. Terapia uzupełniająca: klobazam, klonazepam. W przypadku dziecięcej i młodzieńczej padaczki z napadami nieświadomości etosuksymid jest lekiem pierwszego wyboru.

Padaczkę lekooporną rozpoznaje się, gdy dwie kolejne próby interwencji lekowych w monoterapii lub terapii dodanej z zastosowaniem leków dobrze tolerowanych, właściwie dobranych i odpowiednio użytych, nie doprowadzą do osiągnięcia utrwalonej i pełnej kontroli napadów. Brak pozytywnego efektu terapii dwoma lekami o różnych mechanizmach działania jest podstawą do włączenia leku z grupy terapii uzupełniającej, przeważnie w politerapii.

Etosuksymid jest zalecany w leczeniu napadów nieświadomości (w tym dziecięcej i młodzieńczej padaczki z napadami nieświadomości) oraz w leczeniu zespołu ciągłych wyładowań we śnie wolnofalowym przez wszystkie odnalezione wytyczne odnoszące się do tych wskazań.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
<p>PTN 2022 (Polska)</p>	<p><u>Dokument dotyczący diagnostyki i leczenia padaczki — rekomendacje Sekcji Padaczki Polskiego Towarzystwa Neurologicznego</u></p> <p><u>Postępowanie lecznicze</u></p> <p>Podstawą wyboru LPP powinna być znajomość jego profilu farmakologicznego, mechanizmu działania oraz występowania potencjalnych objawów niepożądanych. Należy uwzględnić cechy indywidualne pacjenta (płeć, wiek, styl życia oraz aktywność zawodową).</p> <p>(...) obowiązuje ogólna zasada rozpoczynania od najmniejszych dawek i powolnego ich zwiększania (ang. start low and go slow) do dawek tolerowanych i mieszczących się w zakresie sugerowanym w charakterystyce poszczególnych leków. W przypadku braku skuteczności pierwszej terapii należy podjąć próbę leczenia drugim lekiem, który również można stosować w monoterapii. Zamianę leku należy przeprowadzać, zwiększając stopniowo dawkę drugiego leku, aż do dawki skutecznej, a następnie stopniowo wycofując pierwszy lek. Szybkość zamiany leków zależy od ich właściwości farmakokinetycznych, zwłaszcza okresu półtrwania. Brak skuteczności monoterapii prowadzonej dwoma kolejnymi podstawowymi lekami uzasadnia wprowadzenie politerapii, tj. równoczesnego podawania więcej niż jednego leku, najlepiej dwóch, rzadko trzech. Wiąże się to zazwyczaj ze zwiększonym ryzykiem interakcji i działań niepożądanych.</p> <p><u>Wybór leku przeciwpadaczkowego w zależności od rodzaju zespołu padaczkowego:</u></p> <p><u>Dziecięca i młodzieńcza padaczka z napadami nieświadomości:</u> etosuksymid (lek pierwszego wyboru), walproinian, lamotrygina, lewetyracetam.</p> <p><u>Zespół Landaua-Kleffnera⁶:</u> Walproinian, diazepam, etosuksymid, benzodiazepiny, steroidy. Karbamazepina, fenobarbital i fenytoina mogą pogarszać przebieg choroby.</p> <p><u>Rekomendacje Sekcji Padaczki Polskiego Towarzystwa Neurologicznego z uwzględnieniem charakterystyki produktu leczniczego (ChPL) oraz systemu refundacji leków w Polsce.</u> Kolejność leków w poszczególnych grupach przedstawiono w porządku alfabetycznym; wybór zależy od doświadczenia lekarza oraz indywidualnego profilu pacjenta:</p> <p>Typ napadów padaczkowych: nieświadomości.</p> <p>Terapia podstawowa (monoterapia lub terapia dodana): etosuksymid, lamotrygina, lewetyracetam, topiramata, walproinian.</p> <p>Terapia uzupełniająca: klobazam, klonazepam.</p> <p><u>Padaczka lekooporna</u></p> <p>Rekomenduje się, aby padaczkę lekooporną rozpoznawać, gdy dwie kolejne próby interwencji lekowych w monoterapii lub terapii dodanej z zastosowaniem leków dobrze tolerowanych, właściwie dobranych i odpowiednio użytych, nie doprowadzą do osiągnięcia utrwalonej i pełnej kontroli napadów.</p> <p>(...)</p> <p>Należy pamiętać, że wiele leków może nasilać poszczególne typy napadów i konieczne jest uwzględnienie tego czynnika w przypadkach uważanych za „lekooporne”. Ilustruje to konieczność indywidualizacji sposobów leczenia i ważne jest, aby lekarz prowadzący dysponował szeroką gamą różnych opcji terapeutycznych w postępowaniu z tak złożonym zespołem chorobowym, jakim jest padaczka. Brak pozytywnego efektu terapii dwoma lekami o różnych mechanizmach działania jest podstawą do włączenia leku z grupy terapii uzupełniającej, przeważnie w politerapii. (...)</p> <p>W wytycznych nie odniesiono się do encefalopatii rozwojowej i padaczkowej z wyładowaniami iglica–fala w czasie snu (DEE-SWAS), a w przypadku encefalopatii padaczkowej z wyładowaniami iglica–fala w czasie snu (EE-SWAS) uwzględniono jedynie przedstawiony wyżej podtyp choroby, jakim jest Zespół Landaua-Kleffnera.</p>
<p>NICE 2022</p>	<p><u>Zalecenia postępowania w padaczce u dzieci, młodzieży i dorosłych.</u></p> <p><u>Napady nieświadomości (w tym dziecięca i młodzieńcza padaczka z napadami nieświadomości)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - I linia leczenia: etosuksymid - Jeżeli I linia leczenia okaże się nie skuteczna, należy zastosować walproinian sodu - monoterapia II rzutu lub terapię dodaną u chłopców niezależnie od wieku, dziewcząt w wieku poniżej 10 lat, kobiet, które nie mogą mieć dzieci - Jeżeli leczenie II linii okaże się nieskuteczne, należy rozważyć lamotryginę lub lewetyracetam jako monoterapię III rzutu lub terapię dodaną. Jeśli lek pierwszego wyboru okazał się nieskuteczny, należy rozważyć zastosowanie drugiego leku. - Należy zachować ostrożność przy zastosowaniu następujących leków, które mogą zaostrzać napady u pacjentów z napadami nieświadomości: karbamazepina, gabapentyna, okskarbazepina, fenobarbital, fenytoina, pregabalina, tiagabina, wigabatryna. <p><u>Napady nieświadomości z innymi rodzajami napadów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Należy rozważyć walproinian sodu jako lek I linii w przypadku chłopców i mężczyzn, dziewcząt w wieku poniżej 10 lat, kobiet, które nie mogą mieć dzieci.

⁶ Zespół Landaua i Kleffnera jest szczególnym podtypem encefalopatii padaczkowej z wyładowaniami iglica-fala w czasie snu (EE-SWAS) wiążącym się z nabytą agnozą słuchową, w którym regresja dotyczy głównie języka.

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	<p>- Należy rozważyć lamotryginę lub lewetiracetam jako opcje I linii leczenia u kobiet i dziewcząt w wieku rozrodczym</p> <p>- Jeśli leczenie I linii jest nieskuteczne, należy rozważyć:</p> <ul style="list-style-type: none"> -lamotryginę lub lewetiracetam jako monoterapię II linii lub opcję leczenia uzupełniającego - etosuksymid jako leczenie uzupełniające II rzutu <p>- Karbamazepina, gabapentyna, okskarbazepina, fenobarbital, fenytoina, pregabalina, tiagabina, wigabatryna mogą zaostrzać napady nieświadomości.</p> <p>Inne uwagi dotyczące leczenia</p> <p>- W przypadku obaw dotyczących postępów w szkole dzieci i młodzieży przyjmujących leki przeciwpadaczkowe należy zwrócić się do specjalisty i rozważyć wykonanie</p> <ul style="list-style-type: none"> • elektroencefalogram podczas snu (EEG) w celu wykluczenia zaostrzenia aktywności padaczkowej - elektrycznego stanu padaczkowego (status epileptus) podczas snu oraz <p>dokonać oceny neuropsychologicznej postępów wyników w nauce.</p> <p><u>Padaczka lekooporna</u></p> <p>W przypadku padaczki lekoopornej chorego należy skierować do specjalistycznego ośrodka zajmującego się leczeniem padaczki.</p> <p>W wytycznych nie odniesiono się do encefalopatii rozwojowej i padaczkowej z wyładowaniami iglica–fala w czasie snu (DEE-SWAS), ani do encefalopatii padaczkowej z wyładowaniami iglica–fala w czasie snu (EE-SWAS)</p>
SIGN 2021 (Szkocja)	<p><u>Zalecenia postępowania w padaczce u dzieci i młodzieży.</u></p> <p><u>Padaczka uogólniona z napadami nieświadomości</u></p> <p>Etosuksymid należy traktować jako monoterapię I linii w leczeniu pacjentów z padaczką z napadami nieświadomości w dzieciństwie. Należy również rozważyć zastosowanie walproinianu sodu, ale wiąże się to większym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych.</p> <p>W przypadku dziecięcej i młodzieńczej padaczki z napadami nieświadomości można rozważyć zastosowanie lamotryginy, jeśli stosowania etosuksymidu i walproinianu sodu jest nieskuteczne, nieodpowiednie lub nietolerowane.</p> <p>Jeśli leczenie I linii okaże się nieskuteczne, należy rozważyć skojarzenie dwóch lub trzech leków przeciwpadaczkowych. Jeśli leczenie nadal jest nieskuteczne, należy zwrócić się o poradę lub skierować pacjenta do specjalisty trzeciego stopnia ds. padaczki w celu rozważenia zastosowania klobazamu, klonazepamu, lewetiracetamu, topiramatu lub zonisamidu.</p> <p>Walproinian sodu nie może być stosowany u dziewcząt w wieku rozrodczym, chyba że brak odpowiednich alternatyw i wdrożono program zapobiegania ciąży.</p> <p><u>Encefalopatia padaczkowa z ciągłymi wyładowaniami podczas snu wolnofalowego</u></p> <p>Chorego należy skierować do specjalistycznego ośrodka zajmującego się leczeniem padaczki.</p>
Ontario 2023 (Kanada)	<p><u>Zalecenia postępowania w padaczce lekoopornej u dorosłych i dzieci niekwalifikujących się do leczenia operacyjnego</u></p> <p><u>Leki przeciwpadaczkowe (anti-seizure medications, ASM)</u></p> <p>Należy optymalizować dawkowanie każdego leku poprzez stopniowe zwiększanie dawki. W przypadku braku skuteczności maksymalnej możliwej dawki, należy dołączyć drugi lek i kontynuować podawanie pierwszego. Jeśli zostanie osiągnięta kontrola napadów, rozważyć wyłączenie pierwszego leku. Należy stosować się do zasady „start low and go slow”.</p> <p>Przy nieskuteczności jednego lub dwóch ASM należy rozważyć politerapię przy zastosowaniu skojarzenia leków o różnych mechanizmach działania. Zalecane skojarzenie skuteczności supraaddytywnej (synergicznej) z toksycznością infraaddytywną.</p> <p>W leczeniu napadów nieświadomości ograniczone dowody naukowe sugerują skuteczność skojarzenia etosuksymid-walpronian (Brigo 2013):</p> <p>Należy unikać ASM, które mogą pogorszyć lub wywołać napady drgawkowe. Karbamazepina, okskarbazepina, fenytoina, wigabatryna i tiagabina mogą pogorszyć napady miokloniczne i napady nieświadomości.</p> <p>Należy zindywidualizować wybór leku, uwzględniając choroby współistniejące i inne leki stosowane przez pacjenta oraz spodziewanie działania niepożądane.</p> <p>Etosuksymid i walpronian mają podobną skuteczność w leczeniu napadów nieświadomości, natomiast etosuksymid nie jest skuteczny w innych typach napadów padaczkowych (np. uogólnionych toniczno-klonicznych, mioklonicznych) (Marson 2021).</p> <p>Wybrane działania niepożądane etosuksymidu: wymioty, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, depresja, rozdrażnienie, objawy psychotyczne, zespół Stevens-Johnson.</p> <p><u>Leczenie dziecięcych postaci padaczki:</u></p> <p>Encefalopatia rozwojowa i padaczkowa z wyładowaniami iglica–fala w czasie snu (DEE-SWAS) oraz encefalopatia padaczkowa z wyładowaniami iglica–fala w czasie snu (EE-SWAS) (wcześniejsze nazwy: Zespół Landaua-Kleffnera, <i>Status Epilepticus</i> w czasie snu / encefalopatia padaczkowa z ciągłymi wyładowaniami iglica-fala w czasie snu):</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	<p>Najczęściej stosuje się: walproinian, lewetyracetam, benzodiazepiny, etosuksymid, topiramát, sultiam, steroidy i leczenie chirurgiczne (u pacjentów, u których jest to możliwe).</p> <p>Wśród leków przeciwpadaczkowych (anti-seizure medications, ASM) za pierwszą linię leczenia uznaje się walproinian, mimo że stosowanie ASM wydaje się być mniej efektywne (Munckhof 2015). W przypadku nieskuteczności leczenia walproinianem, można rozpocząć nocne podawanie diazepanu, a następnie w trzeciej linii zastosować prednizolon (RamachandranNair 2020).</p> <p><u>Zindywidualizowane modyfikacje diety:</u></p> <p>Istnieją dowody sugerujące, że odpowiednie postępowanie dietetyczne pomaga kontrolować napady drgawkowe. W przypadku części wskazań, m.in. dziecięca i młodzieńcza padaczka z napadami nieświadomości, encefalopatia padaczkowa z wyładowaniami iglica-fala w czasie snu (EE-SWAS). raportowano umiarkowane korzyści ze stosowania diety ketogenicznej (KTD), tj. nie lepsze niż odpowiedź na przeciętne postępowanie dietetyczne (average dietary therapy response) lub ograniczone do raportów z pojedynczych ośrodków (Kossof 2018):</p>
<p>PNDS 2021 (Francja)</p>	<p><u>Krajowy protokół diagnostyki i leczenia encefalopatii padaczkowej z ciągłymi wyładowaniami iglica-fala w czasie snu (w tym zespołu Landau-Kleffner)</u></p> <p><u>Leki przeciwpadaczkowe</u></p> <p>Jeśli w momencie diagnozy nie stosowano żadnego leczenia, do opcji terapeutycznych należą: etosuksymid, sultiam, lewetyracetam i klobazam. W niektórych ciężkich postaciach z gwałtownym rozwojem zaburzeń, lekiem pierwszego wyboru mogą być steroidy (np. w zespole Landau-Kleffner).</p> <p>W przypadku, gdy dziecko otrzymuje już leczenie przeciwpadaczkowe, ważne jest zaprzestanie leczenia, które sprzyja aktywacji nieprawidłowościom w zapisie EEG i/lub mioklonii. Do takich leków należą karbamazepina, fenytoina, lamotrygina, wiga batryna i być może walproinian. Ze względu na podobny mechanizm działania należy zachować ostrożność przy stosowaniu okskarbazepiny i esli karbazepiny. Zaleca się zachować ostrożność w przypadku nowych leków przeciwpadaczkowych, ze względu na możliwe pogorszenie stanu zdrowia. Przerwanie potencjalnie obciążających terapii może skutkować ustąpieniem napadów, poprawą w zakresie nabytych deficytów i zmniejszenie aktywacji EEG w czasie czuwania i snu.</p> <p>W przypadku utrzymywania się napadów padaczkowych i/lub nabytych deficytów poznawczych, konieczne może być zastosowanie innego leku przeciwpadaczkowego (do wyboru: etosuksymid, klobazam, lewetyracetam lub sultiam) lub kortykosteroidów. Przy braku odpowiedzi na leczenie możliwe jest stosowanie leczenia skojarzonego.</p> <p>Brak jest badań z próbą kontrolną, które umożliwiłyby podjęcie decyzji o najlepszej strategii terapeutycznej. Zalecenia są oparte na opiniach ekspertów i badaniach bez próby kontrolnej.</p>

Skróty: ACTH – adrenokortykotropina (ang. adrenocorticotropic hormone), AED – leki przeciwpadaczkowe (ang. antiepileptic drugs), BVR – brivaracetam, CNB – cenobamat, LCM – lacosamide, LPP – współczesne leki przeciwpadaczkowe, PNDS - Protocole National de Diagnostic et de Soins, PTN – Polskie Towarzystwo Neurologiczne, SIGN – ang. Scottish Intercollegiate Guidelines Network

4. Wskazanie dowodów naukowych

4.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Analitycy Agencji przeprowadzili aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2021 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających etosuksymid w leczeniu padaczki lekoopornej (w tym padaczki napadami nieświadomości). Ponadto przeprowadzono wyszukiwanie dotyczące dowodów naukowych dla dodatkowego wskazania wskazanego w zleceniu MZ: zespół ciągłych wyładowań we śnie wolnofalowym.

Wyszukiwanie przeprowadzono w 8.04.2024 w bazach medycznych MEDLINE (via Pubmed), EMBASE oraz Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 28.01.2021, tj. do aneksu włączano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu OT.4211.3.2021. W przypadku nowego wskazania, tj. zespołu ciągłych wyładowań we śnie wolnofalowym nie ograniczono czasowo wyszukiwania.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

Populacja: pacjenci padaczką lekooporną (w tym padaczką napadami nieświadomości), pacjenci z zespołem ciągłych wyładowań we śnie wolnofalowym

Interwencja: etosuksymid

Komparator: bez ograniczeń.

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

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

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

Przeprowadzoną strategię wyszukiwania przedstawiono w załączniku nr 9.1 do niniejszego opracowania.

4.2. Opis badań włączonych do analizy

W przypadku wskazania padaczka lekooporna (w tym padaczka z napadami nieświadomości) do niniejszego opracowania włączono przegląd systematyczny Cochrane Brigo 2021 będący aktualizacją przeglądu Brigo 2017 opisanego w raporcie z 2017 roku (OT.4311.15.2017) i w raporcie z 2021 r. (OT.4211.3.2021). Uwzględniono także wcześniejszą aktualizację Brigo 2019, ponieważ nie została przedstawiona w raporcie z 2021 r.

W przypadku wskazania zespół ciągłych wyładowań we śnie wolnofalowym włączony przegląd systematyczny CReER 2021 wykonany w ramach przygotowywania francuskich wytycznych klinicznych PNDS 2021, a także retrospektywne badanie Shibata 2024, opublikowane po dacie wspomnianego przeglądu.

4.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

Padaczka lekooporna (w tym padaczka z napadami nieświadomości)

W przeglądach systematycznych Cochrane Brigo 2019 oraz Brigo 2021 przedstawiono aktualizację dowodów naukowych opisanych w przeglądzie Brigo 2017, którego celem było ustalenie, który z trzech leków przeciwpadaczkowych: etosuksymid, walproinian i lamotrygina jest najlepszym wyborem w leczeniu napadów nieświadomości (AS) u dzieci i młodzieży.

Zarówno w publikacji Brigo 2019 jak i Brigo 2021 autorzy wskazali, że nie odnaleziono żadnych nowych dowodów naukowych, wobec czego wnioski pozostają takie same jak w przypadku przeglądu z 2017 roku, tj. pod względem skuteczności, jak i bezpieczeństwa, etosuksymid stanowi optymalną początkową monoterapię u dzieci i młodzieży w leczeniu napadów nieświadomości. Podobnie jak w Brigo 2017 zaznaczono, że jeśli u chorych współistnieją uogólnione napady toniczno-kloniczne należy preferować walproinian, ponieważ etosuksymid jest prawdopodobnie nieskuteczny w leczeniu tego typu napadów.

Brigo 2017 (opis przytoczony za OT.4311.15.2017 i OT.4211.3.2021)

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

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

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

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

Zespół ciągłych wyładowań we śnie wolnofalowym**CRER 2021**

Spośród publikacji włączonych do przeglądu CRER 2021 do stosowania etosuksymidu w zespole ciągłych wyładowań we śnie wolnofalowym odnosiły się: przegląd systematyczny Veggiotti 2012, badania retrospektywne Carabello 2014, Carabello 2013 i opis przypadku Deonna 1997. W przeglądzie CRER 2021 przedstawiono jedynie główne wnioski z powyższych publikacji.

Według przeglądu Veggiotti 2012 w jako opcje terapeutyczne w encefalopatii padaczkowej z wyładowaniami iglica-fala w czasie snu stosowane są walproinian, etosuksymid, lewetyracetam, benzodiazepiny, kortykosteroidy, immunoglobuliny, leczenie chirurgiczne, dieta ketogenna.

Tabela 2. Badania włączone do przeglądu Veggiotti 2012 dotyczące stosowanie ESM

Badanie	Rodzaj badania	Liczba pacjentów	Terapia docelowa	Terapia zakończona niepowodzeniem	Odpowiedź (napady padaczkowe / funkcje poznawcze)
Ribacoba 1997	retrospektywne	2	VPA + ESM	-	Pozytywna (2)
Inutsuka 2006	prospektywne	15	VPA VPA + ESM DZP	ACTH	Pozytywna u 7 Pozytywna u 3 Pozytywna u 2
Kramer 2008	prospektywne	30	LEV CLB STM DZP Steroidy IVIG (+CLB)	VPA VPA + ESM LTG/ TPM / CZP	Pozytywna u 12 Pozytywna u 9 Pozytywna u 5 Pozytywna u 3 Pozytywna u 8 Pozytywna u 2 (+1)
Atkins 2011	prospektywne	20	LEV	VPA/LTG/STM/ CLB/ESM	Pozytywna u 11

CLB - klobazam; CZP - klonazepam; DZP – diazepam, ESM - etosuksymid; IVIG – dożylny IgG, LEV - lewetyracetam; LTG - lamotrygina; STM - sultiam; TPM – topiramata, VPA, walproinian sodu.

Badania retrospektywne Caraballo 2014 obejmowało 29 pacjentów z Zespołem Landaua i Kleffnera (szczególnym podtypem encefalopatii padaczkowej z wyładowaniami iglica-fala w czasie snu (EE-SWAS) wiążącym się z nabytą agnozą słuchową, w którym regresja dotyczy głównie języka). Najczęściej stosowaną terapią był klobazam, etosuksymid i sultiam. Ponadto stosowano wysokie dawki steroidów. Deficyty językowe utrzymywały się u 21 z 29 pacjentów. Według autorów odpowiednia i wcześnie podjęta terapia może pomóc zapobiec deficytom językowym i poznawczym.

Opis przypadku Deonna 1997 obejmował z 4-letni okres obserwacji pacjenta w wieku 7 lat na początku obserwacji, u którego atypowa padaczka z iglicami w okolicy centralno-skroniowej uległa przekształceniu w encefalopatię padaczkową z ciągłymi wyładowaniami iglica-fala w czasie snu. Zaburzenia poznawcze i językowe u pacjenta leczonego karbamazepiną (CBZ), ustąpiły po zmianie leczenia na klobazam, do którego następnie dodano etosuksymid.

Badanie retrospektywne Caraballo 2013 obejmowało 66 pacjentów w wieku 5-26 lat z jednostronną polimikrogyrią (unilateral polymicrogyria, PMG), z zespołem padaczkowym z lub bez encefalopatii, z elektrycznym stanem padaczkowym podczas snu (electrical status epilepticus in sleep, ESES) lub zespołem ciągłych wyładowań we śnie wolnofalowym (continuous spikes and waves during slow sleep, CSWS). Średni okres obserwacji wyniósł 12 lat (zakres 3-22 lata).

W przypadku zastosowania następujących leków zaobserwowano brak odpowiedzi lub pogorszenie stanu pacjentów: kwas walproinowy u 32 chorych, lamotrygina u 14, topiramatu u 14, karbamazepina u 13, okskarbazepina u 12, fenobarbital u 12, prymidon u 8, klonazepam w 6, lewetyracetam w 5, etosuksymid w 3 i sultiam w 2. Część stosowanych leków, z wyjątkiem etosuksymidu, klobazamu, sultiamu, lewetyracetamu i klonazepamu, zaostrzyła elektrokliniczne cechy ESES/CSWS u większości pacjentów.

pozytywną odpowiedź na leczenie zaobserwowano po następujących lekach (w monoterapii lub w skojarzeniu): etosuksymid u 2 pacjentów; klobazam 2 pacjentów; sultiam 3 pacjentów; klobazam i etosuksymid 8 pacjentów; klobazam i sultiam 8 pacjentów; etosuksymid i kwas walproinowy 5 pacjentów; etosuksymid i sultiam 5 pacjentów; lewetyracetam i etosuksymid 2 pacjentów; etosuksymid, klobazam i sultiam 3 pacjentów; kortykosteroidy i kwas walproinowy 2 pacjentów; kortykosteroidy i sultiam 2 pacjentów; kortykosteroidy, etosuksymid i klobazam 1 pacjentów; dieta ketogeniczna i sultiam 1 pacjent; oraz dieta ketogenna, klobazam i etosuksymid 1 pacjent. U 2 pacjentów przeprowadzono operację padaczki z dobrym skutkiem.

Według autorów publikacji zmiana terapii na etosuksymid, klobazam lub sultiam może być pierwszym krokiem w leczeniu znacząco poprawiającym obraz elektrokliniczny pacjentów.

Shibata 2024

Badanie retrospektywne obejmujące 20 dzieci z encefalopatią rozwojową i padaczkową z wyładowaniami iglica-fala w czasie snu (DEE-SWAS) przyjmujących etosuksymid.

W przypadku DEE-SWAS sugeruje się, że sieć wzgórzowo-korowa odgrywa ważną rolę w patofizjologii progresji padaczki ogniskowej do DEE-SWAS. Etosuksymid (ESM) wywiera działanie poprzez blokowanie kanałów wapniowych typu T w neuronach wzgórzowych. Celem badania była ocena wartości predykcyjnej analizy sprzężenia amplitudy fazy (phase-amplitude coupling analysis, PAC) dla przewidywania skuteczności leczenia etosuksymidem.

Do badania retrospektywnie włączono dzieci z DEE-SWAS z dostępnym zapisem EEG wykonanego między styczniem 2009 a wrześniem 2022 w Okayama University Hospital, u których stosowano terapię etosuksymidem. W momencie rozpoczęcia leczenia średni wiek pacjentów wynosił 78 miesięcy (zakres 37–115) i 92 miesiące (zakres 65–113) odpowiednio w grupie, która odpowiedziała na leczenie ESM i grupie, która nie odpowiedziała na leczenie. Brak informacji na temat okresu obserwacji i dawkowania etosuksymidu.

Spośród 20 dzieci na leczenie ESM odpowiedziało 15 pacjentów. Wszystkich 20 pacjentów przyjmowało walproinian w momencie rozpoczęcia podawania ESM. Spośród 5 pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na ESM, 3 pacjentów przyjmowało także sultiam. Poniżej przedstawiono wyniki oszacowania skuteczności terapii ESM u poszczególnych pacjentów pochodzące z suplementu do publikacji.

Tabela 3. Skuteczność terapii ESM w badaniu Shibata 2024

Lp.	Płeć	Wiek w momencie rozpoczęcia terapii ESM (miesiące)	Leki przeciwpadaczkowe stosowane w momencie dodania ESM	Indeks zespołów iglica-fala (<i>spike-wave index</i>) (%) *		Skuteczność terapii ESM
				przed rozpoczęciem leczenia ESM	w momencie oszacowania skuteczności terapii ESM	
1	M	52	VPA, LEV	97	4	E
2	K	89	VPA, LEV	93	50	E

Lp.	Płeć	Wiek w momencie rozpoczęcia terapii ESM (miesiące)	Leki przeciwpadaczkowe stosowane w momencie dodania ESM	Indeks zespołów iglica-fala (<i>spike-wave index</i>) (%) *		Skuteczność terapii ESM
				przed rozpoczęciem leczenia ESM	w momencie oszacowania skuteczności terapii ESM	
3	K	37	VPA, LEV	88	0	E
4	M	38	VPA	61	75	E
5	K	88	VPA	99	29	E
6	K	101	VPA, CZP	92	47	E
7	M	78	VPA, LEV, CLB	94	66	E
8	M	42	VPA, LTG	61	4	E
9	K	94	VPA	93	53	E
10	M	39	VPA, CLB	54	18	E
11	K	50	VPA, CLB, LTG	94	74	E
12	M	90	VPA	82	0	E
13	M	115	VPA	94	19	E
14	M	104	VPA	76	10	E
15	K	58	VPA, STM	59	0	E
16	K	103	VPA, STM, LEV, PER	84	80	IE
17	K	113	VPA, STM	77	83	IE
18	M	65	VPA, STM, CLB	96	94	IE
19	M	92	VPA	71	81	IE
20	K	80	VPA	56	75	IE

* Minimalny indeks zespołów iglica fala (SWI) obowiązujący do rozpoznania zespołu ciągłych wyładowań zespołów iglica fala we śnie według ostatnich wynosi 30% (https://child-neurology.eu/neurologia_48-61-67.pdf)

CLB - klobazam; CZP - klonazepam; E - skuteczny; ESM - etosuksymid; IE – nieskuteczny; LEV - lewetyracetam; LTG - lamotrygina; PER - perampanel; STM - sultiam; VPA, walproinian sodu.

4.4. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Informacje na podstawie ChPL Petinimid, 250 mg, kapsułki

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa: Podczas leczenia etosuksymidem notowano występowanie ciężkich skórnych działań niepożądanych (SCAR, ang. severe cutaneous adverse reaction), w tym zespołu Stevensa-Johnsona (SJS) oraz reakcji polekowej z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego: Częstość nieznana: Eozynofilia, leukopenia, trombocytopenia, pancytopenia, agranulocytoza i niedokrwistość aplastyczna z lub bez zahamowania czynności szpiku.

Wymienionym zaburzeniom krwi mogą towarzyszyć następujące wczesne objawy: podwyższenie temperatury ciała, objawy grypopodobne, zmiany na skórze, grzybica. Leukopenia może być przemijająca, chociaż donoszono o pojedynczych przypadkach zgonów na skutek uszkodzenia szpiku mimo przerwania leczenia

Zaburzenia układu immunologicznego

Częstość nieznana: Reakcje alergiczne, pokrzywka i inne reakcje skórne, włączając świąd, wysypkę rumieniową, zespół Stevensa-Johnsona i liszaj rumieniowaty.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Częstość nieznana: Wysokie dawki mogą powodować zmniejszenie apetytu, zmniejszenie masy ciała.

Zaburzenia psychiczne

Częstość nieznana: Rozdrażnienie, pobudzenie, stany lękowe lub niepokój, agresja, zaburzenia koncentracji – szczególnie u pacjentów z zaburzeniami psychicznymi w wywiadzie.

W pojedynczych przypadkach zwiększone libido, psychoza paranoidalna, pogłębienie depresji z możliwymi myślami samobójczymi.

Zaburzenia układu nerwowego

Niezbyt często: Objawy neurosensoryczne, jak senność, ból głowy, zawroty głowy, nadaktywność, euforia, poirytowanie, zaburzenia chodzenia (ataksja), zmęczenie, zaburzenia snu.

Częstość nieznana: Objawy podobne do choroby Parkinsona i światłowstręt.

Zaburzenia oka

Częstość nieznana: Krótkowzroczność.

Zaburzenia żołądka i jelit

Częstość nieznana: W przypadku wysokich dawek dobowych lub u pacjentów z wrażliwym żołądkiem mogą wystąpić zaburzenia żołądkowo-jelitowe, jak niestrawność, nudności, wymioty, czkawka, skurcze, ból brzucha i nadbrzusza, biegunka. Donoszono o obrzęku języka i podniebienia. Te działania niepożądane są zazwyczaj przejściowe, rzadko ciężkie i bardzo rzadko wymagają przerwania leczenia.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Częstość nieznana: Zmiany aktywności enzymów wątrobowych, ostra porfiria.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Częstość nieznana: Odbarwienie skóry, twardzina i nadmierne owłosienie, reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS).

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Częstość nieznana: Zmiany czynności nerek.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Częstość nieznana: Krwawienie z pochwy.

Badania diagnostyczne

Częstość nieznana: Albuminuria, wzrost aktywności AspAT i stężenia urobilinogenu

4.5. Podsumowanie

W przypadku wskazania padaczka lekooporna (w tym padaczka z napadami nieświadomości) aktualizacja dowodów naukowych nie zmienia wniosków przedstawionych w poprzednich raportach Agencji OT.4211.3.2021 i OT.4311.15.2017. W aktualizacjach przeglądu systematycznego Cochrane Brigo 2017, tj. publikacjach Brigo 2019 jak i Brigo 2021, autorzy wskazali, że nie odnaleziono żadnych nowych dowodów naukowych, wobec czego wnioski pozostają takie same jak w przeglądzie z 2017 roku. Pod względem skuteczności i bezpieczeństwa, etosuksymid stanowi optymalną początkową monoterapię u dzieci i młodzieży w leczeniu napadów nieświadomości.

Aktualne pozostają ograniczenia analizy klinicznej wskazane w raportach OT.4211.3.2021 i OT.4311.15.2017, w tym ograniczone dowody naukowe dotyczące stosowania etosuksymidu w leczeniu padaczki lekoopornej. W przeglądzie systematycznym Brigo 2017, z włączonych czterech badań dotyczących stosowania etosuksymidu w padaczce z napadami nieświadomości, większość obejmowała pacjentów nowozdiagnozowanych i wcześniej nieleczonych.

W przypadku wskazania zespół ciągłych wyładowań we śnie wolnofalowym, odnaleziono dowody naukowe, tj. przegląd systematyczny CReER 2021 i badanie retrospektywne Shibata 2024 wydają się potwierdzać, że zastosowanie etosuksymidu w monoterapii lub skojarzeniu może być skuteczne u znacznej części tych pacjentów i przynieść poprawę po pogorszeniu stanu pacjenta na skutek wcześniejszego zastosowania innych leków. Należy jednak zwrócić uwagę na niską jakość dowodów naukowych włączonych do przeglądu CReER 2021, w tym na brak badań z grupą kontrolną.

5. Opinie ekspertów klinicznych

Analitycy Agencji zwrócili się do czterech ekspertów klinicznych z prośbą o opinie w przedmiotowej sprawie. Do dnia zakończenia prac nad raportem nie otrzymano żadnego stanowiska eksperckiego.

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

6.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

W piśmie z Ministerstwa Zdrowia znak PLD.45340.19.2024.2.KB z dnia 04.03.2024 r. otrzymano dane dotyczące importu docelowego oraz liczby wydanych zgód na refundację leków zawierających etosuksymid: Petnidan Saft oraz Petinimid we wskazaniu padaczka lekooporna (w tym padaczka z napadami nieświadomości).

Z otrzymanych danych wynika, że w 2023 r. w ww. wskazaniach w ramach importu docelowego wydano 38 zgód na refundację produktu leczniczego Petinimid (syrop 50 mg/ml, op. 250 ml) dla 28 pacjentów na łączną liczbę 436 opakowań oraz 114 zgód na refundację produktu leczniczego Petnidan Saft (syrop 50 mg/ml, op. 250 ml) dla 71 pacjentów na łączną liczbę 1062 opakowań (w piśmie MZ nie podano informacji o kwocie, na jaką wydano zgody na refundację).

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

Wg danych udostępnionych przez MZ cena produktu leczniczego Petinimid, Ethosuximidum, syrop 50 mg/ml wynosi 78,32 PLN za 1 butelkę 250 ml, zaś produktu leczniczego Petnidan Saft, Ethosuximidum, syrop 50 mg/ml - 155,93 PLN za 1 butelkę 250 ml.

Z perspektywy płatnika publicznego koszt jednego opakowania leku Petinimid (syrop 50 mg/ml, op. 250 ml) wynosi ok. 87,45 PLN, natomiast leku Petnidan Saft (syrop 50 mg/ml, op. 250 ml) 169,03 PLN.

Tabela 4. Koszt jednego opakowania produktu Petinimid i Petnidan Saft

Produkt leczniczy	CHB [PLN]	CD [PLN]	PO	Koszt dla pacjenta [PLN]	Koszt dla płatnika publicznego [PLN]
Petinimid, syrop 50 mg/ml, op. 250 ml	78,32	90,65	ryczałt	3,20	87,45
Petnidan Saft syrop 50 mg/ml, op. 250 ml	155,93	172,23		3,20	169,03
Źródło	Ministerstwo Zdrowia (raporty ZSMOPL)	Obliczenia na podstawie ustawy o refundacji: art. 7 ust. 4 i ust. 7	Ustawa o refundacji: art. 39 ust. 1	Ustawa o refundacji: art. 6 ust. 1	Ustawa o refundacji: art. 6 ust. 1, art. 15 ust. 9

Przeprowadzono uproszczoną analizę wpływu na budżet, przy założeniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dla leków Petnidan Saft i Petinimid we wskazaniach: padaczka lekooporna (w tym padaczka z napadami nieświadomości), zespół ciągłych wyładowań we śnie wolnofalowym.

Do określenia populacji docelowej skorzystano z danych przekazanych przez MZ dotyczących liczby wydanych zgód na refundację leków zawierających etosuksymid w ramach procedury importu docelowego: (Petnidan Saft oraz Petinimid) we wskazaniach: padaczka, padaczka lekooporna, padaczka z napadami nieświadomości. Wg tych danych w 2023 roku produkt leczniczy Petinimid (syrop 50 mg/ml, op. 250 ml) sfinansowano dla 28 pacjentów, natomiast produkt Petnidan Saft (syrop 50 mg/ml, op. 250 ml) dla 71 pacjentów.

W przypadku wskazania zespół ciągłych wyładowań we śnie wolnofalowym, oszacowanie populacji nie było możliwe ze względu na brak danych. Według informacji zawartych w piśmie znak PLD.45340.19.2024.4.KB „dotychczas został złożony 1 wniosek o wydanie zgody na refundację produktu leczniczego Petinimid w ramach importu docelowego we wskazaniu zespół ciągłych wyładowań we śnie wolnofalowym”. Biorąc pod uwagę, że wskazanie to należy do chorób rzadkich, wdaje się, że wnioski o sprowadzenie etosuksymidu w postaci syropu w ramach importu docelowego będą dotyczyć pojedynczych pacjentów.

W celu oszacowania populacji zsumowano liczbę pacjentów, dla których w 2023 r. sfinansowano leki we wskazaniu padaczka lekooporna (w tym padaczka z napadami nieświadomości) z liczbą pacjentów ubiegających się o refundację we wskazaniu zespół ciągłych wyładowań we śnie wolnofalowym (aktualnie 1 pacjent).

Roczne zużycie obu leków na 1 pacjenta oszacowano w 2 wariantach:

- z dawkowaniem uśrednionym wg danych MZ - zakładającym zużycie każdego z leków na poziomie analogicznym do raportowanego wg danych MZ za 2023 rok, tj. 436 opakowań produktu Petinimid oraz 1062 opakowań produktu Petnidan Saft;
- z dawkowaniem wg ChPL - zakładającym zużycie wg dawkowania dla populacji pediatrycznej uwzględnionego w odnalezionych ulotkach dla obu leków, tj. dawka początkowa 250 mg/dzień zwiększane co tydzień o 250 mg aż do osiągnięcia dawki 1000 mg/dzień, która podawana jest jako maksymalna dawka stosowana wśród dzieci. Przyjmując powyższy sposób dawkowania średnie zużycie obu leków na 1 pacjenta wyniesie 29 opakowań rocznie.

Tabela 5. Szacunkowy wpływ na budżet płatnika publicznego

Wskazanie	Produkt leczniczy	Roczne zużycie opakowań leku na 1 pacjenta	Roczny koszt NFZ na 1 pacjenta [PLN]	Roczny koszt dla 1 pacjenta [PLN]	Populacja docelowa	Roczny koszt NFZ dla populacji docelowej [PLN]
Padaczka lekooporna (w tym padaczka z napadami nieświadomości)	Wariant z dawkowaniem uśrednionym (w oparciu o dane MZ)					
	Petinimid, syrop 50 mg/ml, op. 250 ml	16	1 399,20	51,20	28	38 128
	Petnidan Saft syrop 50 mg/ml, op. 250 ml	15	2 535,45	48,00	71	179 510
	Wariant z dawkowaniem wg ChPL					
	Petinimid, syrop 50 mg/ml, op. 250 ml	29	2 536,05	92,80	28	71 009
	Petnidan Saft syrop 50 mg/ml, op. 250 ml	29	4 901,87	92,80	71	348 033
Zespół ciągłych wyładowań we śnie wolnofalowym *	Wariant z dawkowaniem wg ChPL**					
	Petinimid, syrop 50 mg/ml, op. 250 ml	29	2 536,05	92,80	1	2 536
	Petnidan Saft syrop 50 mg/ml, op. 250 ml	29	4 901,87	92,80	1	4 903

* wg informacji otrzymanych z MZ złożony wniosek dotyczy wydania zgody na refundację produktu leczniczego Petinimid

** ze względu na brak danych dotyczących dawkowania etosuksymidu w zespole ciągłych wyładowań we śnie wolnofalowym (wskazanie pozarejestacyjne), przyjęto dawkowanie analogiczne jak dla wskazania padaczka lekooporna (w tym padaczka z napadami nieświadomości)

Wyniki uproszczonej analizy wpływu na budżet wskazują, iż w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji w ramach importu docelowego leków Petnidan Saft oraz Petinimid w postaci syropu i przyjęciu założenia, że/populacja docelowa dla wskazania padaczka lekooporna (w tym padaczka z napadami nieświadomości) będzie analogiczna do 2023 roku, roczne koszty finansowania leczenia w tym wskazaniu wyniosą łącznie 99 pacjentów wyniosą ok. 217,6 tys. zł przy założeniu uśrednionego dawkowania wynikającego z danych przekazanych przez MZ oraz ok. 419 tys. zł przy założeniu dawkowania wg ChPL.

Roczny koszty finansowania leczenia etosuksymidem w postaci syropu we wskazaniu zespół ciągłych wyładowań we śnie wolnofalowym 1 pacjenta wyniosą ok. 2,5 tys. zł w przypadku produktu leczniczego Petinimid, natomiast ok. 4,9 tys., zł w przypadku produktu leczniczego Petnidan Saft (aktualnie złożony wniosek dotyczy produktu Petinimid).

Wśród głównych ograniczeń analizy należy wskazać:

- Niepewność odnośnie do dawkowania oraz czasu trwania terapii;
- Niepewność szacunków dotyczących wielkości populacji docelowej;
- Brak danych dotyczących wielkości populacji dla wskazania zespół ciągłych wyładowań we śnie wolnofalowym.

Należy zwrócić uwagę, że w związku z tym, że etosuksymid w postaci syropu jest już obecnie refundowany w ramach importu docelowego we wskazaniu padaczka lekooporna (w tym padaczka z napadami nieświadomości), prawdopodobnie większość wniosków będzie dotyczyć kontynuacji terapii etosuksymidem, jeśli był ona skuteczna i dobrze tolerowana. Ponadto pacjenci z tym wskazaniem stosowali wcześniej przynajmniej dwie nieskuteczne terapie (zgodnie z definicją padaczki lekoopornej). W związku z tym, że wytyczne kliniczne zalecają zindywidualizowanie terapii i brak jest danych o wcześniejszych terapiach stosowanych przez pacjentów składających wnioski w ramach importu docelowego, nie można wskazać technologii alternatywnej, która mogłaby być stosowana u tych pacjentów. Ponadto żadne z odnalezionych wytycznych klinicznych nie zawierają zaleceń dotyczących zmiany terapii, jeśli jest ona skuteczna i dobrze tolerowana.

Również w przypadku wskazania zespół ciągłych wyładowań we śnie wolnofalowym brak jest informacji umożliwiających określenie technologii alternatywnych dla pacjentów, którzy będą ubiegać się o refundację etosuksymid w postaci syropu w ramach importu docelowego, gdyż leczenie jest zindywidualizowane i brak informacji o wcześniejszych terapiach stosowanych przez pacjenta, którego wniosek jest rozpatrywany.

W rodz. 9.2 przedstawiono wykaz produktów leczniczych w postaci syropu lub roztworu doustnego lub zawiesiny doustnej zawierających substancje stosowane w leczeniu padaczki dostępnych w Polsce w ramach refundacji aptecznej. Ponadto w celach poglądowych przedstawiono zestawienie kosztu terapii etosuksymidem w postaci syropu (sprowadzanego w ramach importu docelowego) i kosztu terapii lewetyracetam w postaci roztworu doustnego finansowanego w ramach refundacji aptecznej we wskazaniu padaczka oporna na leczenie (produkt leczniczy Keppra).

7. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Ocena dotyczy zasadności wydawania zgód na refundację produktów leczniczych:

- **Petinimid, Ethosuximidum, syrop 50 mg/ml;**
- **Petnidan Saft, Ethosuximidum, syrop 50 mg/ml,**

we wskazaniach: **padaczka lekooporna (w tym padaczka z napadami nieświadomości), zespół ciągłych wyładowań we śnie wolnofalowym.**

Produkty lecznicze Petinimid i Petnidan Saft w postaci syropu nie są dopuszczone do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, natomiast są dopuszczone do obrotu na terytorium Niemiec. Zgodnie ze zleceniem Ministra Zdrowia mają zostać sprowadzone z zagranicy zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2022 r. poz. 2301, z późn. zm.). Wskazanie padaczka lekooporna (w tym padaczka z napadami nieświadomości) mieści się w zakresie wskazań zarejestrowanych, natomiast wskazanie zespół ciągłych wyładowań we śnie wolnofalowym jest wskazaniem pozarejestrowanym.

Niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowań nr OT.4311.15.2017 oraz OT.4211.3.2021 w zakresie wskazania padaczka lekooporna (w tym padaczka z napadami nieświadomości), poszerzony o dane dotyczące wskazania zespół ciągłych wyładowań we śnie wolnofalowym. Na podstawie ww. opracowań wydano pozytywne Stanowisko Rady Przejrzystości nr 164/2017 z dnia 18 grudnia 2017 roku oraz pozytywną Rekomendację Prezesa nr 91/2017 z dnia 19 grudnia 2017 r. (nr w BIP 195/2017), a także pozytywne Stanowisko Rady Przejrzystości nr 21/2021 z dnia 15 lutego 2021 oraz pozytywną Rekomendację Prezesa nr 21/2021 z dnia 22 lutego 2021 r. (nr w BIP 3/2021), w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego produktów leczniczych: Petnidan Saft, ethosuximidum, syrop à 50 mg/ml; Petinimid, ethosuximidum, syrop à 50 mg/ml; Zarontin, ethosuximidum, syrop à 50 mg/ml, we wskazaniu: padaczka lekooporna (w tym padaczka z napadami nieświadomości).

W przypadku wskazania padaczka lekooporna (w tym padaczka z napadami nieświadomości) niniejsze opracowanie stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednich opracowaniach w zakresie: istnienia nowych wytycznych praktyki klinicznej; istnienia nowych dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej.

Rekomendacje kliniczne

Do analizy włączono wytyczne opublikowane w latach 2021-2024. Odnaleziono pięć dokumentów: polskie wytyczne PTN 2022, brytyjskie NICE 2022, szkockie SIGN 2021, francuskie PNDIS 2021 oraz kanadyjskie Ontario 2023.

Według *Rekomendacji Sekcji Padaczki Polskiego Towarzystwa Neurologicznego z uwzględnieniem charakterystyki produktu leczniczego (ChPL) oraz systemu refundacji leków w Polsce* w przypadku padaczki z napadami nieświadomości terapię podstawową (monoterapia lub terapia dodana) stanowią: etosuksymid, lamotrygina, lewetyracetam, topiramata, walproinian. Wybór leku zależy od doświadczenia lekarza oraz indywidualnego profilu pacjenta. Terapia uzupełniająca: klobazam, klonazepam. W przypadku dziecięcej i młodzieńczej padaczki z napadami nieświadomości etosuksymid jest lekiem pierwszego wyboru.

Padaczkę lekooporną rozpoznaje się, gdy dwie kolejne próby interwencji lekowych w monoterapii lub terapii dodanej z zastosowaniem leków dobrze tolerowanych, właściwie dobranych i odpowiednio użytych, nie doprowadzą do osiągnięcia utrwalonej i pełnej kontroli napadów. Brak pozytywnego efektu terapii dwoma lekami o różnych mechanizmach działania jest podstawą do włączenia leku z grupy terapii uzupełniającej, przeważnie w politerapii.

Etosuksymid jest zalecany w leczeniu napadów nieświadomości (w tym dziecięcej i młodzieńczej padaczki z napadami nieświadomości) oraz w leczeniu zespołu ciągłych wyładowań we śnie wolnofalowym przez wszystkie odnalezione wytyczne odnoszące się do tych wskazań.

Wskazanie dowodów naukowych

W przypadku wskazania padaczka lekooporna (w tym padaczka z napadami nieświadomości) aktualizacja dowodów naukowych nie zmienia wniosków przedstawionych w poprzednich raportach Agencji OT.4211.3.2021 i OT.4311.15.2017. W aktualizacjach przeglądu systematycznego Cochrane Brigo 2017, tj. publikacjach Brigo 2019 jak i Brigo 2021, autorzy wskazali, że nie odnaleziono żadnych nowych dowodów naukowych, wobec czego wnioski pozostają takie same jak w przeglądzie z 2017 roku. Pod względem skuteczności

i bezpieczeństwa, etosuksymid stanowi optymalną początkową monoterapię u dzieci i młodzieży w leczeniu napadów nieświadomości.

Aktualne pozostają ograniczenia analizy klinicznej wskazane w raportach OT.4211.3.2021 i OT.4311.15.2017, w tym ograniczone dowody naukowe dotyczące stosowania etosuksymidu w leczeniu padaczki lekoopornej. W przeglądzie systematycznym Brigo 2017, z włączonych czterech badań dotyczących stosowania etosuksymidu w padaczce z napadami nieświadomości, większość obejmowała pacjentów nowozdiagnozowanych i wcześniej nieleczonych.

W przypadku wskazania zespół ciągłych wyładowań we śnie wolnofalowym, odnalezione dowody naukowe, tj. przegląd systematyczny CReER 2021 i badanie retrospektywne Shibata 2024 wydają się potwierdzać, że zastosowanie etosuksymidu w monoterapii lub skojarzeniu może być skuteczne u znacznej części tych pacjentów i przynieść poprawę po pogorszeniu stanu pacjenta na skutek wcześniejszego zastosowania innych leków. Należy jednak zwrócić uwagę na niską jakość dowodów naukowych włączonych do przeglądu CReER 2021, w tym na brak badań z grupą kontrolną.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

W piśmie z Ministerstwa Zdrowia znak PLD.45340.19.2024.2.KB z dnia 04.03.2024 r. otrzymano dane dotyczące importu docelowego oraz liczby wydanych zgód na refundację leków zawierających etosuksymid: Petnidan Saft oraz Petinimid we wskazaniu padaczka lekooporna (w tym padaczka z napadami nieświadomości).

Z otrzymanych danych wynika, że w 2023 r. w ww. wskazaniach w ramach importu docelowego wydano 38 zgód na refundację produktu leczniczego Petinimid (syrop 50 mg/ml, op. 250 ml) dla 28 pacjentów na łączną liczbę 436 opakowań oraz 114 zgód na refundację produktu leczniczego Petnidan Saft (syrop 50 mg/ml, op. 250 ml) dla 71 pacjentów na łączną liczbę 1062 opakowań (w piśmie MZ nie podano informacji o kwocie, na jaką wydano zgody na refundację).

Wg danych udostępnionych przez MZ cena produktu leczniczego Petinimid, Ethosuximidum, syrop 50 mg/ml wynosi 78,32 PLN za 1 butelkę 250 ml, zaś produktu leczniczego Petnidan Saft, Ethosuximidum, syrop 50 mg/ml - 155,93 PLN za 1 butelkę 250 ml.

Z perspektywy płatnika publicznego koszt jednego opakowania leku Petinimid (syrop 50 mg/ml, op. 250 ml) wynosi ok. 87,45 PLN, natomiast leku Petnidan Saft (syrop 50 mg/ml, op. 250 ml) 169,03 PLN.

Wyniki uproszczonej analizy wpływu na budżet wskazują, iż w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji w ramach importu docelowego leków Petnidan Saft oraz Petinimid w postaci syropu i przyjęciu założenia, że/populacja docelowa dla wskazania padaczka lekooporna (w tym padaczka z napadami nieświadomości) będzie analogiczna do 2023 roku, roczne koszty finansowania leczenia w tym wskazaniu wyniosą łącznie 99 pacjentów wyniosą ok. 217,6 tys. zł przy założeniu uśrednionego dawkowania wynikającego z danych przekazanych przez MZ oraz ok. 419 tys. zł przy założeniu dawkowania wg ChPL.

Roczny koszty finansowania leczenia etosuksymidem w postaci syropu we wskazaniu zespół ciągłych wyładowań we śnie wolnofalowym 1 pacjenta wyniosą ok. 2,5 tys. zł w przypadku produktu leczniczego Petinimid, natomiast ok. 4,9 tys., zł w przypadku produktu leczniczego Petnidan Saft (aktualnie złożony wniosek dotyczy produktu Petinimid).

Opinie ekspertów klinicznych

Nie otrzymano.

8. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Brigo 2017 Brigo F, Igwe SC. Ethosuximide, sodium valproate or lamotrigine for absence seizures in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Feb 14;2(2):CD003032. doi: 10.1002/14651858.CD003032.pub3. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 Feb 08;2:CD003032. PMID: 28195639; PMCID: PMC6464603.
- Brigo 2019 Brigo F, Igwe SC, Lattanzi S. Ethosuximide, sodium valproate or lamotrigine for absence seizures in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 Feb 8;2(2):CD003032. doi: 10.1002/14651858.CD003032.pub4. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2021 Jan 21;1:CD003032. PMID: 30734919; PMCID: PMC6367681.
- Brigo 2021 Brigo F, Igwe SC, Lattanzi S. Ethosuximide, sodium valproate or lamotrigine for absence seizures in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021 Jan 21;1(1):CD003032. doi: 10.1002/14651858.CD003032.pub5. PMID: 33475151; PMCID: PMC8095003.
- Caraballo 2013 Caraballo RH, Cersósimo RO, Fortini PS, et al. Congenital hemiparesis, unilateral polymicrogyria and epilepsy with or without status epilepticus during sleep: a study of 66 patients with long-term follow-up. *Epileptic Disord.* 2013;15(4):417-427. doi:10.1684/epd.2013.0612
- Caraballo 2014 Caraballo RH, Cejas N, Chamorro N, Kaltenmeier MC, Fortini S, Soprano AM. Landau-Kleffner syndrome: a study of 29 patients. *Seizure.* 2014;23(2):98-104. doi:10.1016/j.seizure.2013.09.016
- CRéER 2021 Centre de référence épilepsies rares (CRéER). Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS). Encéphalopathie Épileptique avec Pointe Continues du Sommeil (EEPOCS) (y compris syndrome de Landau-Kleffner) – argumentaire. Septembre 2021. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-10/pnds_eepcs_argumentaire_vf.pdf
- Deonna 1997 Deonna T, Davidoff V, Maeder-Ingvar M, Zesiger P, Marcoz JP. The spectrum of acquired cognitive disturbances in children with partial epilepsy and continuous spike-waves during sleep. A 4-year follow-up case study with prolonged reversible learning arrest and dysfluency. *Eur J Paediatr Neurol.* 1997;1(1):19-29. doi:10.1016/s1090-3798(97)80006-2
- Shibata 2024 Shibata T, Tsuchiya H, Akiyama M, Akiyama T, Kobayashi K. Modulation index predicts the effect of ethosuximide on developmental and epileptic encephalopathy with spike-and-wave activation in sleep. *Epilepsy Res.* 2024 Apr 4;202:107359. doi: 10.1016/j.epilepsyres.2024.107359. Epub ahead of print. PMID: 38582072.
- Veggiotti 2012 Veggiotti P, Pera MC, Teutonico F, Brazzo D, Balottin U, Tassinari CA. Therapy of encephalopathy with status epilepticus during sleep (ESES/CSWS syndrome): an update. *Epileptic Disord.* 2012;14(1):1-11. doi:10.1684/epd.2012.0482

Rekomendacje kliniczne

- NICE 2022 NG217 Epilepsies in children, young people and adults. NICE guideline [NG217]. Published: 27 April 2022. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng217>
- Ontario 2023 Ontario Epilepsy Guidelines. Provincial Guidelines for the Management of Drug-Resistant Epilepsy in Adults and Children who are not Candidates for Epilepsy Surgery. Version 2.0, Updated January 2023. https://ontarioepilepsyguidelines.ca/wp-content/uploads/Guidelines-for-non-surgical-candidates_final.pdf
- PNDS 2021 Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS). Encéphalopathie Épileptique avec Pointe Continues du Sommeil (EEPOCS) (y compris syndrome de Landau-Kleffner). Septembre 2021. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3295051/fr/encephalopathie-epileptique-avec-pointe-ondes-continues-du-sommeil-eepcs-y-compris-syndrome-de-landau-kleffner
- PTN 2022 Rejdak K, Rola R, Mazurkiewicz-Beldzińska M, Halczuk I, Błaszczuk B, Rysz A, Sienkiewicz-Jarosz H, Ryglewicz D. Diagnostyka i leczenie padaczki: wytyczne Sekcji Padaczki Polskiego Towarzystwa Neurologicznego. *Polski Przegląd Neurologiczny.* 2020;16:129–144. doi:10.5603/PPN.2020.0022. https://journals.viamedica.pl/polski_przegląd_neurologiczny/article/view/91069
- SIGN 2021 SIGN 159. Epilepsies in children and young people: Investigative procedures and management. NHS Scotland. May 2021. <https://www.sign.ac.uk/our-guidelines/epilepsies-in-children-and-young-people-investigative-procedures-and-management/>

Pozostałe publikacje

ILAE 2022	Specchio N., Wirrell E.C., Scheffer I.E. i wsp.: International League Against Epilepsy classification and definition of epilepsy syndromes with onset in childhood: Position paper by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. <i>Epilepsia</i> 2022; 63: 1398–1442.
MP 2023	Klasyfikacja i definicje International League Against Epilepsy zespołów padaczkowych o początku w wieku dziecięcym. https://www.mp.pl/neurologia/wytyczne/316817,klasyfikacja-i-definicje-international-league-against-epilepsy-zespolow-padaczkowych-opoczatku-wwieku-dzieciwym-czesc-i
ORPHA:725	https://www.orpha.net/pl/disease/detail/725
Petinimid ulotka	Petinimid® syrup Package Leaflet (German version), last revised 03.2014. https://gl-pharma.com/products/petinimid/
Petnidan Saft ulotka	Fachinformation Petnidan/Petnidan Saft. Standard information 03.2021. https://www.desitin.de/produkte/petnidan/

9. Załączniki

9.1. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 6. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 8.04.2024 r., data odcięcia (1.01.2021))

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Drug Resistant Epilepsy[MeSH Terms]	4 226
#2	resistant epileps*[Title/Abstract]	5 106
#3	refractory epileps*[Title/Abstract]	5 397
#4	intractable epileps*[Title/Abstract]	4 629
#5	((Drug Resistant Epilepsy[MeSH Terms]) OR (resistant epileps*[Title/Abstract])) OR (refractory epileps*[Title/Abstract]) OR (intractable epileps*[Title/Abstract])	15 567
#6	Epilepsy, Absence[MeSH Terms]	4 104
#7	absence seizure*[Title/Abstract]	2 110
#8	petit mal seizure*[Title/Abstract]	125
#9	absence epileps*[Title/Abstract]	2 141
#10	((Epilepsy, Absence[MeSH Terms]) OR (absence seizure*[Title/Abstract])) OR (petit mal seizure*[Title/Abstract]) OR (absence epileps*[Title/Abstract])	5 801
#11	continuous spike* wave* sleep	559
#12	CSWS	624
#13	CSWSS	22
#14	epileptic encephalopathy spike-and-wave activation sleep	114
#15	EE-SWAS	14
#16	DEE-SWAS	11
#17	electrical status epilepticus sleep	337
#18	(((((continuous spike* wave* sleep) OR (CSWS)) OR (CSWSS)) OR (epileptic encephalopathy spike-and-wave activation sleep)) OR (EE-SWAS)) OR (DEE-SWAS)) OR (electrical status epilepticus sleep)	1 258
#19	ethosuximide[MeSH Terms]	994
#20	ethosuximid*	1 733
#21	Petnidan	1 731
#22	Petinimid	1
#23	Zarontin	1 731
#24	((ethosuximide[MeSH Terms]) OR (ethosuximid*)) OR (Petnidan)) OR (Petinimid)) OR (Zarontin)	1 733
#25	((Drug Resistant Epilepsy[MeSH Terms]) OR (resistant epileps*[Title/Abstract])) OR (refractory epileps*[Title/Abstract]) OR (intractable epileps*[Title/Abstract])) AND (((ethosuximide[MeSH Terms]) OR (ethosuximid*)) OR (Petnidan)) OR (Petinimid)) OR (Zarontin))	27
#26	((Epilepsy, Absence[MeSH Terms]) OR (absence seizure*[Title/Abstract])) OR (petit mal seizure*[Title/Abstract]) OR (absence epileps*[Title/Abstract])) AND (((ethosuximide[MeSH Terms]) OR (ethosuximid*)) OR (Petnidan)) OR (Petinimid)) OR (Zarontin))	455
#27	(((((continuous spike* wave* sleep) OR (CSWS)) OR (CSWSS)) OR (epileptic encephalopathy spike-and-wave activation sleep)) OR (EE-SWAS)) OR (DEE-SWAS)) OR (electrical status epilepticus sleep)) AND (((ethosuximide[MeSH Terms]) OR (ethosuximid*)) OR (Petnidan)) OR (Petinimid)) OR (Zarontin))	35

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#28	(((Drug Resistant Epilepsy[MeSH Terms]) OR (resistant epileps*[Title/Abstract]) OR (refractory epileps*[Title/Abstract]) OR (intractable epileps*[Title/Abstract])) AND (((ethosuximide[MeSH Terms]) OR (ethosuximid*)) OR (Petnidan)) OR (Petinimid)) OR (Zarontin)) OR (((Epilepsy, Absence[MeSH Terms]) OR (absence seizure*[Title/Abstract]) OR (petit mal seizure*[Title/Abstract]) OR (absence epileps*[Title/Abstract])) AND (((ethosuximide[MeSH Terms]) OR (ethosuximid*)) OR (Petnidan)) OR (Petinimid)) OR (Zarontin))) Sort by: Publication Date	474
#29	(((Drug Resistant Epilepsy[MeSH Terms]) OR (resistant epileps*[Title/Abstract]) OR (refractory epileps*[Title/Abstract]) OR (intractable epileps*[Title/Abstract])) AND (((ethosuximide[MeSH Terms]) OR (ethosuximid*)) OR (Petnidan)) OR (Petinimid)) OR (Zarontin)) OR (((Epilepsy, Absence[MeSH Terms]) OR (absence seizure*[Title/Abstract]) OR (petit mal seizure*[Title/Abstract]) OR (absence epileps*[Title/Abstract])) AND (((ethosuximide[MeSH Terms]) OR (ethosuximid*)) OR (Petnidan)) OR (Petinimid)) OR (Zarontin))) Filters: from 2021/1/1 - 2024/4/8 Sort by: Publication Date	36
#30	(((Drug Resistant Epilepsy[MeSH Terms]) OR (resistant epileps*[Title/Abstract]) OR (refractory epileps*[Title/Abstract]) OR (intractable epileps*[Title/Abstract])) AND (((ethosuximide[MeSH Terms]) OR (ethosuximid*)) OR (Petnidan)) OR (Petinimid)) OR (Zarontin)) OR (((Epilepsy, Absence[MeSH Terms]) OR (absence seizure*[Title/Abstract]) OR (petit mal seizure*[Title/Abstract]) OR (absence epileps*[Title/Abstract])) AND (((ethosuximide[MeSH Terms]) OR (ethosuximid*)) OR (Petnidan)) OR (Petinimid)) OR (Zarontin)) AND (2021/1/1:2024/4/8[pdat])) OR (((((((continuous spike* wave* sleep) OR (CSWS)) OR (CSWSS)) OR (epileptic encephalopathy spike-and-wave activation sleep)) OR (EE-SWAS)) OR (DEE-SWAS)) OR (electrical status epilepticus sleep)) AND (((ethosuximide[MeSH Terms]) OR (ethosuximid*)) OR (Petnidan)) OR (Petinimid)) OR (Zarontin))) Filters: from 2021/1/1 - 2024/4/8 Sort by: Publication Date	37
#31	(((Drug Resistant Epilepsy[MeSH Terms]) OR (resistant epileps*[Title/Abstract]) OR (refractory epileps*[Title/Abstract]) OR (intractable epileps*[Title/Abstract])) AND (((ethosuximide[MeSH Terms]) OR (ethosuximid*)) OR (Petnidan)) OR (Petinimid)) OR (Zarontin)) OR (((Epilepsy, Absence[MeSH Terms]) OR (absence seizure*[Title/Abstract]) OR (petit mal seizure*[Title/Abstract]) OR (absence epileps*[Title/Abstract])) AND (((ethosuximide[MeSH Terms]) OR (ethosuximid*)) OR (Petnidan)) OR (Petinimid)) OR (Zarontin)) AND (2021/1/1:2024/4/8[pdat])) OR (((((((continuous spike* wave* sleep) OR (CSWS)) OR (CSWSS)) OR (epileptic encephalopathy spike-and-wave activation sleep)) OR (EE-SWAS)) OR (DEE-SWAS)) OR (electrical status epilepticus sleep)) AND (((ethosuximide[MeSH Terms]) OR (ethosuximid*)) OR (Petnidan)) OR (Petinimid)) OR (Zarontin))) Sort by: Publication Date	69

Tabela 7. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 8.04.2024 r., data odcięcia (1.01.2021)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	exp drug resistant epilepsy/	2 959
#2	resistant epileps*.ab,kw,ti.	7 449
#3	"refractory epileps*".ab,kw,ti.	9 136
#4	"intractable epileps*".ab,kw,ti.	7 364
#5	1 or 2 or 3 or 4	23 652
#6	exp absence epilepsy/	1 807
#7	"absence seizure*".ab,kw,ti.	3 238
#8	"petit mal seizure*".ab,kw,ti.	143
#9	"absence epileps*".ab,kw,ti.	3 189
#10	6 or 7 or 8 or 9	6 163
#11	"continuous spike* wave* sleep".af.	153
#12	CSWS.af.	987
#13	CSWSS.af.	42
#14	epileptic encephalopathy with spike-and-wave activation in sleep.af.	25
#15	EE-SWAS.af.	20
#16	DEE-SWAS.af	10
#17	electrical status epilepticus in sleep.af.	183

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#18	electrical status epilepticus during sleep.af.	167
#19	11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18	1 338
#20	exp ethosuximide/	7 722
#21	"ethosuximid*".af.	7 861
#22	Petnidan.af.	60
#23	Petinimid.af.	12
#24	Zarontin.af.	520
#25	20 or 21 or 22 or 23 or 24	7 861
#26	5 and 25	470
#27	10 and 25	914
#28	19 and 25	117
#29	26 or 27	1 337
#30	limit 29 to yr="2021 - 2024"	212
#31	28 or 30	326
#32	limit 31 to human	307
#33	limit 32 to (english or polish)	298
#34	limit 33 to conference abstract	28
#35	33 not 34	270

9.2. Produkty lecznicze w postaci syropu lub roztworu doustnego lub zawiesiny doustnej refundowane we wskazaniu padaczka

Tabela 8. Produkty lecznicze w postaci syropu lub roztworu doustnego lub zawiesiny doustnej lub w postaci do sporządzania zawiesiny doustnej refundowane w ramach refundacji aptecznej w leczeniu padaczki (na podstawie Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 18 marca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, DZ. URZ. Min. Zdr. 2024.19).

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	GTIN	Grupa limitowa	CZN	CD	CHB	WLF	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	PO	WDŚ
Acidum valproicum + Natrii valproas	Depakine Chronosphere 100, granulat o przedłużonym uwalnianiu, 29,03+66,66 mg	30 sasz.po 303 mg	5909990425693	161.2	5,58	6,57	8,17	4,72	Padaczka	neuralgia lub neuropatia w obrębie twarzy	ryczałt	6,65
Acidum valproicum + Natrii valproas	Depakine Chronosphere 1000, granulat o przedłużonym uwalnianiu, 290,27+666,60 mg	30 sasz.po 3030 mg	5909990425754	161.2	43,01	49,24	57,93	47,20	Padaczka	neuralgia lub neuropatia w obrębie twarzy	ryczałt	13,93
Acidum valproicum + Natrii valproas	Depakine Chronosphere 250, granulat o przedłużonym uwalnianiu, 72,61+166,76 mg	30 sasz.po 758 mg	5909990425709	161.2	12,79	14,64	18,11	11,80	Padaczka	neuralgia lub neuropatia w obrębie twarzy	ryczałt	9,51
Acidum valproicum + Natrii valproas	Depakine Chronosphere 500, granulat o przedłużonym uwalnianiu, 145,14+333,30 mg	30 sasz.po 1515 mg	5909990425730	161.2	21,50	24,61	30,41	23,60	Padaczka	neuralgia lub neuropatia w obrębie twarzy	ryczałt	10,01
Acidum valproicum + Natrii valproas	Depakine Chronosphere 750, granulat o przedłużonym uwalnianiu, 217,75+500,06 mg	30 sasz.po 2273 mg	5909990425747	161.2	32,18	36,84	44,20	35,40	Padaczka	neuralgia lub neuropatia w obrębie twarzy	ryczałt	12,00

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	GTIN	Grupa limitowa	CZN	CD	CHB	WLF	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrycyjnych objętych refundacją	PO	WDŚ
Brivaracetamum	Briviact, roztwór doustny, 10 mg/ml	300 ml	5909991272234	249.0,	317,59	363,58	386,53	386,53	Terapia dodana u chorych powyżej 16 roku życia z padaczką ogniskową z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej	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	ryczałt	3,20
Lacosamidum	Vimpat, syrop, 10 mg/ml	200 ml (but.)	5909990935505	244.2,	100,00	114,48	129,55	129,55	Terapia dodana u chorych powyżej 16 roku życia z padaczką ogniskową z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej w przypadku udokumentowanych przeciwwskazań do leczenia w formie stałych doustnych postaci farmaceutycznych	terapia dodana u chorych poniżej 16 roku życia z padaczką ogniskową z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej trzech prób terapii dodanej w przypadku udokumentowanych przeciwwskazań do leczenia w formie stałych doustnych postaci farmaceutycznych	ryczałt	3,20
Lamotryginum	Lamitrin S, tabl. do sporządzania zawiesiny/do rozgryzania i żucia, 100 mg	30 szt.	5909990787319	163.2	47,15	53,98	64,73	64,73	Padaczka	<1>stan po epizodzie padaczkowym indukowanym przerzutami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego - postępowanie wspomagające; <2>neuralgia lub neuropatia w obrębie twarzy	ryczałt	3,20

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	GTIN	Grupa limitowa	CZN	CD	CHB	WLF	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	PO	WDŚ
Lamotriginum	Lamitrin S, tabl. do sporządzania zawiesiny/do rozgryzania i żucia, 25 mg	30 szt.	5909990787210	163.2	12,01	13,75	18,47	16,18	Padaczka	<1>stan po epizodzie padaczkowym indukowanym przerzutami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego - postępowanie wspomagające; <2>neuralgia lub neuropatia w obrębie twarzy	ryczałt	5,49
Levetiracetamum	Cezarius, roztwór doustny, 100 mg/ml	300 ml	5909990928149	166.2	54,85	62,79	74,42	74,42	Padaczka		ryczałt	3,20
Levetiracetamum	Kepra, roztwór doustny, 100 mg/ml	1 butelka 300 ml + 1 strzykawka 10 ml	5909990006755	166.2	84,96	97,26	108,89	74,42	Padaczka oporna na leczenie		ryczałt	37,67
Levetiracetamum	Levetiracetam NeuroPharma, roztwór doustny, 100 mg/ml	300 ml (but.)	5909990958672	166.2	52,00	59,53	71,16	71,16	Padaczka		ryczałt	3,20
Levetiracetamum	Vetira, roztwór doustny, 100 mg/ml	1 but.po 300 ml + strz.po 10 ml	5909990935901	166.2	54,85	62,79	74,42	74,42	Padaczka		ryczałt	3,20
Levetiracetamum	Vetira, roztwór doustny, 100 mg/ml	150 ml	5909990935895	166.2	27,58	31,57	39,63	37,21	Padaczka		ryczałt	5,62
Natrii valproas	Convulex, syrop, 50 mg/ml	1 but.po 100 ml	5909990023912	161.1	7,76	8,92	10,56	4,57	Padaczka	neuralgia lub neuropatia w obrębie twarzy	ryczałt	9,19
Natrii valproas	Depakine, syrop, 288.2 mg/5 ml	150 ml	5909990307418	161.1	11,89	13,61	16,19	7,91	Padaczka	neuralgia lub neuropatia w obrębie twarzy	ryczałt	11,48
Oxcarbazepinum	Trileptal, zawiesina doustna, 60 mg/ml	250 ml	5909990747115	160.2	62,78	71,87	84,41	84,41	Padaczka oporna na leczenie		ryczałt	3,20
Stiripentolum	Diacomit, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 250 mg	60 sasz.	5909990017294	244.1	625,00	715,50	747,56	738,69	Terapia wspomagająca (w skojarzeniu z klobazamem i walproinianem) u pacjentów cierpiących na ciężką miokloniczną padaczkę niemowląt (zespół Dravet) z uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi opornymi na leczenie klobazamem i walproinianem	złośliwa ogniskowa migrująca padaczka niemowląt	ryczałt	12,07

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	GTIN	Grupa limitowa	CZN	CD	CHB	WLF	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją	PO	WDŚ
Stiripentolum	Diacomit, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 500 mg	60 sas.	5909990017331	244.1	1250,00	1431,00	1477,37	1477,37	Terapia wspomagająca (w skojarzeniu z klobazamem i walproinianem) u pacjentów cierpiących na ciężką miokloniczną padaczkę niemowląt (zespół Dravet) z uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi opornymi na leczenie klobazamem i walproinianem	złośliwa ogniskowa migrująca padaczka niemowląt	ryczałt	3,20
Vigabatrinum	Sabril, granulaty do sporządzania roztworu doustnego, 500 mg	50 sas.	5909990832712	162.1	121,97	139,63	155,96	155,96	<1>Padaczka oporna na leczenie	stany napadowe w przebiegu stwardnienia guzowatego - monoterapia	ryczałt	3,20

160.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - oksyklobazepina - płynne postacie farmaceutyczne

161.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postacie farmaceutyczne o przedłużonym uwalnianiu

163.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - płynne postacie farmaceutyczne

166.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetiracetam - płynne postacie farmaceutyczne

244.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego – styrypentol

244.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lakozamid - płynne postacie farmaceutyczne

249.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego – briwaracetam

Poniżej przedstawiono zestawienie kosztów za DDD etosuksymidu w postaci syropu, finansowanego w ramach importu docelowego, i kosztu DDD lewetyracetamu w postaci roztworu doustnego, finansowanego w ramach refundacji aptecznej we wskazaniu padaczka oporna na leczenie (produkt leczniczy Kepra, roztwór doustny, 100 mg/ml, but. 300 ml).

Tabela 9. Zestawienie kosztu etosuksymidu i kosztu terapii lewetyracetam w postaci roztworu doustnego finansowanego w ramach refundacji aptecznej we wskazaniu padaczka oporna na leczenie

Produkt leczniczy	Substancja	DDD wg WHO [mg]	Koszt 1 mg leku [PLN]	Koszt 1 DDD [PLN]
Petinimid, syrop 50 mg/ml, op. 250 ml	etosuksymid	1250**	0,007	8,75
Petnidan Saft syrop 50 mg/ml, op. 250 ml	etosuksymid	1250**	0,014	16,90
Kepra, roztwór doustny, 100 mg/ml, but. 300 ml *	lewetyracetam	1500***	0,002	3,56

* W przypadku produktu leczniczego Kepra refundowany jest tylko jeden rodzaj opakowania z trzech - butelka 300 ml ze strzykawką doustną 10 ml (podającą do 1000 mg lewetyracetamu) z podziałką co 0,25 ml (25 mg). Wg ChPL Ten rodzaj opakowania należy przeznaczyć dla dzieci w wieku 4 lat i starszych, młodzieży i dorosłych. Koszt 1 opak. leku dla pacjenta wynosi 37,67 zł ze względu na wysokość limitu finansowania w grupie limitowej 166.2 (koszt jednego opakowania Petinimidu i Petnidanu Saft dla pacjenta to 3,20 zł).

** https://atcddd.fhi.no/atc_ddd_index/?code=N03AD01

*** https://atcddd.fhi.no/atc_ddd_index/?code=N03AX14