Fenfluramina (Fintepla®) w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Dravet i zespołem Lennoxa-Gastauta

Analiza kliniczna

Warszawa, 2023

healthquest.pl

Autorzy

[redacted]

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością
ul. Mickiewicza 63
01-625 Warszawa
tel./fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
http://www.healthquest.pl

Konflikt interesów

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez [redacted]

Zamawiający

[redacted]

HealthQuest

Spis treści

Spis treści 2
Wykaz skrótów i akronimów 6
Streszczenie 9
Słowa kluczowe 18
1 Cel analizy klinicznej 19
2 Analiza problemu decyzyjnego 20
2.1 Dane epidemiologiczne 21
2.1.1.1 Zespół Lennoxa-Gastauta 22
2.1.1.2 Zespół Dravet 25
2.2 Opis technologii opcjonalnych - aktualny status finansowania 27
3 Metody 29
3.1 Kryteria włączenia i wykluczenia 29
3.1.1 Kryteria włączenia 29
3.1.2 Kryteria wykluczenia 30
3.2 Strategie wyszukiwania badań 31
3.3 Selekcja informacji 31
3.4 Źródła danych 31
3.5 Ocena wiarygodności badań 32
3.6 Strategia ekstrakcji danych 33
3.7 Analiza statystyczna 33
4 Wyniki przeglądu systematycznego 34
4.1 Wyniki wyszukiwania opracowań wtórnych 34
4.1.1 Ocena jakości badań wtórnych 45
4.2 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych 48
4.2.1 Zespół Lennoxa-Gastauta 48
4.2.1.1 Metody badań randomizowanych 50
4.2.1.2 Ocena jakości badań pierwotnych 55
4.2.1.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia 55
4.2.1.4 Charakterystyka populacji 60
4.2.1.5 Zestawienie punktów końcowych 61
4.2.1.6 Chorzy, którzy nie ukończyli badania 65
4.2.2 Zespół Dravet 67
4.2.2.1 Metody badań randomizowanych 70
4.2.2.2 Ocena jakości badań pierwotnych 74
4.2.2.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia 74
4.2.2.4 Charakterystyka populacji 78

4.2.2.5 Zestawienie punktów końcowych 79
4.2.2.6 Chorzy, którzy nie ukończyli badania 81
4.3 Wyniki przeglądu rejestru badań klinicznych 83
5 Ocena skuteczności 85
5.1 Zespół Lennoxa-Gastauta 85
5.1.1 Napady prowadzące do upadku (DSs) 88
5.1.2 Policzalne napady ruchowe 93
5.1.3 Uogólnione napady toniczno-kloniczne (GTCS) 94
5.1.4 Napady toniczne (TS) 95
5.1.5 Napady atoniczne (AS) 95
5.1.6 Napady toniczne i atoniczne (TAS) 96
5.1.7 Jakość życia 97
5.1.7.1 Ocena wg skali CGI 97
5.1.7.2 Ocena wg skali BRIEF 99
5.2 Zespół Dravet 100
5.2.1 Całkowita częstość napadów 106
5.2.2 Zmiana MCSF 106
5.2.3 Redukcja MCSF na poszczególnych poziomach 108
5.2.4 Najdłuższy okres bez napadów drgawkowych 112
5.2.5 Dni wolne od napadów drgawkowych 113
5.2.6 Napady niedrgawkowe 113
5.2.7 Inne typy napadów 114
5.2.8 Dni, w których stosowano doraźne leki ratunkowe (RMs) 114
5.2.9 Zmiana masy ciała 115
5.2.10 Jakość życia 115
5.2.10.1 Ocena wg skali CGI 115
5.2.10.2 Ocena wg skali QoLCE 119
5.2.10.3 Ocena wg skali PedsQL 119
5.2.10.4 Ocena wg skali BRIEF 120
6 Ocena bezpieczeństwa 122
6.1 Zespół Lennoxa-Gastauta 122
6.1.1 Poważne zdarzenia niepożądane leczenia (sTEAEs) 123
6.1.2 Zdarzenia niepożądane (TEAEs) 123
6.1.3 Redukcja masy ciała ≥7% masy początkowej 126
6.1.4 Stan padaczkowy 127
6.2 Zespół Dravet 128
6.2.1 Poważne zdarzenia niepożądane (sAEs) 130
6.2.2 Niekardiologiczne zdarzenia niepożądane 131
6.2.3 Poważne niekardiologiczne zdarzenia niepożądane (sTEAEs) 136

6.2.4 Niekardiologiczne zdarzenia niepożądane (TEAEs) ... 137
6.2.5 Spadek masy ciała ≥7% masy początkowej ... 141
7 Analiza efektywności praktycznej ... 142
7.1 Ocena jakości badań ... 147
8 Dodatkowe dowody naukowe ... 148
8.1 Zespół Lennoxa-Gastauta ... 148
8.1.1 Knupp 2022 - ocena OLE ... 148
8.1.1.1 Ocena skuteczności ... 150
8.1.1.1.1 Napady prowadzące do upadku (DSs) ... 150
8.1.1.1.2 Napady nieprowadzące do upadku ... 153
8.1.1.1.3 Pozostałe typy napadów ... 154
8.1.1.1.4 Dni wolne od napadów prowadzących do upadku ... 155
8.1.1.1.5 Jakość życia ... 155
8.1.1.2 Ocena bezpieczeństwa ... 157
8.1.1.2.1 Zdarzenia niepożądane (TEAEs) ... 157
8.1.1.2.2 Inne zdarzenia niepożądane ... 158
8.1.1.3 Wnioski ... 158
8.1.2 Lagae 2018 ... 158
8.1.2.1 Ocena skuteczności ... 159
8.1.2.2 Ocena bezpieczeństwa ... 160
8.1.2.3 Wnioski ... 161
8.2 Zespół Dravet ... 161
8.2.1 Badanie Sullivan 2020 ... 161
8.2.1.1 Ocena skuteczności ... 163
8.2.1.2 Ocena bezpieczeństwa ... 168
8.2.1.3 Wnioski ... 168
9 Informacje dotyczące bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne ... 169
9.1 Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych 169
9.2 Europejska Agencja Leków ... 169
9.3 Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków ... 170
9.4 Profil zgłoszeń podejrzewanych działań niepożądanych ... 170
10 Ograniczenia ... 173
11 Dyskusja ... 178
12 Wyniki końcowe z przeglądu badań ... 187
13 Wnioski ... 205
14 Aneks ... 207
14.1 Strategia wyszukiwania badań - zespół Lennoxa-Gastauta ... 207

14.2 Strategia wyszukiwania badań - zespół Dravet 209
14.3 Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2 210
14.4 Arkusz oceny wg skali Jadad 216
14.5 Arkusz oceny wg skali Cochrane 217
14.6 Zespół Dravet - badanie Sullivan 2023 219
14.7 Spis badań włączonych 225
14.8 Spis badań wykluczonych 232
14.9 Krytyczna ocena badań włączonych do analizy 235
14.10 Refundowane technologie medyczne 244
14.11 Zgodność z minimalnymi wymaganiami 247

Spis rysunków 249

Spis tabel 253

Bibliografia 257

Wykaz skrótów i akronimów

95%CI	95% przedział ufności (ang. *confidence interval*)
AED	lek przeciwpadaczkowy (ang. *antiepileptic drug*)
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*)
ALT	aminotransferaza alaninowa
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AS	drgawki atoniczne (ang. *atonic seizures*)
bd	brak danych
BL	stan wyjściowy (ang. *baseline*).
BMI	wskaźnik masy ciała (ang. *body mass index*)
BRI	umiejętność dostosowywania zachowania w skali BRIEF (ang. *Behavior Regulation Index*)
BRIEF	ocena zachowania funkcji poznawczych (ang. *the Behavior Rating Inventory of Executive Function*)
CBD	kannabidiol (ang. *cannabidiol*)
CGI-I	skala oceny jakości życia (ang. *Clinical Global Impression-Improvement*)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CLN2	ceroidolipofuscynoza typu 2 (ang. *ceroid lipofuscinosis type 2*)
CRI	umiejętność dostosowywania funkcji poznawczych w skali BRIEF (ang. *Cognitive Regulation Index*)
CS	drgawki kloniczne (ang. *clonic seizures*)
CSF	częstość napadów drgawkowych (ang. convulsive seizure frequency)
C-SSRS	skala oceny myśli i zachowań samobójczych (ang. *Columbia Suicidality Severity Rating Scale*)
CTCAE	powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych (ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*)
DEE	encefalopatia rozwojowa i/lub padaczkowa (ang. *developmental and epileptic encephalopathy*)
DS	zespół Dravet (ang. *Dravet Syndrome*)
DSs	napady prowadzące do upadku (ang. *drop seizures*)
ECHO	echokardiogram
EEG	elektroencefalogram
eGFR	oszacowana wielkość przesączania kłębuszkowego (ang. *estimated glomerular filtration rate*)
EKG	elektrokardiogram
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. *European Medicines Agency*)
EOS	koniec badania tj. czas trwania OLE (ang. *end of study*)
ERI	umiejętność dostosowywania emocji w skali BRIEF (ang. *Emotion Regulation Index*)
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. *U.S. Food and Drug Administration*)
FF	fenfluramina
FS	napady ogniskowe (ang. *focal seizures*)
GEC	ocena łączna w skali BRIEF (ang. *Global Executive Composite*)
GTCS	uogólnione toniczno-kloniczne (ang. *generalized tonic-clonic*)
HADSs	szpitalna skala oceny lęku i depresji (ang. *Hospital Anxiety and Depression Scale*)

HTA	ocena technologii medycznych (ang. *health technology assessment*)
ICAB	Międzynarodowa Rada Doradcza ds. Kardiologii (ang. *International Cardiac Advisory Board*)
IDSsMC	niezależny komitet monitorujący bezpieczeństwo danych (ang. *Independent Data Safety Monitoring Committee*)
IESS	napady zgięciowe (ang. *infantile epileptic spasms syndrome*)
ILEA	Międzynarodowa Liga Przeciwpadaczkowa (ang. *International League Against Epilepsy*)
IQR	rozstęp międzykwartylowy
IVRS	interaktywny system odpowiedzi głosowej (ang. *interactive voice response system*)
IWRS	zintegrowany system odpowiedzi internetowej (ang. *integrated web response system*)
LGS	zespół Lennoxa-Gastauta (ang. *Lennox-Gastaut Syndrome*)
M	okres zachowania stałej dawki leku w badaniu Knupp 2022 (ang. *maintenance period*)
MCSF	miesięczna częstość napadów drgawkowych (ang. *monthly convulsive seizure frequency*)
MD	różnica średnich (ang. *mean difference*)
MI	domena skali BRIEF, dotycząca oceny zdolności do planowania, organizowania oraz samodzielnego radzenia sobie z zadaniami (ang. *Metacognition Index*)
MRI	obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego
MS	drgawki mioklonicznе (ang. *myoclonic seizures*)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
N	liczebność populacji
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	*National Institute for Health and Care Excellence*
NNH_x	liczba chorych, których należy leczyć, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu albo uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny w czasie x (ang. *number needed to harm*)
NNT_x	liczba chorych, których należy leczyć przez określony czas w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego w czasie x (ang. *number needed to treat*)
NR	nie osiągnięto (ang. *not reached*)
ns	brak istotności statystycznej (ang. *non-significant*)
OEG	*Ontario Epilepsy Guidelines*
OLE	obserwacja przedłużona o charakterze otwartym (ang. *Open-Label Extension*)
OR	iloraz szans (ang. *odds ratio*)
p	poziom istotności statystycznej
PedsQL	pediatryczny kwestionariusz oceny jakości życia *(ang. Pediatric Quality of Life Inventory, PedsQL)*
PICO(S)	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, rodzaj badań klinicznych (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*)
PLA	placebo
PTN	Polskie Towarzystwo Neurologiczne
QOLCE	kwestionariusz oceny jakości życia dzieci z padaczkami (ang. *Quality of Life in Childhood Epilepsy*)
RCT	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. *randomized controlled trial*)
RD	różnica ryzyka (ang. *risk difference*)
ResR	wskaźnik odpowiedzi (ang. *responder rate*)

RR	ryzyko względne (ang. *relative risk*)
sAEs	poważne zdarzenia niepożądane (ang. *serious adverse events*)
SD	odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*)
SFP	najdłuższy okres bez napadów (ang. *seizure-free period*)
SoC	terapia zwykle stosowana w tym wskazaniu (ang. *standard of care*)
sTEAEs	poważne zdarzenia niepożądane (ang. serious *Treatment-Emergent Adverse Events*)
SUDEP	nagła nieoczekiwana śmierć w padaczce (ang. *sudden unexpected death in epilepsy*)
T	okres dostosowywania dawki w badaniu Knupp 2022 (ang. *titration period*)
TAS	napady toniczne/atoniczne (ang. *tonic/atonic seizure*)
TEAEs	zdarzenia niepożądane (ang. *treatment-emergent adverse events*)
THC	tetrahydrokannabidiol (ang. *tetrahydrocannabinol*)
TS	drgawki toniczne (ang. *tonic seizures*)
ULN	górna granica normy (ang. *upper limit of normal*)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych
VABS	skala zachowań adaptacyjnych (ang. *Vineland Adaptive Behavior Scale*)
VHD	zastawkowa choroba serca (ang. *valvular heart disease*)
VNS	stymulacja nerwu błędnego (ang. *vagal nerve stimulation*)
ZX008	chlorowodorek fenfluraminy

Streszczenie

Cel analizy

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania fenfluraminy (Fintepla®, UCB Pharma) w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Dravet i zespołem Lennoxa-Gastauta jako dodatek do leczenia innymi lekami przeciwpadaczkowymi u pacjentów w wieku od 2 lat.

Komisja Europejska przyznała chlorowodorkowi fenfluraminy **status leku sierocego** w leczeniu zespołu Dravet dnia 18 grudnia 2013 r., natomiast w leczeniu zespołu Lennoxa-Gastauta - dnia 27 lutego 2017 r. (EMA 2020, EMA 2023).

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT komparatorem dla ocenianej interwencji musi być istniejąca (aktualna) praktyka kliniczna. Biorąc pod uwagę wnioskowane wskazanie, wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu zespołu Lennoxa-Gastauta i w leczeniu zespołu Dravet oraz obecną praktykę kliniczną uznano, że najwłaściwszym komparatorem dla fenfluraminy we wnioskowanym wskazaniu będzie terapia standardowa (ang. *standard of care*, SoC; placebo dodawane do terapii standardowej). Fenfluramina będzie bowiem dodawana do terapii standardowej.

Metody

W celu odnalezienia badań spełniających kryteria włączenia 26 września 2023 r. przeprowadzono przegląd piśmiennictwa w systemach baz danych: MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library, Centre for Reviews and Dissemination*. Korzystano z referencji odnalezionych doniesień.

W ramach przeglądu systematycznego poszukiwano randomizowanych badań pierwotnych oraz opracowań wtórnych, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo fenfluraminy w porównaniu z placebo w terapii dodanej do terapii standardowej (SoC) oraz badań oceniających efektywność praktyczną fenfluraminy w populacji chorych z zespołem Lennoxa-Gastauta i zespołem Dravet.

Do dnia 26 września 2023 r. zidentyfikowano:

- dla zespołu Lennoxa-Gastauta:
  - 1 randomizowane badanie kliniczne porównujące skuteczność i bezpieczeństwo fenfluraminy z placebo (Knupp 2022);
  - 2 opracowania wtórne (Balagura 2020, Tabaee Damavandi 2023);
  - dodatkowe dowody naukowe: 2 jednoramienne badania kliniczne Knupp 2022 - ocena OLE (ang. *open-label extension*), Lagae 2018;
- dla zespołu Dravet:
  - 2 randomizowane badania kliniczne porównujące skuteczność i bezpieczeństwo fenfluraminy z placebo (Lagae 2019 - u chorych niestosujących styrypentolu i Nabbout 2020 - u chorych stosujących styrypentol);

- 7 opracowań wtórnych (Balagura 2020, Devi 2021, Lattanzi 2023, Tabaee Damavandi 2023, Sharawat 2021, Wu 2022, Zhang 2021);
- 4 badania efektywności praktycznej (EU EAP, Specchio 2020, Jensen 2022, Strzelczyk 2021);
- dodatkowe dowody naukowe: 1 jednoramienne badanie kliniczne (Sullivan 2020).

Wyniki

Skuteczność oceniana w zespole Lennoxa-Gastauta:

Analiza skuteczności fenfluraminy w dawce 0,7 mg/kg/d[1] w porównaniu z placebo, przyjmowanymi w terapiach dodanych do aktualnie stosowanego leczenia w populacji chorych z zespołem Lennoxa-Gastauta wykazała **istotnie statystycznie większą skuteczność fenfluraminy** m.in. w zakresie następujących punktów końcowych w okresie zwiększania dawki i podtrzymywania leczenia (T+M):

- częstości występowania napadów prowadzących do upadku:
  - redukcja mediany częstości występowania była **istotnie statystycznie większa w grupie fenfluraminy** (-26,5% vs -7,6%): MD=-19,9% [95%CI: -31,0; -8,7], p=0,001;
  - odsetka chorych, którzy uzyskali:
    - ≥50% redukcję napadów prowadzących do upadku: OR=2,93 [95%CI: 1,26; 6,81], p=0,01; RD=0,15 [95%CI: 0,04; 0,26], p=0,009; $NNT_{14\ tyg.}$= 7 [95%CI: 4; 26];
    - ≥25% redukcję napadów prowadzących do upadku: OR=2,38 [95%CI: 1,28; 4,42], p=0,006; RD=0,21 [95%CI: 0,06; 0,35], p=0,005; $NNT_{14\ tyg.}$=5 [95%CI: 3; 16].
- częstości występowania policzalnych napadów ruchowych:
  - mediana częstości występowania była **istotnie statystycznie bardziej zredukowana w grupie fenfluraminy vs placebo (-26,3% vs -8,4%)**: MD=-18,2% [95%CI: -28,2; -8,2], p=0,001;
- częstości występowania uogólnionych napadów toniczno-klonicznych:
  - odnotowano **istotnie statystycznie większą redukcję mediany częstości występowania w grupie fenfluraminy (-45,7% vs 3,7%)**: MD=-50,3% [95%CI: -76,7; -23,8], p=0,001;
- częstości występowania napadów tonicznych i atonicznych:
  - redukcja mediany częstości występowania była **istotnie statystycznie większa w grupie fenfluraminy w porównaniu z placebo** (-46,7% vs -6,8%): MD=-31,5% [95%CI: -61,1; -2,0], p=0,046;

[1] Z uwagi na fakt, iż dawka 0,7 mg/kg/d jest dawką podtrzymującą, a dawka 0,2 mg/kg/d jedynie dawką inicjującą, w niniejszej analizie ograniczono się do oceny skuteczności FF podawanej w dawce podtrzymującej.

- jakości życia:
  - ocena jakości życia według skali CGI-I (ang. *Clinical Global Impression-Improvement*):
    - w ocenie badaczy **istotną klinicznie poprawę jakości życia uzyskano u istotnie statystycznie większego odsetka chorych leczonych fenfluraminą (26% vs 6%)**: OR=5,34 [95%CI: 1,90; 15,00], p=0,001; RD=0,20 [95%CI: 0,09; 0,31], p=0,0004; $NNT_{14\ tyg.}$=5 [95%CI: 4;12];
    - w ocenie opiekunów **istotną klinicznie poprawę jakości życia odnotowano u istotnie statystycznie większego odsetka chorych w grupie fenfluraminy (34% vs 5%)**: OR=9,81 [95%: 3,24; 29,66], p<0,0001; RD=0,29 [95%CI: 0,17; 0,40], p<0,00001; $NNT_{14\ tyg.}$=4 [95%CI: 3; 6], a ponadto **jakąkolwiek poprawę jakości życia zaobserwowano u istotnie statystycznie większego odsetka chorych w grupie fenfluraminy vs placebo (61% vs 37%)**: OR=2,69 [95%CI: 1,42; 5,08], p=0,002; RD=0,24 [95%CI: 0,09; 0,39], p=0,002; $NNT_{14\ tyg.}$=5 [95%CI: 3;11].

<u>Skuteczność oceniana w zespole Dravet:</u>

Analiza skuteczności fenfluraminy w porównaniu z placebo, przyjmowanymi w terapiach dodanych do aktualnie stosowanego leczenia w populacji chorych z zespołem Dravet wykazała **istotnie statystycznie większą skuteczność fenfluraminy** m.in. w zakresie następujących punktów końcowych:

- redukcji całkowitej częstości występowania napadów:
  - badanie Lagae 2019: w grupie fenfluraminy zmiana mediany= -68,3% (zakres: -100-35,6) oraz w grupie placebo zmiana mediany=-16,2% (zakres: -77,6-601); dla porównania **fenfluramina vs placebo p<0,0001**;
  - badanie Nabbout 2020: w grupie fenfluraminy zmiana mediany=-41,4% (zakres: -100-133,2) oraz w grupie placebo zmiana mediany=-5,9% (zakres: -73,8-375,6) dla porównania **fenfluramina vs placebo p=0,003**;
- zmiany średniej miesięcznej częstości napadów padaczkowych:
  - Lagae 2019: eMD=-62,3% [95%CI: -47,7; -72,8], p<0,0001; zmiana mediany: -74,9% (zakres: -100-196,4) w grupie fenfluraminy oraz -19,2% (zakres: -76,1-51,8) w grupie placebo;
  - Nabbout 2020: eMD dla redukcji=54,0% [95%CI: 35,6; 67,2]%, p<0,001; zmiana mediany: 63,1% (zakres: -100-115,0) w grupie fenfluraminy oraz 1,1% (zakres: -82,8-435,1) w grupie placebo;
- redukcji średniej miesięcznej częstości napadów padaczkowych na poszczególnych poziomach (FFA vs PLA):
  - ≥25% redukcji średniej miesięcznej częstości napadów padaczkowych- <u>metaanaliza</u> (80% vs 31%): OR=9,12 [95%CI: 4,41; 18,87], p<0,00001; RD=0,48 [95%CI: 0,36; 0,61], p<0,00001; $NNT_{14\text{-}15\ tyg.}$= 3 [95%CI: 2; 3]

- ≥50% redukcji średniej miesięcznej częstości napadów padaczkowych - metaanaliza (60% vs 8%): OR=18,01 [95%CI: 7,19; 45,11], p<0,00001; RD=0,52 [95%CI: 0,40; 0,64], p<0,00001; $NNT_{14-15\ tyg.}$= 2 [95%CI: 2; 3];
- ≥75% redukcji średniej miesięcznej częstości napadów padaczkowych - metaanaliza (42% vs 2%): OR=30,02 [95%CI: 6,91; 130,38], p<0,00001; RD=0,40 [95%CI: 0,29; 0,51], p<0,00001; $NNT_{14-15\ tyg.}$= 3 [95%CI: 2; 4];
- blisko 100% redukcji średniej miesięcznej częstości napadów padaczkowych (13% vs 0%) - metaanaliza: OR=13,97 [95%CI: 1,78; 109,68], p=0,01; RD=0,13 [95%CI: 0,05; 0,21], p=0,001; $NNT_{14-15\ tyg.}$= 8 [95%CI: 5; 19].

- najdłuższego okresu bez napadów drgawkowych: chorzy z grupy **fenfluraminy doświadczyli istotnie statystycznie dłuższych średnich okresów bez napadów drgawkowych** w odniesieniu do chorych z grupy placebo (metaanaliza): MD=19,21 dni [95%CI: 13,14; 25,28], p<0,00001:
- poprawy jakości życia:
  - **klinicznie istotnej poprawy** (1 lub 2 pkt.) jakości życia chorych wg oceny CGI-I w opinii badaczy (47% vs 15%) (metaanaliza): OR=6,35 [95%CI: 2,96; 13,61], p<0,00001; RD=0,36 [95%CI: 0,23; 0,49], p<0,00001; $NNT_{14-15\ tyg.}$=3 [95%CI: 3; 5], co potwierdzały wyniki poszczególnych badań;
  - **jakakolwiek poprawy stanu zdrowia** wg oceny CGI-I w opinii badaczy (72% vs 32%) (Nabbout 2020): OR=5,54 [95%CI: 2,21; 13,89], p=0,0003; RD=0,40 [95%CI: 0,21; 0,59], p<0,0001; $NNT_{15\ tyg.}$= 3 [95%CI: 2; 5].

Bezpieczeństwo oceniane w zespole Lennoxa-Gastauta:

Profil bezpieczeństwa otrzymany w badaniu Knupp 2022, w grupie fenfluraminy był zbliżony do tego otrzymanego w grupie placebo. Istotnie statystycznie częściej w grupie fenfluraminy występował jedynie spadek apetytu (OR=4,26 [95%CI: 1,93; 9,41], p=0,0003; RD=0,24 [95%CI: 0,12; 0,36], p<0,0001; $NNH_{14\ tyg.}$=4 [95%CI: 2;8]), co przełożyło się na istotnie statystycznie większą częstość występowania zdarzeń niepożądanych w grupie fenfluraminy (OR=2,93 [95%CI: 1,26; 6,81], p=0,01; RD=0,15 [95%CI: 0,04; 0,26], p=0,009; $NNH_{14\ tyg.}$=6 [95%CI: 3; 26]); pozostałe zdarzenia niepożądane występowały z porównywalną częstością w obydwu grupach). Pozostałe oceniane w ramach analizy bezpieczeństwa punkty końcowe, a więc: poważne zdarzenia niepożądane, redukcja masy ciała ≥7% masy początkowej oraz występowanie stanu padaczkowego odnotowano u zbliżonego odsetka chorych w obydwu grupach.

Bezpieczeństwo oceniane w zespole Dravet:

Profil bezpieczeństwa fenfluraminy wykazany na podstawie analiz i metaanaliz wyników badań Lagae 2019 i Nabout 2020 w większości ocenianych punktów końcowych był zbliżony do tego otrzymanego w grupie placebo, tj. poważne zdarzenia niepożądane, w tym hospitalizacja z powodu stanu padaczkowego, poszczególne niekardiologiczne zdarzenia niepożądane (senność, wycieńczenie, biegunka, wymioty, upadki, letarg, zapalenie nosogardła, drgawki, spadek masy ciała), poważne niekardiologiczne zdarzenia niepożądane, niekardiologiczne zdarzenia niepożądane łącznie, zdarzenia niepożądane łącznie oraz poszczególne (letarg, zapalenie nosogardła, drgawki, spadek poziomu glukozy we krwi, zapalenie oskrzeli) z wyjątkiem następujących:

- niekardiologicznych zdarzeń niepożądanych łącznie - badanie Lagae 2019 (95% vs 65%; OR=10,23 [95%CI: 2,14; 48,85], p=0,004; RD=0,30 [95%CI: 0,14; 0,46], p=0,0003; $NNH_{14\ tyg.}$=3 [95%CI: 2; 7]), w tym:
  - zdarzenia niepożądane o łagodnej lub umiarkowanej ciężkości (88% vs 60%): OR=4,67 [95%CI: 1,51; 14,45], p=0,008; RD=0,28 [95%CI: 0,09; 0,46], p=0,003; $NNH_{14\ tyg.}$=3 [95%CI: 2; 10]);
  - gorączka[2] (5% vs 20%): OR=0,21 [95%CI: 0,04; 1,06], p=ns; RD=-0,15 [95%CI: -0,29; -0,01], p=0,04; $NNH_{14\ tyg.}$=na),
  - infekcje górnych dróg oddechowych[2] (0% vs 12%): OR=0,08 [95%CI: 0,004; 1,49], p=ns; RD=-0,13 [95%CI: -0,23; -0,02], p=0,03; $NNH_{14\ tyg.}$=na)
  - spadek apetytu (38% vs 5%): OR=11,40 [95%CI: 2,40; 54,22], p=0,002; RD=0,33 [95%CI: 0,16; 0,49], p=0,0001; $NNH_{14\ tyg.}$=3 [95%CI: 2; 6]);
- następujących poszczególnych zdarzeń niepożądanych - badanie Nabbout 2020:
  - spadek apetytu (44% vs 11%): OR=6,17 [95%CI: 2,04; 18,71], p=0,001; RD=0,33 [95%CI: 0,15; 0,50], p=0,0002; $NNH_{15\ tyg.}$=3 [95%CI: 1;6];
  - wycieńczenie (26% vs 5%): OR=7,22 [95%CI: 1,49; 34,88], p=0,01; RD=0,21 [95%CI: 0,07; 0,35], p=0,004; $NNH_{15\ tyg.}$=4 [95%CI: 2; 15];
  - gorączka (26% vs 9%) - różnica była istotna statystycznie jedynie w zakresie parametru bezwzględnego: OR=3,44 [95%CI: 1,00; 11,82], p=ns; RD=0,16 [95%CI: 0,01; 0,32], p=0,04; $NNH_{15\ tyg.}$=na;
  - biegunka (23% vs 75): OR=4,14 [95%CI: 1,05; 16,29], p=0,04; RD=0,16 [95%CI: 0,02; 0,31], p=0,03; $NNH_{15\ tyg.}$=6 [95%CI: 3; 56];
- spadku masy ciała ≥7% masy początkowej - metaanaliza (21% vs 4%): OR=6,98 [95%CI: 1,96; 24,89], p=0,003; RD=0,17 [95%CI: 0,07; 0,26], p=0,0005; $NNH_{14-15\ tyg.}$=5 [95%CI: 3; 23].

Opracowania wtórne

Włączone do niniejszego raportu opracowanie wtórne Balagura 2020 (obejmujące m. in. badanie Knupp 2022 i włączone w ramach dodatkowych dowodów naukowych badanie Lagae 2018) również przedstawia korzyści wynikające ze stosowania fenfluraminy. Według jego autorów dostępne dane literaturowe wskazują na bardzo dobrą skuteczność zarówno w zespole Lennoxa-Gastauta jak i Dravet w zakresie redukcji obciążenia chorego napadami oraz dłuższego okresu bez napadów, a także korzystny profil bezpieczeństwa fenfluraminy. Autorzy drugiego z włączonych przeglądów systematycznych - Tabaee Damavandi 2023 (obejmujący m.in. badanie Knupp 2022) także dowodzą, że fenfluramina zmniejsza częstość napadów drgawkowych zarówno u pacjentów z zespołem Lennoxa-Gastauta (m.in. redukcja częstości występowania napadów prowadzących do upadku ≥50%: RR=2,44 [95%CI: 1,19; 5,00]) jak i z zespołem Dravet (m.in. ≥50% redukcja częstości napadów dla fenfluraminy w porównaniu z placebo (66% vs 18%): OR=17,42 [95%CI: 6,94; 43,72], p<0,05; ≥75% redukcja częstości napadów dla porównania fenfluraminy vs placebo (42% vs 4%): OR=29,97 [95%CI: 6,89; 130,41], p=0,01). Pozostałe 4 przeglądy systematyczne i metaanalizy przeprowadzone

[2] Wynik osiągnął istotność statystyczną jedynie w zakresie parametru bezwzględnego.

już wyłącznie w populacji chorych z zespołem Dravet również wykazały wysoką skuteczność fenfluraminy m.in. w zakresie:

- istotnej statystycznie większej redukcji miesięcznej częstości wszystkich napadów w grupie fenfluraminy vs placebo: MD=-39,69 [95%CI: -46,71; -32,68]%, p<0,00001 (badanie Sharawat 2021);
- istotnie statystycznie większego odsetka chorych, u których wystąpiła (fenfluramina niezależnie od dawki vs placebo) (badanie Wu 2022):
  - ≥50% redukcja napadów drgawkowych (53% vs 16%): RR=5,61 [95%CI: 2,73; 11,54], p<0,05;
  - blisko 100% redukcja napadów drgawkowych (9% vs 0,38%): RR=8,65 [95%CI: 1,15; 65,26], p<0,05;
- istotnie statystycznie większego odsetka chorych ze 100% redukcją miesięczną częstością występowania napadów drgawkowych : RR=5,75 [95%CI: 1,03; 32,07], p<0,05 (badanie Zhang 2021);
- istotnie statystycznie większej poprawy jakość życia wg skali CGI-I – w ocenie opiekunów: OR=3,14 [95%CI: 1,74; 5,68], p<0,05 (badanie Lattanzi 2023).

Ocena efektywności praktycznej

Nie zidentyfikowano badań oceniających efektywność praktyczną fenfluraminy w analizowanej populacji chorych z zespołem Lennoxa-Gastauta spełniających kryteria włączenia i wykluczenia.

Badania, uwzględnione w ramach oceny efektywności praktycznej fenfluraminy w populacji chorych z zespołem Dravet wykazały wysoką skuteczność fenfluraminy m.in. w zakresie: blisko 57,1% redukcji częstości napadów drgawkowych (EU EAP), dużego odsetka chorych, u których wystąpiła redukcja częstości napadów na poszczególnych poziomach (np. w badaniu Strzelczyk 2021, redukcja częstości napadów na poziomach ≥25%, ≥50%, ≥75% i ≥100% po 12 miesiącach terapii występowała odpowiednio u 70%, 63%, 37% i 9% pacjentów włączonych do badania) czy też redukcji częstości występowania innych typów napadów np. napadów toniczno-klonicznych (redukcja częstości napadów na poziomach ≥25%, ≥50%, ≥75% i ≥100% została odnotowana odpowiednio u 63%, 54%, 37% i 12% chorych; Strzelczyk 2021). W badaniu Strzelczyk 2021 wykazano również, że po rozpoczęciu leczenia fenfluraminą 45% pacjentów przerwało leczenie co najmniej jednym współistniejącym lekiem przeciwpadaczkowym, a dawkę współistniejącego leku przeciwpadaczkowego zmniejszono u kolejnych 23% pacjentów. Stosowanie fenfluraminy wiązało się ze zmniejszeniem liczby lub dawki jednocześnie stosowanych leków przeciwpadaczkowych u 68% pacjentów (Strzelczyk 2021). Dodatkowo wykazano, że fenfluramina przyczyniła się do poprawy jakości życia chorych i ich opiekunów np. u 92% chorych odnotowano co najmniej 1 korzyść związaną z napadami drgawkowymi tj. zmniejszenie częstości występowania napadów padaczkowych (91%), ograniczenie liczby czynników wyzwalających napady (66%), krótszy czas rekonwalescencji po napadzie (51%) oraz poprawę funkcjonowania po napadzie drgawkowym (49%).

Dodatkowe dowody naukowe - zespół Lennoxa-Gastauta

W przebiegu badania Knupp 2022 – ocena OLE (ang. *open-label extension*), dla mediany czasu trwania leczenia fenfluraminą wynoszącej 364 dni, u chorych z zespołem Lennoxa-Gastauta wystąpiła:

- utrzymująca się 28,6% redukcja napadów prowadzących do upadku;
- chorzy u których na początku występowały uogólnione napady toniczno-kloniczne doświadczyli znaczącej i utrzymującej się 48,8% redukcji częstości wspomnianego rodzaju napadów w całym przebiegu części OLE a ponadto 33,3% redukcji częstości napadów atonicznych, 29,9% redukcji częstości napadów tonicznych i atonicznych;
- u 51,2% chorych wystąpiło istotne statystycznie ≥50% zmniejszenie częstości napadów padaczkowych prowadzących do upadku;
- o 41,6% wydłużył się okres bez napadów prowadzących do upadku;
- mediana najdłuższego czasu wolnego od napadów prowadzących do upadku wzrosła z 2,0 dni (zakres: 1-17 dni) do 6,0 dni (zakres: 1-365 dni);
- poprawie uległa jakość życia chorych:
    - w ocenie badaczy klinicznie istotna poprawa (duża poprawa lub bardzo duża poprawa) została odnotowana u 37,6% chorych oraz jakakolwiek poprawa – u 56,5% chorych;
    - w ocenie opiekunów klinicznie istotna poprawa wystąpiła u 35,2% pacjentów, a jakakolwiek poprawa u 59,1% chorych;

Fenfluramina była ogólnie dobrze tolerowana. Podsumowując, autorzy części OLE badania Knupp 2022 stwierdzają, że fenfluramina, dzięki swojemu innowacyjnemu mechanizmowi działania, może być istotną, nową opcją terapeutyczną dla pacjentów z zespołem Lennoxa-Gastauta.

Podsumowując wyniki badania Lagae 2018, fenfluramina zapewniła trwałą, 53% klinicznie istotną redukcję częstości napadów padaczkowych w populacji chorych z opornym na leczenie zespołem Lennoxa-Gastauta, którzy zostali włączeni do części głównej badania (*core study* trwającego 10 tygodni), a następnie drugiej części badania (*extension study* trwającego do 15 miesięcy).

Ponadto w przebiegu badania Lagae 2018 odnotowano:

- 60% redukcję mediany częstości napadów drgawkowych (w odniesieniu do stanu wyjściowego) w populacji chorych, którzy ukończyli 20-tygodniowe leczenie fenfluraminą.
- u 62% chorych w pierwszej części badania, ≥50% redukcję mediany częstości napadów;
- u 58% pacjentów w drugiej części badania, ≥50% redukcję mediany częstości napadów;
- w 15. miesiącu *extension study* (w odniesieniu do częstości wyjściowej), u 66,7% chorych zaobserwowano ≥50% redukcję mediany częstości napadów, a u 33,3% pacjentów ≥75% redukcję wspomnianej mediany.

Fenfluramina była ogólnie dobrze tolerowana i nie powodowała występowania klinicznych i/lub echokardiograficznych objawów patologii zastawek serca lub nadciśnienia płucnego. Przedstawione wyniki przyczyniły się do wdrożenia jej jako nowej opcji terapeutycznej stosowanej w leczeniu chorych z zespołem Lennoxa-Gastauta.

Dodatkowe dowody naukowe - zespół Dravet

Wyniki oceny skuteczności fenfluraminy w populacji chorych z zespołem Dravet, uzyskane w badaniu Sullivan 2020 przemawiają między innymi za następującymi korzyściami wynikającymi ze stosowania fenfluraminy w populacji chorych z zespołem Dravet:

- 70,6% redukcja mediany częstości napadów drgawkowych, utrzymującą się przez cały okres trwania terapii (mediana=256 dni; zakres: 57-634 dni);
- redukcją częstości napadów drgawkowych (osiągniętą w każdym ocenianym punkcie czasowym) na poszczególnych poziomach tj.:
  - ≥25% redukcję uzyskano u 77,8% chorych;
  - ≥50% redukcję uzyskano: 64,4% chorych;
  - ≥75% redukcję uzyskano: 41,2% chorych.
  - poprawą jakości życia według skali CGI-I - porównywalny odsetek chorych uzyskał dużą lub bardzo dużą poprawę jakości życia wg skali CGI-I w najaktualniejszej ocenie opiekunów (61,1%) oraz badaczy (65,9%).

W ramach oceny bezpieczeństwa w badaniu Sullivan 2020, w publikacji pełnotekstowej raportowano zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u ≥10% chorych. U większości pacjentów odnotowano występowania wspomnianych zdarzeń niepożądanych (89,7%). Najczęściej była to gorączka (22%), zapalenie nosogardła (19%) oraz spadek apetytu (16%).

Wnioski

Zespół Lennoxa-Gastauta i zespół Dravet to encefalopatie padaczkowe i/lub rozwojowe o szerokim zakresie etiologii. Spośród znanych zespołów padaczkowych wieku dziecięcego **zespoły Lennoxa-Gastauta i Dravet należą do zespołów o najcięższym przebiegu**. Napady padaczkowe o zróżnicowanej morfologii są **lekooporne, a upośledzenie umysłowe, jak i zaburzenia zachowania, mają charakter postępujący** (AOTMiT 2021).

Mechanizm działania fenfluraminy jest **unikatowy spośród refundowanych w Polsce leków przeciwpadaczkowych**. Omawiana substancja wykazuje **podwójną aktywność farmakologiczną**, polegającą na wzmacnianiu swoistej aktywności receptorów serotoninergicznych oraz pozytywnej modulacji receptorów σ-1, prawdopodobnie obniżając aktywność napadową poprzez przywrócenie równowagi pomiędzy hamującym działaniem neuroprzekaźnika GABA, a pobudzeniem glutaminergicznym (ChPL Fintepla, Martin 2020, Sourbron 2017, Martin 2021).

Stosowanie fenfluraminy dodanej do leczenia innymi lekami przeciwpadaczkowymi u chorych z zespołem Dravet związane jest m.in. z **istotnie statystycznie większą redukcją całkowitej i średniej miesięcznej częstości występowania wszystkich napadów** (odpowiednio o 68,3% i 74,9% u chorych niestosujących styrypentolu oraz 41,4% i 54,0% u chorych stosujących styrypentol), **oraz z uzyskaniem istotnie statystycznie większych odsetków chorych osiągających poszczególne poziomy redukcji napadów drgawkowych**

(≥75%, ≥50% i ≥25%), w porównaniu ze stosowaniem placebo dodanego do leczenia innymi lekami przeciwpadaczkowymi, przy profilu bezpieczeństwa zbliżonym do placebo. U chorych leczonych fenfluraminą obserwowano także dłuższy okres bez napadów drgawkowych oraz istotnie statystycznie częstsze występowanie istotnej klinicznie poprawy jakości życia.

Dodanie fenfluraminy do leczenia standardowego w populacji chorych z zespołem Lennoxa-Gastauta związane jest z **istotnie statystycznie większą redukcją częstości napadów padaczkowych (prowadzących do upadku o 19,9%, policzalnych napadów ruchowych o 18,2%, uogólnionych napadów toniczno-klonicznych o 50,3% oraz napadów tonicznych i atonicznych o 31,5%) oraz uzyskaniem istotnie statystycznie większych odsetków chorych osiągających poszczególne poziomy redukcji napadów prowadzących do upadku** (≥50% i ≥25%) w porównaniu do placebo dodawanego do leczenia standardowego, przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa (w tym bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego). Stosowanie fenfluraminy związane jest także z istotnie statystycznie częstszym występowaniem istotnej klinicznie poprawy jakości życia chorych.

Na podstawie odnalezionych jednoramiennych badań klinicznych można dodatkowo wnioskować **o długoterminowych korzyściach (m.in. w zakresie redukcji częstości: napadów drgawkowych, zarówno prowadzących jak i nieprowadzących do upadku, zwiększenia liczby dni wolnych od napadów czy też poprawy jakości życia chorych) wynikających ze stosowania fenfluraminy u chorych z zespołem Lennoxa-Gastauta i zespołem Dravet.**

Stosowanie fenfluraminy w leczeniu chorych z zespołem Dravet w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej związane jest **ze zmniejszeniem liczby lub dawki jednocześnie stosowanych leków przeciwpadaczkowych u 68% pacjentów** (Strzelczyk 2021).

Udowodniona redukcja częstości występowania napadów toniczno-klonicznych przez fenfluraminę może przełożyć się na **redukcję częstości występowania SUDEP w populacji chorych z zespołem Dravet.**

W Polsce lekiem pierwszego rzutu w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołami Lennoxa-Gastauta i Dravet jest kwas walproinowy, nie ma natomiast ustalonego postępowania terapeutycznego, które odnosiłoby się do kolejnych etapów terapii (po nieskuteczności leczenia pierwszej linii). W wytycznych PTN 2022 przedstawiono jedynie leki opcjonalne - nie omówiono kolejności ich wdrażania czy kombinacji, w których mogą być stosowane. Starannie dobrana terapia, uwzględniająca jak największą ilość czynników, wpływających na przebieg i rozwój choroby odgrywa kluczową rolę w leczeniu tych niezwykle ciężkich i lekoopornych encefalopatii padaczkowych. Z uwagi na fakt, iż pełna etiologia omawianych chorób często jest nieznana oraz wieloczynnikowa, wybranie odpowiedniej terapii jest niezwykle trudne. Wprowadzenie refundacji fenfluraminy (dodanej do leczenia innymi lekami przeciwpadaczkowymi), która jest **innowacyjną cząsteczką o podwójnym mechanizm działania, pozwalającym na osiąganie znacząco lepszych efektów terapeutycznych w porównaniu do aktualnie dostępnego na polskim rynku leczenia standardowego, z pewnością wpłynie na lepszą kontrolę choroby i poprawę jakości życia wielu chorych z tymi wyjątkowo lekoopornymi padaczkami tj. zespołem Lennoxa-Gastauta i zespołem Dravet. Jej unikatowy mechanizm działania poszerzy również mocno ograniczone możliwości dedykowanego leczenia zespołu Lennoxa-Gastauta i zespołu Dravet, co umożliwi lepsze zindywidualizowanie terapii i lepszą kontrolę choroby.**

Słowa kluczowe

fenfluramina, zespół Lennoxa-Gastauta, zespół Dravet, padaczka, napady drgawkowe, analiza kliniczna

1 Cel analizy klinicznej

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania fenfluraminy (Fintepla®, UCB Pharma) w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Dravet i zespołem Lennoxa-Gastauta jako dodatek do leczenia innymi lekami przeciwpadaczkowymi u pacjentów w wieku od 2 lat.

Z uwagi na indywidualne podejście do leczenia w padaczce lekoopornej pod postacią zespołu Dravet lub pod postacią zespołu Lennoxa-Gastouta, oraz brak precyzyjnego określenia kolejnych linii leczenia w wytycznych klinicznych, przyjęto, że komparatorem dla fenfluraminy w analizowanym wskazaniu jest placebo, rozumiane jako kontynuacja dotychczasowej terapii standardowej (ang. *standard od care*, SoC). Fenfluramina jest dodawana do dotychczas stosowanego leczenia. Wybór komparatorów jest zgodny z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań.

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w osobnym dokumencie APD Fintepla.

2 Analiza problemu decyzyjnego

Szczegółową analizę problemu decyzyjnego, w tym opisu obszarów zdefiniowanych w ramach PICO, przedstawiono w osobnym dokumencie (APD Fintepla). Przyjęty kontekst kliniczny analizy dotyczącej ogólnej oceny skuteczności i bezpieczeństwa fenfluraminy (Fintepla®) w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Dravet i zespołem Lennoxa-Gastauta jako dodatek do leczenia innymi lekami przeciwpadaczkowymi u pacjentów w wieku od 2 lat wg schematu PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

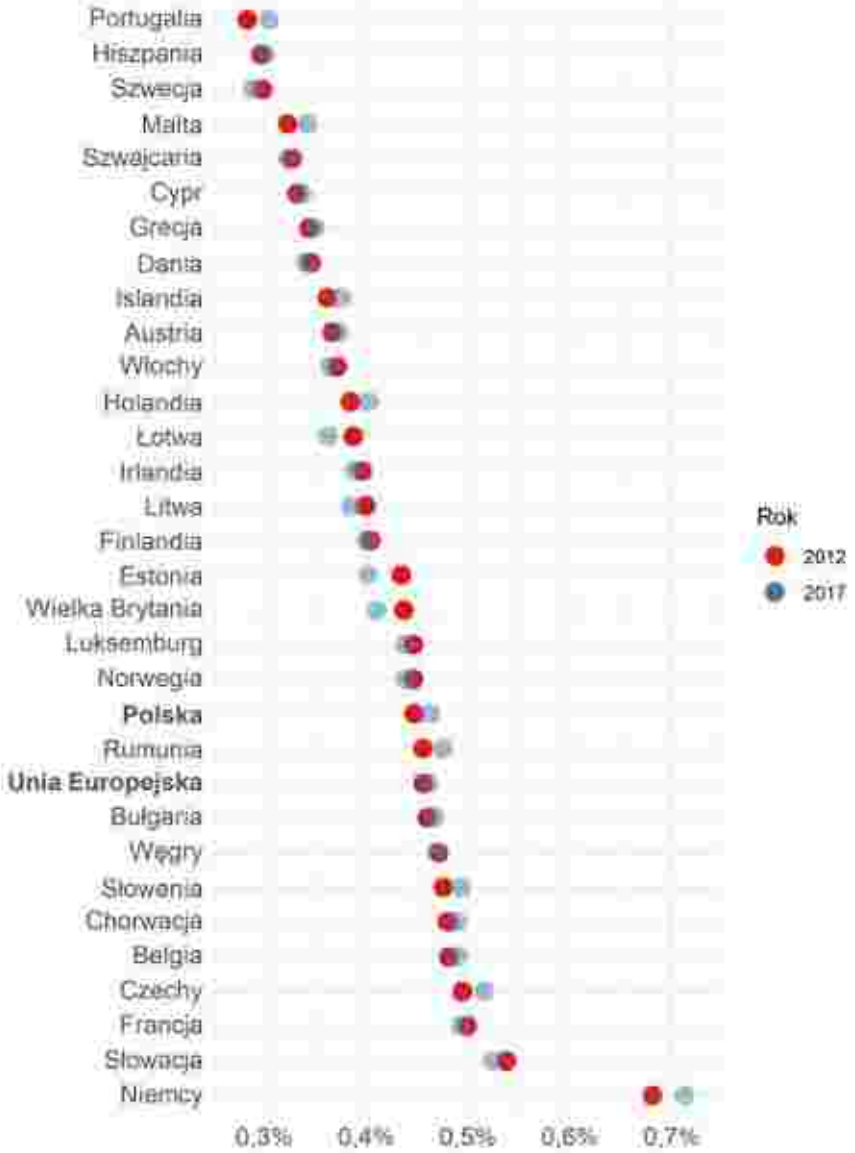
Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Chorzy w wieku powyżej 2 lat z napadami padaczkowymi związanymi z zespołem Dravet lub zespołem Lennoxa-Gastauta
Interwencja (I)	Fenfluramina (Fintepla®) w terapii dodanej do leczenia standardowego (ang. *standard of care*, SoC)
Komparatory (C)	Leczenie standardowe (SoC) (placebo dodawane do leczenia standardowego)
Efekty zdrowotne (O)	Ocena skuteczności: • miesięczna^ częstość występowania napadów drgawkowych (ang. *monthly convulsive seizure frequency*, MCSF); • zmiany w częstościach występowania poszczególnych typów napadów (w porównaniu do stanu wyjściowego):napadów prowadzących do upadku (DSs), policzalnych napadów ruchowych, uogólnionych napadów toniczno-klonicznych (GTC), napadów tonicznych (TS), napadów atonicznych (AS); • odsetki chorych, którzy uzyskali redukcję MCSF na poszczególnych poziomach tj. ≥25%, ≥50%, ≥75%, blisko 100%* , 100%; • najdłuższy okres bez napadów drgawkowych; • dni wolne od napadów drgawkowych; • pacjenci z klinicznie istotną poprawą w ocenie badacza oraz opiekunów; • jakość życia według skali CGI-I w ocenie badacza oraz opiekunów; • odsetki chorych, u których wystąpiła bardzo duża lub duża oraz jakakolwiek poprawa jakości życia; • jakość życia według skali QoLCE, PedsQL oraz BRIEF. Ocena bezpieczeństwa: • poważne zdarzenia niepożądane (ang. *serious adverse events*, sAEs); • niekardiologiczne zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*, AEs) łącznie oraz poszczególne; • poważne zdarzenia niepożądane (ang. *serious treatment-emergent adverse events*, sTEAEs); • zdarzenia niepożądane (ang. *treatment-emergent adverse events*, TEAEs) łącznie i poszczególne; • spadek masy ciała ≥7% masy początkowej; • sercowe AEs, w tym tętnicze nadciśnienie płucne oraz klinicznie istotne choroby układu krążenia (w tym m.in. choroby dotyczące zastawek serca).
Typ badań (S)	• efektywność kliniczna - badania randomizowane z grupą kontrolną, • opracowania wtórne - przeglądy systematyczne i raporty HTA, • badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

* Na 28 dni; * chorzy u których wystąpił 1 napad drgawkowy.

2.1 Dane epidemiologiczne

Padaczka jest jednym z najczęściej występujących schorzeń neurologicznych. Na świecie choruje na nią około 50 mln osób (WHO 2023). Współczynnik chorobowości wynosi 7,60 na tys. ludności, a roczna zapadalność wynosi 67,77 na 100 tys. ludności (Fiest 2017, NFZ 2020). Na Ryc. 1 porównano odsetki chorych na padaczkę w wybranych krajach europejskich w latach 2012 i 2017. Na ich podstawie można wnioskować, że padaczka stanowi największy problem w Niemczech, a najmniejszy w krajach tj. Portugalia, Hiszpania i Szwecja (NFZ 2020).

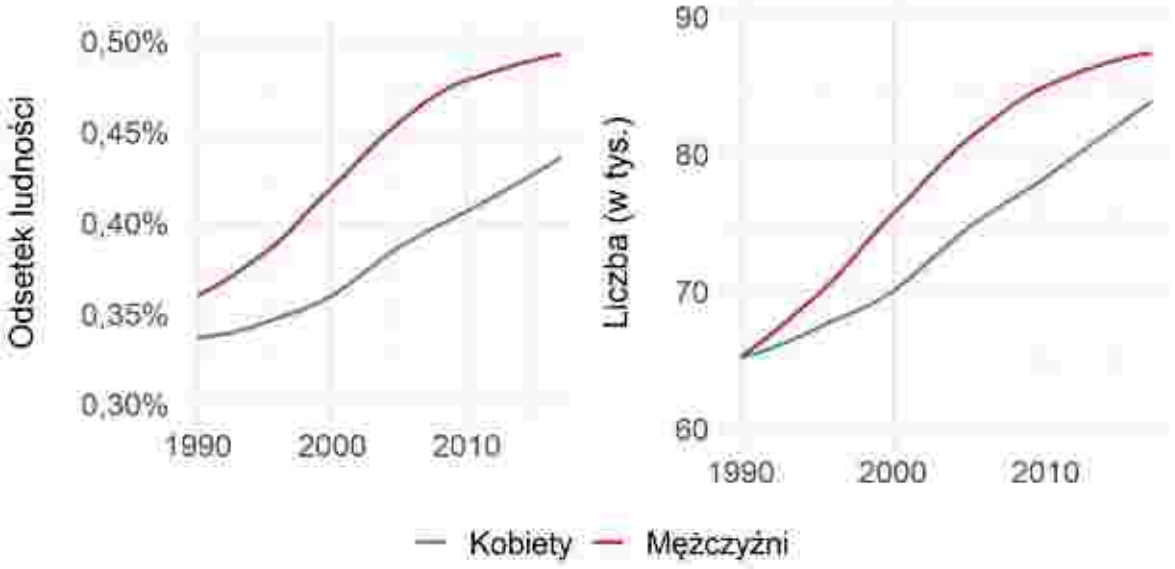
Ryc. 1. Odsetek chorych na padaczkę w wybranych krajach europejskich w latach 2012 i 2017 (NFZ 2020).



Uwzględniając globalne współczynniki chorobowości i zapadalności, szacunkowo w Polsce jest ok. 300 tys. chorych na padaczkę i ok. 27 tys. zachorowań każdego roku (NFZ 2020). Z kolei zgodnie z szacunkami IHME w latach 1990-2017 zarówno liczba, jak i odsetek osób

chorych na padaczkę wykazywał trend wzrostowy, zarówno w przypadku kobiet jak i mężczyzn (patrz Ryc. 2). Szacuje się, że ok. 20-30% z tego to osoby chore na padaczkę lekooporną (NFZ 2020).

Ryc. 2. Liczba osób chorych na padaczkę (G40, G41, Z82.0 wg ICD-10) w Polsce (1990-2017) jako odsetek ludności (lewy wykres) i w wartościach bezwzględnych (prawy wykres) (NFZ 2020)



2.1.1.1 Zespół Lennoxa-Gastauta

Rozpowszechnienie choroby Lennoxa-Gastauta jest trudne do ustalenia ze względu na heterogeniczny charakter choroby i jej problematyczną diagnostykę. Prawdopodobne jest, że liczba rozpoznań związanych z LGS jest niższa w populacji dorosłych w porównaniu z populacją dzieci. Według niektórych doniesień LGS występuje nieco częściej u chłopców. Nie udokumentowano różnic rasowych w chorobowości LGS (EF 2020).

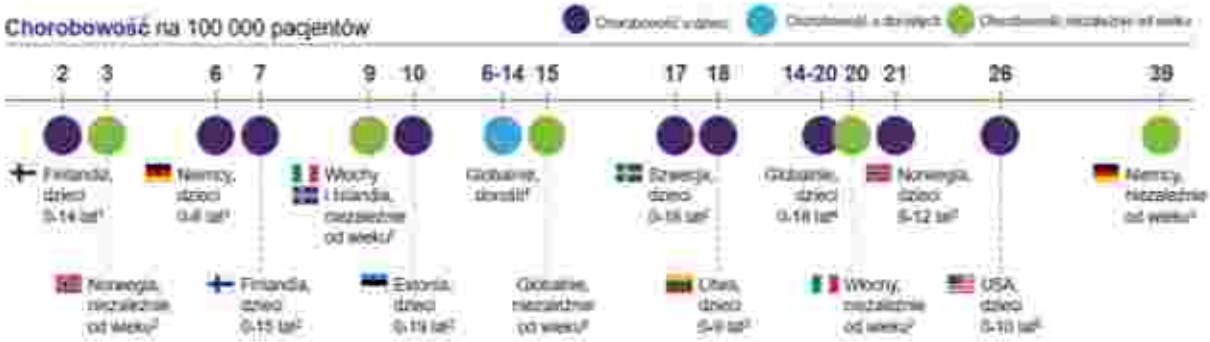
LGS zaczyna objawiać się najczęściej w wieku 2-5 lat. Większość dzieci zostaje zdiagnozowana przed 6. rokiem życia, jednakże zdarza się, że choroba występuje już u noworodków. W przypadku górnej granicy wiekowej, według dokumentacji medycznej najstarsza osoba z LGS dożyła 50 lat - ryzyko zgonu związanego z chorobą wzrasta wraz z wiekiem (RDA 2023).

Według dostępnych danych, zespół Lennoxa-Gastauta występuje u 1-2% chorych z padaczką oraz u 3-4% dzieci ze zdiagnozowaną padaczką. Zgodnie z danymi LGS Foundation w USA żyje około 48 000 chorych z LGS - 13 400 z nich to dzieci poniżej 18 roku życia. Badacze przewidują, że na całym świecie jest ich aż 1 mln. Według tych danych zapadalność wynosi 26 na 100 000 dzieci w wieku 10+ lat (Amrutkar 2022, LGS 2023).

Zgodnie z raportem EMA, przegląd danych dotyczących rozpowszechnienia LGS w krajach Unii Europejskiej wskazuje na występowanie 0,33-2,01 przypadków tej choroby na 10 tys. osób (EMA 2019). Oszacowano, że na terenie Unii Europejskiej mieszka ok. 103 tys. osób z diagnozą LGS (EMA 2023). W ramach raportu EMA dokonano przeglądu wskaźników śmiertelności pacjentów z LGS w celu oszacowania mediany przeżycia pacjentów. W wyszczególnionym badaniu oszacowano, że śmiertelność chorych z LGS jest na poziomie 7% dla średniego okresu obserwacji 9,7 roku (EMA 2019). Według danych pochodzących

z najnowszych badań epidemiologicznych prowadzonych w Wielkiej Brytanii i Niemczech wskaźniki rozpowszechnienia LGS zawierają się w zakresie 2,89-6,5 na 100 tys. osób (Chin 2021, Strzelczyk 2021). Na podstawie odnalezionych informacji, dotyczących chorobowości w zespole Lennoxa-Gastauta w niektórych krajach europejskich, USA i w populacji ogólnej, utworzono schemat, przedstawiający porównanie poszczególnych wartości w zależności od kraju i populacji - patrz Ryc. 3. Według zaprezentowanych danych chorobowość w zespole Lennoxa-Gastauta mieści się w zakresie od 3 (Finlandia) do 39 (Niemcy) na 100 tys. pacjentów (Lund 2021, Strzelczyk 2021). W przypadku chorobowości dotyczącej populacji dziecięcej, chorobowość zawiera się w przedziale od 2 (Finlandia, dzieci od 0-14 lat) do 26 (USA, dzieci od 0-10 lat) na 100 tys. pacjentów (Lund 2021, Trevathan 1997). Szacuje się, że chorobowość w populacji dorosłych, raportowana dla populacji globalnej wynosi 6-14 przypadków na 100 tys. pacjentów (Forsgren 2015, LGS 2023, EF 2020).

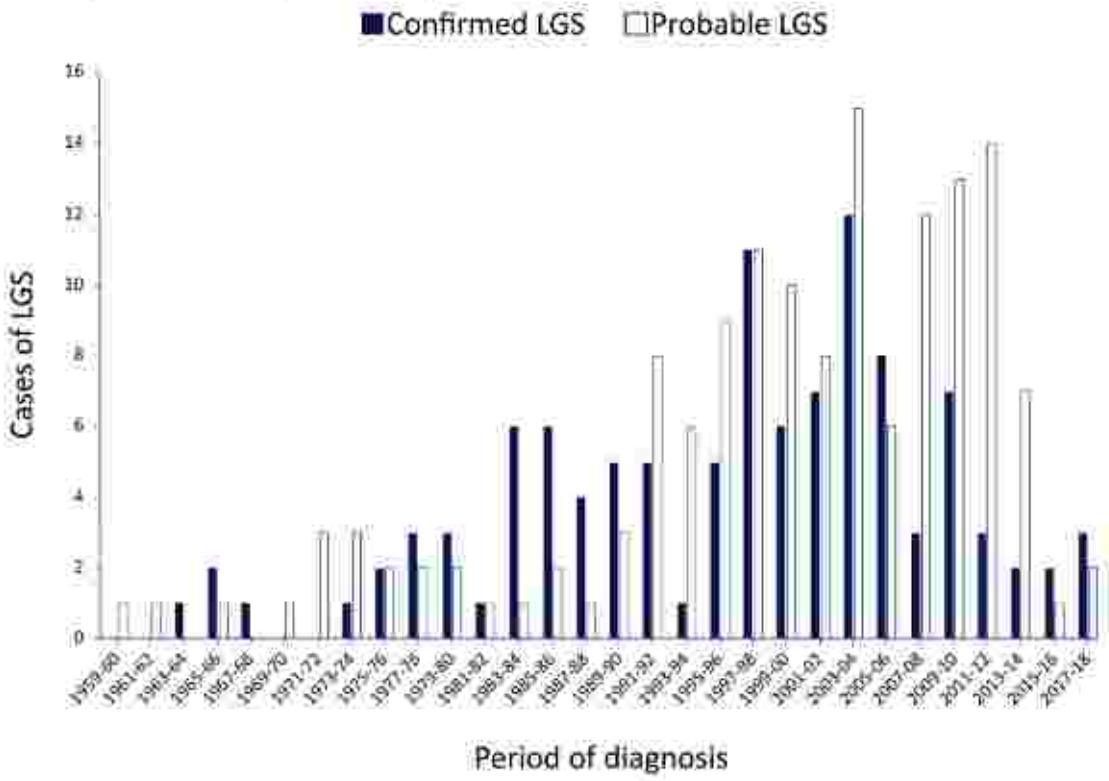
Ryc. 3. Chorobowość w zespole Lennoxa-Gastauta w wybranych krajach.



[1] Lund 2021; [2] Epidyolex EMA; [3] Strzelczyk 2021; [4] Forsgen 20015, LGS 2023, EF 2020; [5] Orphanet; [6] Trevathan 1997.

Odnaleziono także dane, dotyczące m.in. podstawowej opieki zdrowotnej w populacji brytyjskiej, z których wynika, że liczba potwierdzonych lub prawdopodobnych przypadków LGS rosła od roku 1959 i osiągnęła swój pik w latach 2003-04 (Chin 2021).

Ryc. 4. Diagnostyka padaczki u chorych z potwierdzonym lub prawdopodobnym LGS w Wielkiej Brytanii na przestrzeni lat (Chin 2021).



Podsumowanie dokładnych wartości poszczególnych wskaźników chorobowości wyekstrahowanych z poszczególnych badań przeprowadzonych w wymienionych krajach przedstawiono w Tab. 2. Wyraźnie zauważalny jest fakt, iż większość danych jest dosyć przestarzała. Najbardziej aktualne badania dotyczą populacji niemieckiej oraz brytyjskiej.

Tab. 2. Chorobowość związana z zespołem Lennoxa-Gastauta (EMA 2019, Strzelczyk 2021, Orphanet).

Publikacja	Rok	Kraj	Populacja, wiek	Chorobowość na 10 tys.	Chorobowość na 100 tys.
Strzelczyk 2021	2016	Niemcy	Łącznie	3,92	39,2
Orpha.net*	-	-		2,50	25,0
Maremmani et al (1991)	1985	Włochy		2,01	20,1
Granieri et al (1983)	1978	Włochy		0,89	8,9
Olafsson et al(1999)	1993	Islandia		0,89	8,9
Chin 2021** (potwierdzona + rozważana prawdopodobna)	2017	UK		0,578	5,8
Syvertsen et al (2015)	2014	Norwegia		0,33	3,3
Zakres	**Niezależnie od wieku: od 3 do 39 na 100 tys.**				
Waaler et al (2000)	1995	Norwegia	6-12	2,07	20,7
Sidenvall et al (1996)	1985	Szwecja	0-16	1,67	16,7
Eirksson et al (1997)	1992	Finlandia	0-15	0,72	7,2
Beilmann et al (1999)	1997	Estonia	0-19	1,0	10,0

Publikacja	Rok	Kraj	Populacja, wiek	Chorobowość na 10 tys.	Chorobowość na 100 tys.
Endziniene et al (1997)	1995	Litwa	0-9	1,8	18,0
Zakres	**Populacja pediatryczna: od 7 do 21 na 100 tys.**				

* Zakres od 1 do 5 na 10 tys.; ** chorzy zidentyfikowani poprzez *UK Clinical Practice Research Datalink (CPRD) GOLD database* (01/01/1987-31/1b0/2018); potwierdzona diagnoza LGS - na podstawie kodu odczytu dla LGS; rozważana prawdopodobna - na podstawie kodu odczytu ICD-10 dla epilepsji i co najmniej jednej recepty na rufinamid w ciągu roku od rozpoznania.

Nie zidentyfikowano publikacji, dotyczących epidemiologii zespołu Lennoxa-Gastauta w Polsce. Z tego powodu postanowiono wykorzystać wskaźnik chorobowości raportowany dla populacji brytyjskiej (najnowsze, obok badania dla populacji niemieckiej, badanie epidemiologiczne dla analizowanej jednostki chorobowej). Na wybór powyższego założenia miał wpływ również fakt, iż liczebność populacji brytyjskiej jest bliższa populacji polskiej w porównaniu z populacją niemiecka oraz informacja, iż w badaniu dotyczącym populacji brytyjskiej podano wskaźnik dla potwierdzonych przypadków LGS, czego nie zrobiono dla populacji niemieckiej. W celu jak najdokładniejszego określenia liczby chorych z diagnozą Lennoxa-Gastauta w Polsce, wykorzystano więc wskaźnik dotyczący potwierdzonych przypadków LGS na 10 tys. osób, który raportowano w publikacji Chin 2021 (wartość wskaźnika=0,289). Zgodnie z najnowszym raportem Głównego Urzędu Statystycznego (GUS), dotyczącym stanu i struktury ludności oraz ruchu naturalnego w przekroju terytorialnym na dzień 31 grudnia 2022, liczebność populacji w Polsce wynosi 37 766 327 osób (GUS 2023). Po uwzględnieniu wskaźnika chorobowości można sądzić, że **w Polsce jest ok. 1 091 rozpoznanych i potwierdzonych przypadków zespołu Lennoxa-Gastauta.**

Tab. 3. Spodziewana liczba chorych w PL (potwierdzonych LGS). Ekstrapolacja danych UK (Chin 2021, GUS 2023).

Liczba PL (GUS)	37 766 327
Chorobowość w UK- potwierdzone przypadki LGS na 10 tys.	0,289
Chorobowość w PL	**1091**

2.1.1.2 Zespół Dravet

Napady padaczkowe związane z zespołem Dravet zaczynają się zwykle w wieku od 3 do 9 miesięcy życia (średnia i mediana wieku to 6 miesięcy). W rzadkich przypadkach choroba może zacząć się ujawniać już od pierwszego miesiąca życia lub dopiero od ok. 20 miesiąca życia. Początek objawów przed 2 miesiącem lub po 15 miesiącach życia powinien być sygnałem alarmowym dla klinicystów - zalecane jest dokładne pochylenie się nad diagnozą i rozważenie dalszych badań w celu wykluczenia innych chorób (Zuberi 2022, Dravet 2000, Dravet 2019, Brunklaus 2012, Wolff 2011).

Zespół Dravet jest zaliczany do chorób rzadkich, z tego powodu jego częstość występowania nie jest dobrze znana (Dravet & Guerrini 2011). Według danych ILEA DS występuje w ok. 6,5 na 100 000 żywych narodzin (Zuberi 2022). Globalnie szacuje się, że rozpowszechnienie zespołu Dravet wynosi od 1:40 000 do 1:15 700 przypadków (EC 2021). W 1990 prawdopodobna zapadalność na DS w USA wynosiła mniej niż 1:40 000 chorych (Dravet & Guerrini 2011). Według danych na 2015 rok, zapadalność na DS w populacji chorych dzieci z USA wynosiła 1:15 700 (Krueger 2015). W Europie współczynnik zapadalności na DS

oszacowano na 1:22 000 przypadków (DE 2023). Odnaleziono również badania, w których oszacowano zapadalność i/lub rozpowszechnienie DS w Szwecji, Wielkiej Brytanii czy Danii – ich wartości zestawiono w Tab. 4.

Tab. 4. Dane dotyczące zapadalności i rozpowszechniania zespołu Dravet w zidentyfikowanych populacjach chorych.

Wariant	Źródło	Populacja	Zapadalność (w czasie)	Rozpowszechnienie
MIN	EC 2021	globalnie	-	1/40 000
MAX			-	1/15 700
-	DE 2023	Europa	1/22 000 (bd)	-
-	DC 2023	globalnie	-	1/30 000
Dzieci <18 r.ż.	Rosander 2015	Szwecja	1/33 000 (5 lat)	1/45 700
Potwierdzone przypadki	Pickrell 2022	UK	-	1,1/100 000
Prawdopodobne przypadki			-	0,6/100 000
Dzieci w wieku 3-7 lat z mutacją *SCN1A*	Brunklaus 2012	UK	1/40 900 (5 lat)	-
-			1/28 600 (szacunki - 5 lat)	-
Dzieci	Krueger 2015	USA	1/15 700 (3,5 roku)	-
Dzieci w wieku 4-9 lat z mutacją *SCN1A*	Bayat 2015	Dania	1/22 000 (5 lat)	-

W jednym z odnalezionych badań oszacowano, że współczynnik śmiertelności związany z zespołem Dravet wynosi 15,84 [98%CI: 9,01; 27,85] na 1 000 pacjento-lat, co przekłada się na blisko 15% ryzyko zgonu po 10 latach obserwacji od momentu postawienia diagnozy DS (Cooper 2016). Potwierdza to wcześniejsze doniesienia odnośnie wysokiej śmiertelności w DS, wahającej się od 17,5% wg baz medycznych do 3,75% wg bazy prowadzonej przez rodziców (Cooper 2016, Dravet 2012, Skluzacek 2011, Sakauchi 2011). Jednym z powodów, uzasadniających występowanie różnicy w wartościach współczynników śmiertelności jest fakt, iż dane medyczne mogą obejmować cięższe przypadki chorych, podczas gdy rejestry prowadzone przez rodziców mogą być bardziej heterogeniczne i oparte na diagnostyce molekularnej *SCN1A*, co dopuszcza występowanie padaczki innej niż tej związanej z zespołem Dravet (Mullen 2009). Dodatkowo oszacowano również ryzyko wystąpienia SUDEP (ang. *Sudden Unexpected Death in Epilepsy*) u chorych z zespołem Dravet – 9,32 [98%CI: 4,45; 19,45] na 1 000 pacjento-lat (Cooper 2016).

Nie zidentyfikowano publikacji, dotyczących epidemiologii zespołu Dravet w Polsce. Z tego powodu postanowiono wykorzystać wskaźnik chorobowości raportowany dla populacji brytyjskiej. Wykorzystany wskaźnik dotyczył potwierdzonych przypadków zespołu Dravet, ekstrapolowanych na populację brytyjską i pochodził z kohortowego badania Pickrell 2022 (wartość wskaźnika 1,1/100 tys. osób). Zgodnie z najnowszym raportem Głównego Urzędu Statystycznego (GUS), dotyczącym stanu i struktury ludności oraz ruchu naturalnego w przekroju terytorialnym na dzień 31 grudnia 2022, liczebność populacji w Polsce wynosi

37 766 327 osób (GUS 2023). Po uwzględnieniu wskaźnika chorobowości można sądzić, że **w Polsce jest ok. 415 rozpoznanych i potwierdzonych przypadków zespołu Dravet.**

Tab. 5. Spodziewana liczba chorych w PL (potwierdzonych LGS). Ekstrapolacja danych UK (Pickrell 2022, GUS 2023).

Liczba PL (GUS)	37 766 327
Chorobowość w UK- potwierdzone przypadki DS na 100 tys.	1,1
Chorobowość w PL	**415**

2.2 Opis technologii opcjonalnych - aktualny status finansowania

Fenfluramina (Fintepla®) nie jest aktualnie refundowana w Polsce w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennoxa-Gastauta i zespołem Dravet.

W ramach wskazania refundacyjnego, zawierającego bezpośrednio nazwę choroby refundowane w Polsce, w ramach refundacji aptecznej, są: briwaracetam (treść wskazania pozarejestracyjnego objętego refundacją: „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 Lennoxa-Gastauta, Zespołu Dravet, zespołu Westa i innych rzadkich genetycznie uwarunkowanych encefalopatii padaczkowych") oraz styrypentol (treść wskazania objętego refundacją: „Terapia wspomagająca (w skojarzeniu z klobazamem [nierefundowany, zarejestrowany u chorych od 6 r.ż.] i walproinianem) u pacjentów cierpiących na ciężką miokloniczną padaczkę niemowląt (zespół Dravet) z uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi opornymi na leczenie klobazamem i walproinianem"; Obwieszczenie MZ 2023).

Pozostałe leki stosowane w leczeniu zespołu Lennoxa-Gastauta i zespołu Dravet są finansowane ze środków publicznych, w ramach refundacji aptecznej, w różnych wskazaniach refundacyjnych, dotyczących leczenia padaczki. Nie są to jednak leki dedykowane do leczenia napadów padaczkowych związanych z konkretnymi rzadkimi zespołami padaczkowymi (zespół Dravet, zespół Lennoxa-Gastauta). Z uwagi na szeroki wachlarz leków stosowanych w leczeniu padaczki, pogrupowano je w 25 grupach limitowych, zestawionych w Tab. 6. Zestawienie leków stosowanych w leczeniu padaczki i stanowiących podstawy limitu w grupach przedstawiono w aneksie 14.10.

Tab. 6. Grupy limitowe, w ramach których finansowane są leki stosowane w leczeniu padaczki w Polsce (Obwieszczenie MZ 2023).

Nr i nazwa grupy limitowej
155.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - fenobarbital - postacie do podawania doustnego
156.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - fenytoina
157.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - etosuksymid
158.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - benzodiazepiny
159.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - karbamazepina - stałe postacie farmaceutyczne

Nr i nazwa grupy limitowej
159.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - karbamazepina - płynne postacie farmaceutyczne
160.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - oksykarbazepina - stałe postacie farmaceutyczne
160.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - oksykarbazepina - płynne postacie farmaceutyczne
161.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postacie farmaceutyczne o normalnym uwalnianiu
161.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postacie farmaceutyczne o przedłużonym uwalnianiu
162.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - wigabatryna - płynne postacie farmaceutyczne
162.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - wigabatryna - stałe postacie farmaceutyczne
162.3, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - tiagabina - stałe postacie farmaceutyczne
163.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - stałe postacie farmaceutyczne
163.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - płynne postacie farmaceutyczne
164.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - topiramat
165.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna
166.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne
166.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetiracetam - płynne postacie farmaceutyczne
181.1, Leki przeciwlękowe - diazepam do podawania doodbytniczego (wlewki)
244.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lakozamid - stałe 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
259.0, Leki nasenne i uspokajające - midazolam
260.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - cenobamat

3 Metody

3.1 Kryteria włączenia i wykluczenia

Poszukiwano dowodów naukowych umożliwiających porównanie fenfluraminy z placebo, stosowanymi w terapiach dodanych do terapii standardowych. Włączono badania spełniające ściśle zdefiniowane kryteria włączenia.

3.1.1 Kryteria włączenia

Populacja:

- chorzy w wieku od 2 lat, doświadczający napadów padaczkowych związanych z zespołem Dravet i zespołem Lennoxa-Gastauta;

Interwencja:

- Fenfluramina (Fintepla®) w terapii dodanej do leczenia standardowego;

Komparatory:

- placebo w terapii dodanej do leczenia standardowego;

Punkty końcowe:

Ocena skuteczności:

- miesięczna[3] częstość występowania napadów drgawkowych (ang. *monthly convulsive seizure frequency*, MCSF);
- zmiany w częstościach występowania poszczególnych typów napadów (w porównaniu do stanu wyjściowego): napadów prowadzących do upadku (DSs), policzalnych napadów ruchowych, uogólnionych napadów toniczno-klonicznych (GTC), napadów tonicznych (TS), napadów atonicznych (AS);
- odsetki chorych, którzy uzyskali redukcję MCSF na poszczególnych poziomach tj. ≥25%, ≥50%, ≥75%, blisko 100%[4] , 100%;
- najdłuższy okres bez napadów drgawkowych;
- dni wolne od napadów drgawkowych;
- pacjenci z klinicznie istotną poprawą w ocenie badacza oraz opiekunów;
- jakość życia według skali CGI-I w ocenie badacza oraz opiekunów;
- odsetki chorych, u których wystąpiła bardzo duża lub duża oraz jakakolwiek poprawa jakości życia;
- jakość życia według skali QoLCE, PedsQL oraz BRIEF.

Ocena bezpieczeństwa:

[3] Na 28 dni.

[4] Chorzy u których wystąpił nie więcej niż 1 napad drgawkowy.

- poważne zdarzenia niepożądane (ang. *serious adverse events*, sAEs);
- niekardiologiczne zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*, AEs) łącznie oraz poszczególne;
- poważne zdarzenia niepożądane (ang. *serious treatment-emergent adverse events*, sTEAEs);
- zdarzenia niepożądane (ang. *treatment-emergent adverse events*, TEAEs) łącznie i poszczególne;
- spadek masy ciała ≥7% masy początkowej;
- sercowe AEs, w tym tętnicze nadciśnienie płucne oraz klinicznie istotne choroby układu krążenia (w tym m.in. choroby dotyczące zastawek serca).

Rodzaje badań:

Do analizy **efektywności klinicznej** włączono badania pierwotne, które zostały określone jako:

- prospektywne,
- randomizowane,
- z grupą kontrolną.

W celu oceny **efektywności praktycznej** poszukiwano badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w których oceniano stosowanie fenfluraminy w analizowanej populacji chorych. Wykluczano badania, w których obserwacji poddano mniej niż 25 pacjentów, ze względu na ich niską wiarygodność. Nie wprowadzono żadnych kryteriów ograniczających ze względu na typ komparatora lub jego brak.

Poszukiwano badań/opracowań wtórnych, wykazujących cechy przeglądu systematycznego, tj. sprecyzowane pytanie kliniczne, przeszukiwanie prowadzone niezależnie przez co najmniej dwóch analityków w co najmniej dwóch bazach informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE i/lub *the Cochrane Library*), oraz raportów HTA/opracowań oceniających raporty HTA, w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo fenfluraminy w analizowanej populacji chorych, zgodnie z kryteriami włączenia dla badań pierwotnych.

Włączono publikacje w językach: angielskim i polskim (na etapie strategii wyszukiwania publikacji w bazach danych nie wprowadzono filtrów ograniczających język publikacji).

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy.

3.1.2 Kryteria wykluczenia

Wykluczono doniesienia ze względu na następujące kryteria:

- poglądowy i przeglądowy charakter publikacji,
- badania opisowe (w tym opisy przypadków lub serii przypadków),
- badania, dla których wyniki dostępne są jedynie w postaci doniesień konferencyjnych, a nie pełnotekstowej publikacji,
- badania dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych,
- badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia,
- badania przeprowadzone w populacji zdrowych ochotników;

- brak publikacji pełnotekstowej;
- badania obserwacyjne przeprowadzone w populacji ≤25 chorych.

3.2 Strategie wyszukiwania badań

Elektroniczne systemy baz danych przeszukiwano z datą odcięcia 26 września 2023 r. Wyszukiwanie prowadzone było niezależnie przez dwie osoby ([redacted]). W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie odpowiednio dla systemu baz danych MEDLINE (PubMed), EMBASE, *the Cochrane Library* oraz *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD). Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii. Zastosowane strategie wyszukiwania ograniczały się jedynie do uwzględnienia nazwy choroby i analizowanej substancji czynnej. Nie zastosowano ograniczeń dotyczących obecności i rodzaju komparatora, punktów końcowych oraz języka publikacji.

Przy pomocy przedstawionych strategii poszukiwano randomizowanych kontrolowanych badań pierwotnych i opracowań wtórnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo fenfluraminy w porównaniu z placebo oraz badań oceniających efektywność praktyczną fenfluraminy w analizowanej populacji chorych zgodnie ze schematem PICO niniejszej analizy. Strategie wyszukiwania badań dla fenfluraminy w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennoxa-Gastauta i zespołem Dravet przedstawiono odpowiednio w aneksie 14.1 i 14.2.

3.3 Selekcja informacji

Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy ([redacted]). Protokół zakładał, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensu.

Selekcji badań dokonywano w oparciu o kontekst kliniczny wg schematu PICO z uwzględnieniem powyższych kryteriów włączenia i wykluczenia badań z przeglądu systematycznego. Selekcję badań prowadzono etapowo, w pierwszej kolejności na podstawie abstraktów, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji (osiągnięto pełną zgodność między analitykami). Wykluczono badania w języku innym niż angielski i polski.

3.4 Źródła danych

Przeszukiwano następujące systemy baz danych pod kątem pierwotnych badań klinicznych, przeglądów systematycznych i metaanaliz dla fenfluraminy:

- MEDLINE (PubMed) z datą odcięcia 26 września 2023 r.,
- EMBASE (Elsevier) z datą odcięcia 26 września 2023 r.,
- *the Cochrane Library* z datą odcięcia 26 września 2023 r.,
- *Centre for Reviews and Dissemination* z datą odcięcia 26 września 2023 r.

Dodatkowo przeszukano systemy baz danych pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA). Dnia 26 września 2023 r. przeszukano bazy badań wtórnych na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych w tym:

- NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*),
- SBU (*Statens beredning för medicinsk utvärdering*),
- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*),
- SMC (*Scottish Medicines Consortium*),
- AWMSG (*All Wales Medicines Strategy Group*).

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- bibliografii odnalezionych doniesień pierwotnych,
- wyszukiwarek internetowych,
- rejestrów badań klinicznych (clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu, w celu odnalezienia badań zakończonych, ale nieopublikowanych).

3.5 Ocena wiarygodności badań

Ocena wiarygodności badań klinicznych była prowadzona niezależnie przed dwóch analityków ([redacted]).

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania randomizowanych badań oceniano przy użyciu COCHRANE (Higgins 2011), patrz aneks 14.1.

Dodatkowo badania oceniano pod kątem:

- opisu metodyki badania ze wskazaniem, czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie:
  - wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną,
  - równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej,
  - wykazanie, że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej,
- kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania,
- opisu procedury przypisania osób badanych do technologii,
- charakterystyki grupy osób badanych,
- charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane,
- wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu,
- informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem,
- wskazania źródeł finansowania badania,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,

- okresu obserwacji.

Podsumowanie jakości randomizowanych badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego przedstawiono w rozdziale 4.2.1.2.

W aneksie 14.9 przedstawiono krytyczną ocenę włączonych randomizowanych badań klinicznych.

3.6 Strategia ekstrakcji danych

Dane były ekstrahowane z doniesień klinicznych ([redacted]) przy użyciu przygotowanego uprzednio przez jednego z autorów opracowania elektronicznego formularza, a następnie sprawdzane niezależnie przez innego badacza ([redacted]) pod kątem dokładności.

Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

- metodologia badania,
- charakterystyka badanej populacji,
- wyniki zdrowotne (skuteczność),
- zdarzenia niepożądane.

3.7 Analiza statystyczna

Analizowane dane dotyczące miar efektywności były zmiennymi ciągłymi i dychotomicznymi. Jako miarę przewagi jednej terapii nad drugą wykorzystano miary względne, takie jak iloraz szans (ang. *odds ratio*, OR) oraz miary bezwzględne, takie jak różnica ryzyka (ang. *risk difference*, RD). W niektórych badaniach włączonych do przeglądu, część wyników przedstawiono w postaci ryzyka względnego (ang. *risk ratio*, RR).

Dodatkowo siłę interwencji przedstawiono w postaci liczby chorych, których należy leczyć, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu albo uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny w określonym czasie (NNT, ang. *number needed to treat*), lub uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny (NNH, ang. *number needed to harm*). Dla parametrów NNT i NNH w indeksie dolnym podano horyzont czasowy obserwacji. Dla zmiennych ciągłych różnicę oceniono z wykorzystaniem średniej różnicy (MD, ang. *mean difference*; WMD, ang. *weighted mean difference*). Dla powyższych miar wyznaczono również 95% przedziały ufności [95%CI].

W przypadku metaanaliz wyników (przeprowadzonych w programie RevMan wersja 5.4) domyślnie stosowano stały model danych opierający się na jednorodności analizowanych wyników (ang. *fixed effect model*). W przypadku, gdy porównywane badania charakteryzowały się dużą heterogenicznością potwierdzoną statystyką (I^2 powyżej 75%), nie przeprowadzano metaanalizy.

Dodatkowe obliczenia statystyczne wykonywano za pomocą Microsoft Excel 365. Wykresy *forest plot* wygenerowano w programie RevMan wersja 5.4.

4 Wyniki przeglądu systematycznego

4.1 Wyniki wyszukiwania opracowań wtórnych

W celu odnalezienia opracowań wtórnych dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa fenfluraminy w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Dravet i zespołem Lennoxa-Gastauta jako dodatek do leczenia innymi lekami przeciwpadaczkowymi u pacjentów w wieku od 2 lat w porównaniu z placebo dodanym do stosowanych leków przeciwpadaczkowych, przeszukiwano bazy MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library* oraz *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) z data odcięcia 26 września 2023 r.

Poszukiwano przeglądów systematycznych dotyczących stosowania fenfluraminy w analizowanym wskazaniu (zgodnie z kryteriami włączenia i wykluczenia), posiadających cechy wiarygodnego przeglądu systematycznego literatury. Pod uwagę brano publikacje jedynie w języku polskim lub angielskim.

Strategie wyszukiwania badań (bez podziału na badania pierwotne i wtórne) przedstawiono w rozdziale 3.2 i aneksie 14.1 oraz 14.2.

Do dnia 26.09.2023 r. zidentyfikowano 2 opracowania wtórne, w których zawarto m.in. badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo fenfluraminy w porównaniu z placebo w terapii dodanej do aktualnie stosowanego leczenia w populacji chorych z zespołem Lennoxa-Gastauta oraz 7 opracowań wtórnych, w których zawarto m.in. badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo fenfluraminy w porównaniu z placebo w terapii dodanej do aktualnie stosowanego leczenia w populacji chorych z zespołem Dravet, zgodnie z przyjętymi kryteriami włączenia i wykluczenia (patrz rozdz. 3.1 i 3.1.2) Odnalezione opracowania wtórne: **Balagura 2020, Devi 2021, Lattanzi 2023, Tabaee Damavandi 2023, Sharawat 2021, Wu 2022 oraz Zhang 2021 zostały włączone do niniejszego raportu.**

Diagram wg QUROM/PRISMA przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań (pierwotnych i wtórnych) przedstawiono w rozdziale 4.2.

Listę włączonych i wykluczonych opracowań wtórnych przedstawiono odpowiednio w rozdz. 14.6 i 14.8.

Tab. 7. Charakterystyka włączonych opracowań wtórnych.

Badanie	Metoda badania, cel	Bazy danych, data odcięcia	Rodzaj badań	Populacja	Interwencje	Wnioski autorów
Balagura 2020	Przegląd systematyczny, którego celem była ocena skuteczności i tolerancji fenfluraminy w oparciu o dowody kliniczne w populacji chorych z zespołem Dravet i zespołem Lennoxa-Gastauta	Medline, Embase, *Clinical Trial Database*; data odcięcia lipiec 2020 r.	Badania kliniczne	Chorzy z zespołem Dravet i zespołem Lennoxa-Gastauta	Fenfluramina, placebo	Bardzo dobra skuteczność FF zarówno w zespole Lennoxa-Gastauta jak i Dravet w zakresie redukcji obciążenia chorego napadami oraz dłuższego okresu bez napadów, szczególnie obiecująca w przypadku DS. W zakresie bezpieczeństwa FF okazała się być dobrze tolerowanym i bezpiecznym lekiem.
Devi 2021	Przegląd systematyczny i metaanaliza, których celem było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa ASM w terapii dodanej w leczeniu DS	PubMed, Embase; data odcięcia 8 grudnia 2020 r.	RCT	Chorzy z zespołem Dravet	Fenfluramina, styrypentol, kannabidiol, placebo	Fenfluramina jest skuteczną i bezpieczną opcją terapeutyczną stosowaną w terapii dodanej zespołu Dravet, szczególnie w porównaniu z placebo. Fenfluramina jest najbezpieczniejszą spośród 3 wymienionych wcześniej technologii z uwagi na mniejszą częstość występowania sTEAEs.
Lattanzi 2023	Przegląd systematyczny i metaanaliza, identyfikujące porównywalnie skuteczne i tolerowane ASM, stosowne w leczeniu napadów drgawkowych związanych z zespołem Dravet	Medline (*via* PubMed), Embase, the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), rejestr *clinicaltrials.gov*; data odcięcia 4 stycznia 2023 r.	Randomizowane, podwójnie lub pojedynczo zaślepione, kontrolowane placebo badania z grupami równoległymi, dotyczące porównania ASM vs PLA.	Chorzy z zespołem Dravet	Fenfluramina, styrypentol, kannabidiol, sotiklestat, placebo	Istnieją wysokiej jakości dowody, dokumentujące skuteczność i tolerancję chlorowodorku fenfluraminy, styrypentolu, kannabidiolu i sotiklestatu w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Dravet, oraz pozwalające na analizę oczekiwanych wyników w zakresie redukcji częstości występowania napadów drgawkowych i profilu tolerancji.
Tabaee Damavandi 2023	Przegląd systematyczny i metaanaliza, których celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa leczenia napadów drgawkowych u chorych z padaczką	Medline (*via* PubMed), the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), rejestr *clinicaltrials.gov*; data odcięcia 3.	Randomizowane, podwójnie lub pojedynczo zaślepione, kontrolowane placebo badania dotyczące porównania FF vs PLA	Chorzy z padaczką oraz niewystarczająco kontrolowanymi napadami podczas stosowania leków przeciw-padaczkowych	Fenfluramina, placebo	Unikatowy mechanizm działania FF przemawia za tym, że jest ona nową opcją terapeutyczną dla chorych z DS i LGS. Fenfluramina skutecznie redukuje częstość występowania napadów drgawkowych u chorych ze wspomnianymi schorzeniami. Odnotowana w grupie fenfluraminy większa częstość występowania niektórych zdarzeń niepożądanych, a mianowicie zmniejszony apetyt, biegunka i spadek masy ciała nie wydają się być

Badanie	Metoda badania, cel	Bazy danych, data odcięcia	Rodzaj badań	Populacja	Interwencje	Wnioski autorów
		tydzień czerwca 2022 r.				znaczące, szczególnie biorąc pod uwagę jej skuteczność w zakresie redukcji częstość napadów drgawkowych. Dodatkowym uzasadnieniem jest fakt, iż wymienione zdarzenia nie są związane z układem sercowo-naczyniowym.
Sharawat 2021	Przegląd systematyczny i metaanaliza, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo FF	Medline, Embase, CENTRAL, Google Scholar, baza danych naukowych (ang. *Web of Science database*), *clinicaltrials.gov*; data odcięcia 31 lipca 2020 r.	Przegląd systematyczny: randomizowane i nierandomizowane badania kliniczne, z grupą kontrolną i/lub bez niej, retro-spektywne i prospektywne badania kohortowe, badania dotyczące pojedynczych przypadków; Metaanaliza: RCT	Chorzy z zespołem Dravet (ze szczególnym uwzględnieniem populacji dziecięcej)	Fenfluramina, placebo	Fenfluramina wykazała klinicznie istotną skuteczność w leczeniu chorych z zespołem Dravet, niezależnie od jednoczesnego stosowania styrypentolu. Stosowania FF nie jest związane z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Podsumowując, fenfluramina może być ważną i skuteczną, nową opcją terapeutyczną dla chorych z zespołem Dravet, redukującą częstość towarzyszących temu schorzeniu napadów.
Wu 2022	Przegląd systematyczny i metaanaliza, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo FF	Medline, Embase, the Cochrane Library, baza danych naukowych, *clinicaltrials.gov*; data odcięcia 3 marca 2022 r.	Przegląd systematyczny: RCT, badania dotyczące przedłużonej obserwacji (OLE), badania post-komercyjne; Metaanaliza: RCT	Chorzy ze zdiagnozowanym zespołem Dravet	Fenfluramina, styrypentol, kannabidiol, sotyklestat, placebo	Zgodnie z wynikami porównania pośredniego, kannabidiol jest nieco mniej skuteczny i mniej bezpieczny w porównaniu do pozostałych 3 leków przeciwpadaczkowych. Fenfluramina i sotyklestat okazały się być najbezpieczniejsze.
Zhang 2021	Przegląd systematyczny i metaanaliza, których celem była ocena skuteczności, bezpieczeństwa i tolerancji FF	Medline (Ovid i PubMed), Embase, the Cochrane Library, baza danych naukowych,	Randomizowane, podwójnie zaślepione badania kliniczne z grupą kontrolną w postaci placebo	Chorzy z zespołem Dravet (ze szczególnym uwzględnieniem populacji dziecięcej)	Fenfluramina, placebo	W odniesieni do populacji dzieci i młodzieży, fenfluramina jest skutecznym lekiem przeciwpadaczkowym w leczeniu zespołu Dravet. Stosowanie FF wiązało się z klinicznie istotną redukcją częstości napadów i generalnie omawiana interwencja może być dobrze tolerowana.

Badanie	Metoda badania, cel	Bazy danych, data odcięcia	Rodzaj badań	Populacja	Interwencje	Wnioski autorów
		Google Scholar *clinicaltrials.gov*; data odcięcia 31 grudnia 2019 r.				

ASM – lek przeciwpadaczkowy (ang. *anti-seizure medication*); DS – zespół Dravet (ang. *Dravet Syndrome*); FF - fenfluramina; OLE – obserwacja przedłużona o charakterze otwartym (ang. *Open-Label Extension*); PLA - placebo; sTEAEs - poważne zdarzenia niepożądane (ang. *serious Treatment-Emergent Adverse Events*); TEAEs - zdarzenia niepożądane (ang. *treatment-emergent adverse events*).

Tab. 8. Główne wyniki włączonych opracowań wtórnych$.

	Badanie/ metaanaliza	Interwencje	N	Skuteczność w terapii zespołu Dravet	Bezpieczeństwo w terapii zespołu Dravet
Zespół Lennoxa-Gastauta					
Balagura 2020	Knupp 2022	FF 0,7 mg/kg/d PLA	87 87	• redukcja mediany miesięcznej liczby napadów drgawkowych, prowadzących do upadku=26,5%; • odsetek chorych u których wystąpiła ≥50% redukcja częstości DSs: 25,3; • odsetek chorych u których wystąpiła ≥50% redukcja częstości DSs: 10,3%.	• 1 SUDEP oceniony jako niezwiązany z leczeniem.
	Lagae 2018	FF 0,1-0,8 mg/kg/d		• procentowa redukcja mediany częstości występowania napadów drgawkowych (ostatnia wizyta vs stan wyjściowy) wynosiła 58%; • odsetek chorych, u których wystąpiła ≥50% redukcja częstości DSs: 62% (*core study*), 67% (ocena długoterminowa); • odsetek chorych, u których wystąpiła ≥75% redukcja częstości DSs: 23% (*core study*), 33% (ocena długoterminowa); • najczęściej występujące zdarzenia niepożądane: spadek apetytu, obniżona czujność; • nie zaobserwowano echokardiograficznych objawów patologii zastawek serca lub nadciśnienia płucnego.	• najczęściej występujące zdarzenia niepożądane: zmniejszenie apetytu, obniżona czujność; • w badaniu ECHO nie zaobserwowano chorób zastawek serca czy nadciśnienia płucnego.
Tabaee Damavandi 2023	Knupp 2022	FF 0,7 mg/kg/d vs PLA	87 vs 87	• redukcja częstości występowania DSs ≥50%: RR=2,44 [95%CI: 1,19; 5,00], p=0,014; • chorzy, u których nie wystąpiły napady DSs: RR=1/87 0,33 [95%CI: 0,01; 8,07], p=ns; • chorzy, u których wystąpił 1 napad DSs: RR=1,00 [95%CI: 0,06; 15,73], p=ns.	W przebiegu całego badania nie odnotowano obecności chorób zastawek serca ani nadciśnienia płucnego. ECHO wykonane na końcu badania wykazało łagodną niedomykalność zastawki aortalnej bez zmian w strukturze morfologicznej, natomiast późniejsze wyniki badania ECHO były prawidłowe.
	Metaanaliza	FF 0,7 mg/kg/d vs PLA	-	Metaanaliza badań FF (niezależnie od dawki) vs PLA przeprowadzonych w populacji chorych z zespołem Lennoxa-Gastauta oraz Dravet:	Metaanaliza badań FF (niezależnie od dawki) vs PLA przeprowadzonych w populacji chorych z zespołem Lennoxa-Gastauta oraz Dravet:

	Badanie/ metaanaliza	Interwencje	N	Skuteczność w terapii zespołu Dravet	Bezpieczeństwo w terapii zespołu Dravet
				• ocena badaczy: istotna statystycznie większa w grupie FF0,7 poprawa jakości życia wg skali CGI-I: 6,11 [95% CI: 3,04; 12,28], p<0,001; • ocena opiekunów: istotna statystycznie większa w grupie FF0,7 poprawa jakości życia wg skali CGI-I: 5,09 [95% CI: 2,61; 9,90], p<0,001.	• AEs łącznie: RR=1,15 [95%CI: 0,97; 1,36], p=ns; • Poważne AEs: RR=1,18 [95%CI: 0,64;2,19], p=ns; • Spadek poziomu glukozy: RR=3,07 [95%CI: 0,66; 14,38], p=ns; • Spadek apetytu: RR=3,09 [95%CI: 1,91; 5,01], p<0,001; • Biegunka: RR=3,00 [95%CI: 1,56; 5,77], p<0,001; • Upadek: RR=0,70 [95%CI: 0,16; 2,98], p=ns; • Wycieńczenie: RR=1,90 [95%CI: 1,03; 3,52], p=0,041; • Letarg: RR=2,68 [95%CI: 0,92; 7,83], p=ns; • Zapalenie nosogardła: RR=0,67 [95%CI: 0,36; 1,24], p=ns; • Gorączka: RR=1,02 [95%CI: 0,44; 2,40], p=ns; • Drgawki: RR=0,53 [95%CI: 0,22; 1,27], p=ns; • Senność: RR=1,34 [95%CI: 0,75; 2,39], p=ns; • Infekcja górnych dróg oddechowych: RR=0,97 [95%CI: 0,42; 2,27], p=ns; • Wymioty: RR=1,25 [95%CI: 0,63; 2,46], p=ns; • Spadek masy ciała**: RR=3,77 [95%CI: 1,48; 9,53], p=0,005; • Zapalenie oskrzeli: RR=2,31 [95%CI: 0,56; 9,55], p=ns.
Zespół Dravet					

	Badanie/ metaanaliza	Interwencje	N	Skuteczność w terapii zespołu Dravet	Bezpieczeństwo w terapii zespołu Dravet
Balagura 2020	Ceulemans 2012†	FF 0,12-0,9 mg/kg OD	12	• ResR=75% Brak napadów w ciągu ostatniego roku: 70% chorych* SFP: zakres 1-19; średnia 6 lat 7 mies.	• Najczęstsze AEs: utrata apetytu (n=2), wycieńczenie (n=2), senność (n=1)
	Schoonjans 2017†	FF 0,16-0,69 mg/kg OD	9	• ResR=78% Mediana redukcji częstości napadów w przebiegu badania wynosiła 75% (zakres 28-100%)	• Senność (n=5), anoreksja (n=4), wycieńczenie (n=3), trudności ze snem (n=2)
	Lagae 2019*	FF 0,7 mg/kg OD FF 0,2 mg/kg OD Placebo	40 39 40	• ResR=68% Średnia redukcja MCSF=62,3% • ResR=38% Średnia redukcja MCSF=32,4% • ResR=12%	• Najczęściej występujące niekardiologiczne AEs podczas leczenia FF: spadek apetytu, biegunka, zapalenie nosogardła, letarg, senność i gorączka.
	Nabbout 2020	FF 0,4 mg/kg OD (w terapii dodanej do styrypentolu) Placebo	43 44	• ResR=54% Średnia redukcja MCSF=54% Mediana SFP=22 dni • ResR=5% Średnia redukcja MCSF=5% Mediana SFP=13 dni	• Najczęściej występujące niekardiologiczne AEs podczas leczenia FF: spadek apetytu, biegunka, zapalenie nosogardła, letarg, senność i gorączka.
Devi 2021	Metaanaliza (włączone badania oceniające FF - Lagae 2019 i Nabbout 2020; badania oceniające placebo: Lagae 2019, Nabbout 2020, Chiron 2000, Devinsky 2017, Miller 2020)	FF 0,7 mg/kg/d FF 0,4 mg/kg/d (w terapii dodanej do styrypentolu) Placebo	40 43 217	Metaanaliza: • **≥25% redukcja częstości napadów dla FF vs PLA (80% vs 39%): OR=9,35 [95%CI: 3,56; 24,56], p=0,02;** • **≥50% redukcja częstości napadów dla FF vs PLA (66% vs 18%): OR=17,42 [95%CI: 6,94; 43,72], p<0,05;** • **≥75% redukcja częstości napadów dla FF vs PLA (42% vs 4%): OR=29,97 [95%CI: 6,89; 130,41], p=0,01;** • **blisko 100% redukcja częstości napadów: FF vs PLA (11% vs 0,4%);**	Metaanaliza: Odsetki chorych z TEAEs: FF vs PLA (96% vs 77%): • spadek apetytu (41% vs 8%): OR=7,8 [95%CI: 2,6; 23,7], p<0,05; • biegunka (20% vs 7%): OR=3,3 [95%CI: 1,2; 8,9], p<0,05; • wycieńczenie (18% vs 4%): OR=6,1 [95%CI: 1,7; 22,1], p<0,05; • letarg (16% vs 5%): OR=3,7 [95%CI: 1,2; 11,9], p<0,05; • zapalenie nosogardła (17% vs 24%): OR=0,7 [95%CI: 0,2; 2,7], p=ns;

	Badanie/ metaanaliza	Interwencje	N	Skuteczność w terapii zespołu Dravet	Bezpieczeństwo w terapii zespołu Dravet
				• całkowita redukcja ryzyka napadów dla FF vs PLA: OR=0,11 ($NNT_{14/15\ tyg.}$=9). • **Poprawa jakości życia wg oceny CGIC: FF vs PLA (43% vs 29%): OR=4,1 [95%CI: 1,4; 12,4], p<0,05.**	• gorączka (16% vs 14%): OR=1,0 [95%CI: 0,2; 5,3], p=ns; • senność (10% vs 8%): OR=1,4 [95%CI: 0,2; 8,3], p=ns; • stan padaczkowy (5% vs 5%): OR=1,0 [95%CI: 0,1; 7,5], p=ns; • wymioty (8% vs 10%): OR=0,7 [95%CI: 0,2; 3,5], p=ns; Liczba chorych z sTEAEs: FF vs PLA: 13% vs 11%.
Lattanzi 2023	Metaanaliza (włączone badania oceniające FF vs PLA w leczeniu DS: Lagae 2019**, Nabbout 2020)	FF 0,2 mg/kg/d FF 0,5 mg/kg/d (w terapii dodanej do styrypentolu) FF 0,8 mg/kg/d	FF: N= 122; PLA: N= 84	Metaanaliza (FF niezależnie od dawki vs PLA): • **≥50% redukcja częstości napadów: OR=11,24 [95%CI: 4,76; 26,54], p<0,05;** • 100% redukcja częstości napadów drgawkowych: OR=4,96 [95%CI: 0,57; 42,89], p=ns; • **jakość życia wg skali CGI-I - ocena opiekunów: OR=3,14 [95%CI: 1,74; 5,68], p<0,05.**	Metaanaliza (FF niezależnie od dawki vs PLA): • AEs łącznie: OR=7,37 [95%CI: 2,52; 21,59], p<0,05; • sAEs łącznie: OR=0,99 [95%CI: 0,42; 2,33], p=ns.
Tabaee Damavandi 2023	Metaanaliza (włączone badania oceniające FF vs PLA w leczeniu DS: Lagae 2019**, Nabbout 2020)	FF 0,2 mg/kg/d	39	• **≥50% redukcja częstości napadów $FF_{0,2}$ vs PLA: RR=3,08 [95%CI: 1,24; 7,65], p=0,016;** 100% redukcja częstości napadów drgawkowych FF vs PLA: RR=7,18 [95%CI: 0,38; 134,51], p=ns; blisko 100% redukcja częstości napadów drgawkowych FF0,2 vs PLA: RR=11,28 [95%CI: 0,64; 197,29], p=ns; **najdłuższy SFP: ważona MD=15,40 [95%CI: 5,28; 25,52] dni, p=0,003;**	Metaanaliza badań FF (niezależnie od dawki) vs PLA przeprowadzonych w populacji chorych z zespołem Lennoxa-Gastauta oraz Dravet: • AEs łącznie: RR=1,15 [95%CI: 0,97; 1,36], p=ns; • Poważne AEs: RR=1,18 [95%CI: 0,64;2,19], p=ns; • Spadek poziomu glukozy: RR=3,07 [95%CI: 0,66; 14,38], p=ns; • Spadek apetytu: RR=3,09 [95%CI: 1,91; 5,01], p<0,001; • Biegunka: RR=3,00 [95%CI: 1,56; 5,77], p<0,001; • Upadek: RR=0,70 [95%CI: 0,16; 2,98], p=ns; • Wycieńczenie: RR=1,90 [95%CI: 1,03; 3,52], p=0,041;
		FF 0,5 mg/kg/d (w terapii dodanej do styrypentolu)	43	• **≥50% redukcja częstości napadów $FF_{0,5}$ vs PLA: RR=11,77 [95%CI: 2,95; 46,89], p<0,001;** 100% redukcja częstości napadów drgawkowych: RR=3,07 [95%CI: 0,13; 73,30], p=ns; blisko 100% redukcja częstości napadów drgawkowych $FF_{0,5}$ vs PLA: RR=11,25 [95%CI: 0,64; 197,44], p=ns;	

	Badanie/ metaanaliza	Interwencje	N	Skuteczność w terapii zespołu Dravet	Bezpieczeństwo w terapii zespołu Dravet
		FF 0,8 mg/kg/d FF niezależnie od dawki PLA	40 122 84	**najdłuższy SFP: ważona MD=16,30 [95%CI: 7,85; 24,76] dni, p<0,001;** • **≥50% redukcja częstości napadów $FF_{0,8}$ vs PLA: RR=5,40 [95%CI: 2,31; 12,60], p<0,001;** 100% redukcja częstości napadów $FF_{0,8}$ vs PLA: RR=7,18 [95%CI: 0,38; 134,51], p=ns; **blisko 100% redukcja częstości napadów FF vs PLA: RR=21,00 [95%CI: 1,27; 346,66], p=0,033;** **najdłuższy SFP: ważona MD=22,30 [95%CI: 13,58; 31,02] dni, p<0,001;** • **≥50% redukcja częstości napadów FF vs PLA (53,3% vs 8,3%): RR=5,61 [95%CI: 2,73; 11,54], p<0,001;** 100% redukcja częstości napadów drgawkowych FF vs PLA: RR=4,71 [95%CI: 0,57; 39,30], p=ns; **blisko 100% redukcja częstości napadów drgawkowych FF vs PLA (16,4% vs 0%): RR=13,43 [95%CI: 1,82; 99,15], p=0,011**	• Letarg: RR=2,68 [95%CI: 0,92; 7,83], p=ns; • Zapalenie nosogardła: RR=0,67 [95%CI: 0,36; 1,24], p=ns; • Gorączka: RR=1,02 [95%CI: 0,44; 2,40], p=ns; • Drgawki: RR=0,53 [95%CI: 0,22; 1,27], p=ns; • Senność: RR=1,34 [95%CI: 0,75; 2,39], p=ns; • Infekcja górnych dróg oddechowych: RR=0,97 [95%CI: 0,42; 2,27], p=ns; • Wymioty: RR=1,25 [95%CI: 0,63; 2,46], p=ns; • Spadek masy ciała^^: RR=3,77 [95%CI: 1,48; 9,53], p=0,005; • Zapalenie oskrzeli: RR=2,31 [95%CI: 0,56; 9,55], p=ns.
Sharawat 2021	Metaanaliza (włączone badania oceniające FF vs PLA w leczeniu DS: Lagae 2019, Nabbout 2020)	FF 0,2 mg/kg/d FF 0,5 mg/kg/d (w te-rapii dodanej do styry-pentolu) FF 0,8 mg/kg/d PLA	39 40 43 odp. 40 +44	Metaanaliza: FF (niezależnie od dawki) vs PLA (vs *baseline*): • **redukcja MCSF: MD=-45,26 [95%CI: -48,12; -42,40]%, p<0,00001;** • **redukcja miesięcznej częstości wszystkich napadów: MD=-39,69 [95%CI: -46,71; -32,68]%, p<0,00001;** • **odsetek chorych z blisko 100% oraz 100% redukcją częstości napadów: OR=9,29 [95%CI: 1,68; 51,43], p=0,01;** • **odsetek chorych z ≥75% redukcją częstości napadów: OR=22,71 [95%CI: 6,85; 75,25], p<0,00001;** • **odsetek chorych z ≥50% redukcją częstości napadów: OR=10,59 [95%CI: 5,27; 21,29], p<0,00001;**	Metaanaliza: FF (niezależnie od dawki) vs PLA (vs *baseline*): • AEs: OR=7,91 [2,95; 21,25], p<0,0001; • sAEs: OR=1,02 [95%CI: 0,47; 2,19], p=ns.

	Badanie/ metaanaliza	Interwencje	N	Skuteczność w terapii zespołu Dravet	Bezpieczeństwo w terapii zespołu Dravet
				• **odsetek chorych z ≥25% redukcją częstości napadów: OR=6,52 [95%CI: 3,70; 11,49], p<0,00001;** • **najdłuższy okres bez napadów: MD=18,20 [95%CI: 12,99; 23,41] dni, p<0,00001;** • **bardzo duża lub duża poprawa wg skali CGI-I w ocenie rodziców lub opiekunów: OR=4,51 [95%CI: 2,43; 8,36], p<0,00001;** • **bardzo duża lub duża poprawa wg skali CGI-I w ocenie badaczy: OR=6,92 [95%CI: 3,64; 13,17], p<0,00001.**	
Wu 2022	Metaanaliza (włączone badania oceniające FF vs PLA w leczeniu DS: Lagae 2019, Nabbout 2020)	FF 0,2 mg/kg/d FF 0,4 mg/kg/d (w te-rapii dodanej do styry-pentolu) FF 0,7 mg/kg/d PLA	39 40 43 odp. 40 +44	Metaanaliza: Odsetek chorych, u których (FF niezależnie od dawki vs PLA) wystąpiła: • **≥50% redukcja napadów drgawkowych (53% vs 16%): RR=5,61 [95%CI: 2,73; 11,54], p<0,05;** • **blisko 100% redukcja napadów drgawkowych (9% vs 0,38%): RR=8,65 [95%CI: 1,15; 65,26], p<0,05.**	Metaanaliza: Odsetek chorych (FF niezależnie od dawki vs PLA), u których występowały: • AEs (96% vs 81%): RR=1,19 [95%CI: 0,89; 1,60], p=ns; • sAEs (33% vs 33%): RR=0,99 [95%CI: 0,47; 2,08], p=ns; • sTEAEs (12% vs 13%).
Zhang 2021	Metaanaliza (włączone badania oceniające FF vs PLA w leczeniu DS: Lagae 2019, Nabbout 2020)	FF 0,2 mg/kg/d FF 0,4 mg/kg/d (w te-rapii dodanej do styry-pentolu) FF 0,7 mg/kg/d PLA	39 40 43 odp. 40 +44	Metaanaliza: FF (niezależnie od dawki) vs PLA (vs *baseline*): • **odsetek chorych ze 100% redukcją MCSF: RR=5,75 [95%CI: 1,03; 32,07], p<0,05;** • **odsetek chorych z blisko 100% redukcją MCSF: RR=13,82 [95%CI: 2,68; 71,27], p=0,002;** • **odsetek chorych z ≥75% redukcją częstości napadów: RR=14,88 [95%CI: 4,74; 46,69], p<0,0001;** • **odsetek chorych z ≥50% redukcją MCSF: RR=5,49 [95%CI: 3,13; 9,56], p<0,001;** • **odsetek chorych z ≥25% redukcją MCSF: RR=2,34 [95%CI: 1,78; 3,07], p<0,001.**	Metaanaliza: FF (niezależnie od dawki) vs PLA (vs *baseline*): • biegunka: RR=3,28 [95%CI: 1,62; 6,63], p=0,001; • wycieńczenie: RR=4,84 [1,70; 13,75], p=0,003; • letarg: RR=2,88 [95%CI: 1,17; 13,75], p=0,021; • zapalenie nosogardła: RR= 0,73 [95%CI: 0,42; 1,27], p=ns; • gorączka: RR= 0,73 [95%CI: 0,42; 1,27], p=ns; • drgawki: RR= 0,73 [95%CI: 0,42; 1,27], p=ns;

	Badanie/ metaanaliza	Interwencje	N	Skuteczność w terapii zespołu Dravet	Bezpieczeństwo w terapii zespołu Dravet
					• spadek apetytu: RR= 2,84 [95%CI: 1,67; 4,86], p<0,001; • spadek masy ciała: RR= 6,61 [95%CI: 2,02; 21,69], p=0,002; • TEAEs: RR= 1,27 [95%CI: 1,14; 1,41], p<0,001; • spadek poziomu glukozy: RR= 3,07 [95%CI: 0,66; 14,38], p=ns; • zapalenie oskrzeli: RR= 2,56 [95%CI: 0,52; 12,48], p=ns; • upadki: RR= 1,02 [95%CI: 0,29; 3,62], p=ns; • infekcje górnych dróg oddechowych: RR= 0,82 [95%CI: 0,35; 1,93], p=ns; • senność: RR= 1,69 [95%CI: 0,65; 4,43], p=ns; • wymioty: RR= 0,89 [95%CI: 0,34; 2,33], p=ns; • sAEs: RR= 1,02 [95%CI: 0,52; 1,99], p=ns.

AEs – zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*); CGI-I - skala oceny jakości życia (ang. *Clinical Global Impression-Improvement*); CGIC – (ang. *caregiver global impression of change*); DS – zespół Dravet (ang. *Dravet Syndrome*); DSs – napady prowadzące do upadku (ang. *drop seizures*); FF - fenfluramina; MCSF - miesięczna częstość napadów drgawkowych (ang. *monthly convulsive seizure frequency*); OD – raz dziennie (ang. *once daily*); PLA – placebo; ResR – współczynnik odpowiedzi (ang. *responder rate*) t). odsetek chorych, którzy uzyskali 50% redukcję częstości napadów w stosunku do częstości wyjściowej; sAEs - poważne zdarzenia niepożądane (ang. *serious adverse events*); SFP – najdłuższy okres bez napadów (ang. *seizure-free period*); sTEAEs – poważne zdarzenia niepożądane (ang. *seriuos treatment-emergent adverse events*). TEAEs – zdarzenia niepożądane (ang. *treatment-emergent adverse events*).

§ W tabeli uwzględniono jedynie wyniki badań, w których oceniano fenfluraminę; † badanie nie zostało włączone do niniejszej analizy klinicznej z uwagi na małą liczebność populacji; * średnia czasu obserwacji 11 lat 4 mies.; ** niespójność w wielkości dawki FF; ^ czas trwania leczenia wynosił 14 tyg.; ^^ rozumianej jako zmiana masy ciała o co najmniej 7% w stosunku do masy wyjściowej=klinicznie istotny spadek masy ciała.

4.1.1 Ocena jakości badań wtórnych

Do oceny przeglądów systematycznych zastosowano skalę AMSTAR 2. Zidentyfikowane badania wtórne oceniono między innymi pod względem:

- kryteriów włączenia badań do przeglądu,
- selekcji badań,
- jakości badań,
- wskazania konfliktu interesu.

Jakość opracowania Wu 2022 została oceniona jako niska z powodu braku przedstawienia listy badań wykluczonych i uzasadnienia ich wykluczenia (domena krytyczna). Pozostałe z włączonych badań charakteryzowały się krytycznie niską jakością, głównie z uwagi na błędy w co najmniej 2 domenach krytycznych skali AMSTAR 2 - w żadnym z nich nie przedstawiono listy badań wykluczonych i uzasadnienia ich wykluczenia oraz nie przeprowadzono odpowiedniego badania dotyczącego błędu publikacji (błąd typu „małe badanie") i omówienia jego prawdopodobnego wpływu na wyniki przeglądu. Zidentyfikowano ponadto różne błędy w zakresie domen niekrytycznych m.in. w żadnym badaniu nie przedstawiono źródeł finansowania badań włączonych do przeglądu/metaanalizy. Szczegółową ocenę poszczególnych opracowań wtórnych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 9. Ocena jakości badań wtórnych wg skali AMSTAR 2.

Ocena jakości badań wtórnych	Balagura 2020	Devi 2021	Lattanzi 2023	Tabaee Damavandi 2023	Sharawat 2021	Wu 2022	Zhang 2021
1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak
2. Czy raport z przeglądu zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody przeglądu zostały określone przed przeprowadzeniem przeglądu i czy raport uzasadniał jakiekolwiek znaczące odstępstwa od protokołu?	nie	tak	tak	tak	tak	tak	tak
3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili kryteria wyboru typów badań klinicznych?	nie	nie	nie	tak	tak	tak	nie
4. Czy autorzy przeglądu korzystali z kompleksowej strategii wyszukiwania literatury?	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak
5. Czy selekcja badań została powtórzona?	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak
6. Czy ekstrakcja danych została powtórzona?	tak	tak	tak	tak	tak	tal	tak
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań i uzasadnili wykluczenia?	nie	nie	nie	nie	nie	nie	nie
8. Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo?	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak
9. Czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?	nie	tak	tak	tak	tak	tak	tak
10. Czy autorzy przeglądu opisali źródła finansowania badań włączonych do przeglądu?	nie	nie	nie	nie	nie	nie	nie
11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednie metody statystyczne zestawienia wyników?	nie przeprowadzono meta-analizy	tak	tak	tak	tak	tak	tak
12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ	nie przeprowadzono meta-analizy	tak	tak	tak	tak	tak	tak

Ocena jakości badań wtórnych	Balagura 2020	Devi 2021	Lattanzi 2023	Tabaee Damavandi 2023	Sharawat 2021	Wu 2022	Zhang 2021
ryzyka błędu w poszczególnych badaniach na wyniki metaanalizy lub inne syntezy dowodów?							
13. Czy autorzy przeglądu uwzględniają ryzyko błędu w poszczególnych badaniach podczas interpretowania/omawiania wyników przeglądu?	nie	tak	tak	tak	tak	tak	tak
14. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczające wyjaśnienia i dyskusję na temat jakiejkolwiek heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach przeglądu?	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tal
15. Jeżeli przeprowadzono syntezę ilościową, czy autorzy przeglądu przeprowadzili odpowiednie badanie dotyczące błędu publikacji (błąd typu „małe badanie") i omówili jego prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?	nie przeprowadzono meta-analizy	nie	nie	nie	nie	tak	nie
16. Czy autorzy przeglądu zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów, w tym wszelkie źródła finansowania, z których otrzymali środki na przeprowadzenie przeglądu?	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak
Ogólna ocena	**krytycznie niska**	**krytycznie niska**	**krytycznie niska**	**krytycznie niska**	**krytycznie niska**	**niska**	**krytycznie niska**

4.2 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

Poszukiwano randomizowanych badań pierwotnych, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo fenfluraminy w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Dravet i zespołem Lennoxa-Gastauta jako dodatek do leczenia innymi lekami przeciwpadaczkowymi u pacjentów w wieku od 2 lat.

Spośród prac zidentyfikowanych w procesie przeszukiwania poszczególnych baz eliminowano powtórzenia, a następnie prace oceniano pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem raportu. Pełne teksty wybranych publikacji oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji i wykluczenia z właściwej części przeglądu. Diagram wg QUROM/PRISMA, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i wtórnych przedstawiono poniżej (Ryc. 5).

4.2.1 Zespół Lennoxa-Gastauta

W wyniku wyszukiwania randomizowanych badań pierwotnych, oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania fenfluraminy, odnaleziono jedno badanie RCT porównujące bezpośrednio stosowanie fenfluraminy w dawce 0,2 mg/kg/d, 0,7 mg/kg/d z placebo w terapii dodanej do aktualnie stosowanej (Knupp 2022) w leczeniu chorych z rozpoznanym zespołem Lennoxa-Gastauta. **Badanie Knupp 2022 zostało włączone do niniejszego raportu.**

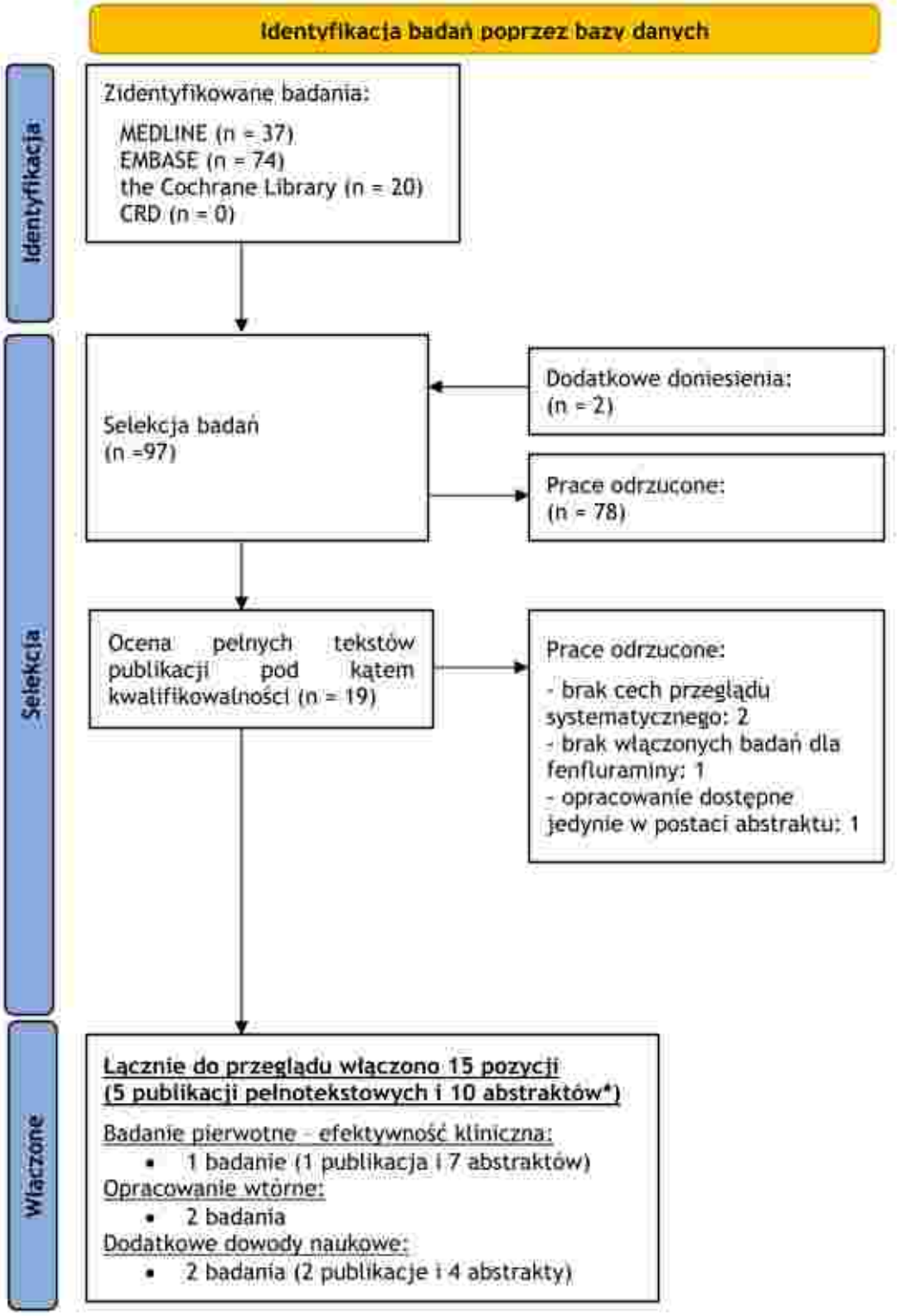
Drugi etap zidentyfikowanego badania RCT (Knupp 2022) dotyczył jednoramiennej oceny skuteczności i bezpieczeństwa fenfluraminy. Dodatkowo odnaleziono jeszcze 1 jednoramienne badanie kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo fenfluraminy w populacji chorych z zespołem Lennoxa-Gastauta (Lagae 2018). Badanie jednoramienne nie spełniają jednak kryteriów włączenia do głównej części niniejszej analizy. Z uwagi na fakt, iż jednoramienna ocena skuteczności i bezpieczeństwa fenfluraminy, oceniana w warunkach klinicznych wydaje się mieć istotne znaczenie w kontekście całego raportu, **obydwa badania (Knupp 2022 - ocena OLE, Lagae 2018) zostały włączone w ramach dodatkowych dowodów naukowych.**

Osiągnięto pełną zgodność między analitykami.

Listę publikacji włączonych do przeglądu przedstawiono w aneksie 14.6.

Listę publikacji wykluczonych z przeglądu przedstawiono w aneksie 14.8.

Ryc. 5. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i opracowań wtórnych dla fenfluraminy w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennoxa-Gastauta (diagram QUOROM/PRISMA).



* Jeden abstrakt dotyczący badania Knupp 2022 został włączony zarówno w ramach oceny efektywności klinicznej fenfluraminy jak i dodatkowych dowodów naukowych.

4.2.1.1 Metody badań randomizowanych

Do przeglądu włączono 1 randomizowane badanie kliniczne Knupp 2022 fazy III, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby porównujące stosowanie fenfluraminy (w dawce 0,7[5] mg/kg/d i 0,2 mg/kg/d) z placebo w terapii dodanej do aktualnie stosowanej terapii w populacji chorych z potwierdzoną diagnozą LGS, przyjmujących stałe dawki 1-4 leków przeciwpadaczkowych.

Badanie Knupp 2022 rozpoczęło się dnia 27 listopada 2017 r., kiedy to zrekrutowano pierwszego pacjenta, a zakończyło się końcową wizytą ostatniego pacjenta dnia 25 października 2019 r.

Schemat badania obejmował 2 etapy. Łączny czas trwania badania, dla chorych uczestniczących w obydwu jego częściach wynosił co najmniej 70 tygodni. Randomizacji poddano 263 chorych: 87 do grupy $FF_{0,7}$, 89 do grupy $FF_{0,2}$ oraz 87 do grupy placebo.

Etap 1 to podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo badanie równolegle prowadzone w ocenianych grupach, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa dwóch dawek FF stosowanych w terapii wspomagającej napadów padaczkowych u dzieci i dorosłych z LGS. Część pierwsza obejmowała 2 kohorty:

- kohorta A: randomizowani chorzy z Ameryki Północnej, Europy i Australii;
- kohorta B: randomizowani chorzy z Japonii.

Pierwszorzędowy punt końcowy oceniano na podstawie wyników części 1 dla kohorty A. Główną analizę przeprowadzono w momencie zakończenia części 1. badania przez ostatniego pacjenta z kohorty A.

Etap 1 składał się z:

- 4-tygodniowego okresu początkowego - badania przesiewowe oraz ocena częstości napadów w oparciu o dzienniczek.

  Po ukończeniu okresu początkowego chorzy byli randomizowani w stosunku 1:1:1 do jednej z ocenianych grup 0,2 mg FF/kg/d, 0,7 mg FF/kg/d (maksymalna dawka 26 mg/d) lub placebo. W celu zachowania balansu pomiędzy poszczególnymi grupami, randomizacja uwzględniała stratyfikację w zakresie wagi (<37,5 kg i ≥37,5 kg).

- 2-tygodniowego okresu stopniowego zwiększania dawki do wielkości docelowej (ang. *titration period*, T).
- 12-tygodniowego okresu stosowania docelowej dawki (ang. *maintenance period*, M).

  EKG i ECHO przeprowadzono w 4. i 12. tygodniu tego etapu.

[5] Zidentyfikowane publikacje i abstrakty opisujące badanie Knupp 2022 zawierają niespójność w zakresie stosowanej dawki. Niektóre z nich wspominają o dawce 0,7 mg/kg/d, a inne o dawce 0,8 mg/kg/d. Biorąc pod uwagę to, że w głównej publikacji jest mowa o dawce 0,7 mg/kg/d, a także fakt, iż według ChPL Fintepla - wspomniana dawka jest dawką podtrzymującą, w niniejszym analizach przyjęto dawkę 0,7 mg/kg/d.

- 2-tygodniowego okresu przejściowego – obejmującego zmniejszanie dawki lub okres przejściowy w zależności od tego czy chorzy kończyli udział w badaniu czy przechodzili do 2. etapu badania.

Wizyty kontrolne, dotyczące oceny bezpieczeństwa przeprowadzono po przerwaniu leczenia lub w przypadku chorych, którzy ukończyli etap 1., ale nie przystąpili do 2. części badania.

Etap 2 miał charakter otwarty i obejmował stosowanie zmiennej dawki fenfluraminy w populacji chorych, którzy ukończyli etap 1. Celem etapu 2. była długoterminowa ocena bezpieczeństwa FF w populacji chorych, którzy pomyślnie ukończyli 14-tygodniowy 1. etap badania, spełniali odpowiednie kryteria włączenia do 2. części badania i wyrazili świadomą, pisemną zgodę na uczestnictwo w tym etapie badania. Chorzy, którzy nie ukończyli całego 14-tygodniowego okresu mogli wziąć udział w tym etapie leczenia, jedynie po indywidualnym zaakceptowaniu przez sponsora badania. 2. etap badania obejmował:

- 12-miesięczny okres przedłużenia leczenia (charakter otwarty, ang. *Open-Label Extension*, OLE). Chorych początkowo leczono dawką 0,2 mg FF/kg/d przez 1 miesiąc, a następnie dawka, w zależności od osiąganej skuteczności i tolerancji, była dostosowywana indywidualnie do każdego pacjenta. Dzienne przyrosty dawki nie mogły przekraczać 0,2 mg/kg/d (maksymalnie do 26 mg/d). Szczegółowe postępowanie dotyczące dostosowywania dawki opisano poniżej – patrz *Algorytmy zwiększania i zmniejszania dawki*.

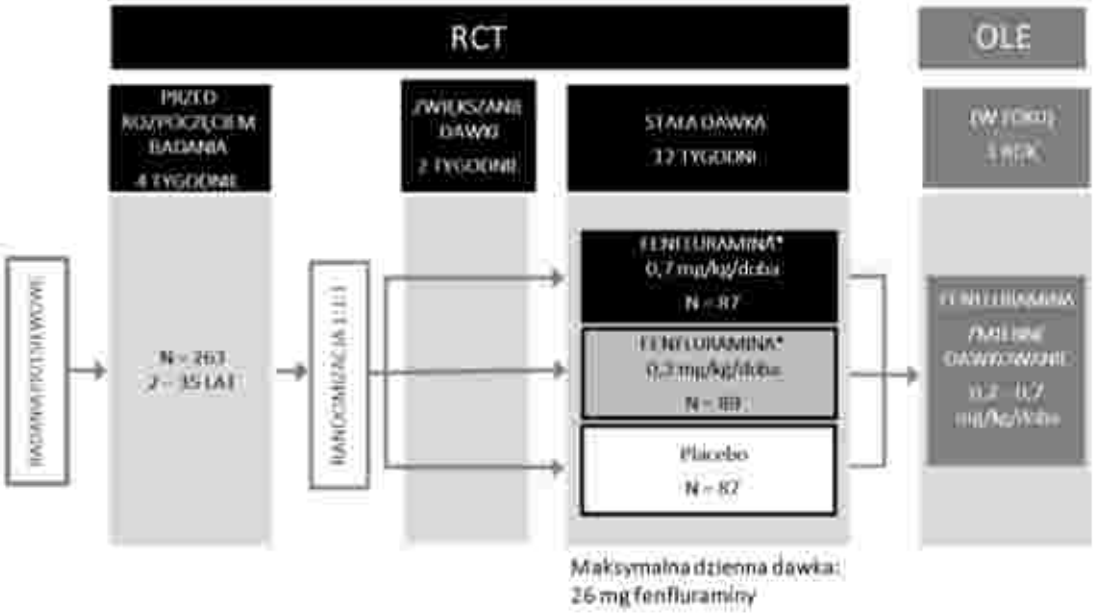
  EKG i ECHO przeprowadzono w 1., 3., 6. i 9. miesiącu oraz na wizycie końcowej.

- 2-tygodniowy okres obserwacji po terapii.

Wizyty kontrolne, dotyczące oceny bezpieczeństwa przeprowadzono po przerwaniu leczenia lub po ukończeniu etapu 2.

Schematyczny przebieg badania zaprezentowano na Ryc. 6.

Ryc. 6. Schemat badania Knupp 2022.



* Fenfluramina była podawana doustnie 2 razy dziennie w postaci roztworu doustnego chlorowodorku fenfluraminy zawierającego 2,2 mg/mL fenfluraminy.

OLE - obserwacja przedłużona o charakterze otwartym (ang. *Open-Label Extension*); RCT - randomizowane badanie kliniczne.

W obydwu częściach badania rodzice/opiekunowie zobowiązani byli do prowadzenia dzienniczka – odnotowywania liczby i rodzaju napadów, czasu ich trwania, informacji czy dany napad spowodował upadek, dawkowania badanego leku i rodzaju stosowanych leków ratunkowych.

Algorytmy zwiększania i zmniejszania dawki

Wszyscy pacjenci mieli zwiększaną dawkę do docelowej w danej grupie w ciągu 2-tygodniowego okresu zwiększania dawki. Protokół dotyczący zmniejszania dawki zastosowano u pacjentów, którzy wcześnie przerwali leczenie lub którzy ukończyli badanie, ale nie brali udziału w jego 2 części (OLE). Pacjentom, którzy rozpoczynali leczenie w ramach OLE, zwiększano dawkę fenfluraminy do 0,2 mg/kg/dzień a następnie do wielkości najbardziej skutecznych i najlepiej tolerowanych. Szczegółowy algorytm dotyczący zmiany dawki w badaniu Knupp 2022 przedstawiono w Tab. 10.

Tab. 10. Algorytmy zwiększania i zmniejszania dawki w badaniu Knupp 2022.

	ETAP 1	ETAP 2	ETAP 3
Zwiększanie [a, b]	Dni 1-4 w badaniu	Dni 5-8 w badaniu	Dni 9-14 w badaniu
Placebo	Placebo	Placebo	Placebo
FF 0,2mg/kg/dzień	FF 0,2 mg/kg/dzień	FF 0,2 mg/kg/dzień	FF 0,2 mg/kg/dzień
FF 0,7 mg/kg/dzień	FF 0,2 mg/kg/dzień	FF 0,4 mg/kg/dzień	FF 0,7 mg/kg/dzień
Zmniejszanie [a]	Dni 1-4 po zakończeniu badania	Dni 5-8 po zakończeniu badania	
Placebo	Placebo	Placebo	
FF 0,2 mg/kg/dzień	Placebo	Placebo	
FF 0,7 mg/kg/dzień	FF 0,4 mg/kg/dzień	FF 0,2 mg/kg/dzień	
Przejście do OLE [a]	Dni 1-4 po wizycie 12[c]	Dni 5-14 po wizycie 12[c]	
Placebo	FF 0,2 mg/kg/dzień	FF 0,2 mg/kg/dzień	
FF 0,2 mg/kg/dzień	FF 0,2 mg/kg/dzień	FF 0,2 mg/kg/dzień	
FF 0,7 mg/kg/dzień	FF 0,4 mg/kg/dzień	FF 0,2 mg/kg/dzień	

OLE - obserwacja przedłużona o charakterze otwartym (ang. *Open-Label Extension*).

[a] Maksymalna dzienna dawka fenfluraminy, 26 mg; [b] schemat dawkowania, 2x dziennie dla wszystkich dawek; [c] wizyta 12 to dzień 99 okresu podtrzymującego badania (tydzień 12), wizyta związana z wcześniejszym przerwaniem/zakończeniem badania.

Badanie było zgodne z aktualnymi wytycznymi Międzynarodowej Konferencji ds. Harmonizacji Dobrych Praktyk Klinicznych i zostało zatwierdzone przez odpowiednie organy regulacyjne i niezależną komisję etyczną lub panel ekspercki każdej instytucji biorącej udział w badaniu. Wszyscy pacjenci lub ich przedstawiciele prawni wyrazili pisemną, świadomą zgodę przed włączeniem do badania.

Z uwagi na fakt, iż w drugiej części badania nie uwzględniono podziału na grupy – wszyscy chorzy stosowali fenfluraminę w odpowiednio dostosowanych dawkach – analizy

przeprowadzone w ramach niniejszego raportu, dotyczącego oceny skuteczności i bezpieczeństwa fenfluraminy w porównaniu z placebo w analizowanej populacji chorych, oparto na pierwszej części badania Knupp 2022.

Tab. 11. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego włączonego do opracowania, cz.1.

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czasu trwania badania	Populacja	Porównywane interwencje wraz z liczebnością grup, N
$FF_{0,2}$ vs $FF_{0,7}$ vs PLA							
Knupp 2022	międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo badanie kliniczne fazy III	równolegle	80 ośrodków w Ameryce Północnej, Europie (m.in. Niemczech, Francji i Holandii), Japonii i Australii	N=263	Część I: do 20 tyg., część II: do 54 tyg. (łącznie do 74 tyg.)	Chorzy w wieku 2-35 lat ze zdiagnozowanym LGS, niedostatecznie kontrolowanym podczas stosowania dotychczasowych leków przeciwpadaczkowych	$FF_{0,2}$, N=89 $FF_{0,7}$, N=87 PLA, N=87

Tab. 12. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego włączonego do opracowania, cz. 2.

Badanie	Szczegółowy protokół	Metody statystyczne	Sponsor badania	Analiza ITT (ang. *intention to treat*)	Hipoteza	Uzasadnienie liczebności próby
$FF_{0,2}$ vs $FF_{0,7}$ vs PLA						
Knupp 2022	Tak	Opisane	Zogenix Inc.	Tak*	*Superiority***	Tak***

* Skuteczność oceniano w zmodyfikowanej populacji mITT, składającej się ze wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanej interwencji i dla których dostępne były wyniki z co najmniej 1. tygodnia terapii; bezpieczeństwo oceniano w populacji chorych, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę FF lub PLA; ** domyślnie przyjęto hipotezę *superiority* - celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa fenfluraminy w populacji chorych z LGS, autorzy wyjściowo zasugerowali, że FF może być skuteczną i bezpieczną opcją dla chorych na LGS; *** oszacowano, że całkowita wielkość próby wynosząca 225 (75 pacjentów na grupę) miała 90% mocy wykrycia różnicy przy α = 0,05 przy założeniu szacowanego średniego zmniejszenia o co najmniej 30% częstości występowania drgawek prowadzących do upadku dla FF vs PLA, zakładając 50% SD i 20% tzw. „odpływ" chorych.

4.2.1.2 Ocena jakości badań pierwotnych

Jakość badania klinicznego zakwalifikowanego do przeglądu systematycznego została oceniona zgodnie ze skalą Jadad oraz Cochrane. Ocenę jakości włączonego do niniejszej analizy badania wg skali Jadad przedstawiono w Tab. 13. Ocenę ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane przedstawiono w Tab. 14.

Zgodnie ze skalą Jadad oceniono opis procesu randomizacji, opis metod zaślepienia badania oraz opis chorych, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania. Badanie Knupp 2022 oceniono na 5 pkt. w skali Jadad, co świadczy o jego wysokiej jakości.

Zgodnie z oceną Cochrane, metodyka badania Knupp 2022 charakteryzowała się niskim ryzykiem błędu systematycznego w zakresie wszystkich domen z wyjątkiem domeny dotyczącej selektywnego raportowania wyników.

Tab. 13. Ocena jakości badań pierwotnych włączonych do opracowania wg skali Jadad oraz wytycznych AOTMiT (Jadad 1996, Wytyczne AOTMiT).

Badanie	Randomizacja	Podwójnie ślepa próba	Opis chorych, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Podtyp badania wg wytycznych AOTMiT
$FF_{0,2}$ vs $FF_{0,7}$ vs PLA					
Knupp 2022	2*	2	1	5	IIA

* Zastosowano interaktywny system odpowiedzi internetowej (ang. *interactive web response system*, IWRS) lub interaktywny system odpowiedzi głosowej (ang. *interactive voice response system*, IVRS).

Tab. 14. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane (Higgins 2011).

Badanie	Knupp 2022	Komentarz (Knupp 2022)
Randomizacja	niskie	Właściwa randomizacja.
Ukrycie kodu randomizacji	niskie	Interaktywny system odpowiedzi internetowej lub interaktywny system odpowiedzi głosowej.
Zaślepienie badaczy i pacjentów	niskie	Badanie podwójnie zaślepione - pacjentów i osób zaangażowanych w prowadzenie badania (m.in. badaczy, personelu medycznego).
Zaślepienie oceny efektów	niskie	Zaślepienie personelu zajmującego się gromadzeniem i analizą wyników oraz głównej osoby monitorującej (ang. *Medical Monitor*), a także sponsora badania.
Niekompletność wyników	niskie	Żaden z pacjentów nie został utracony z obserwacji.
Selektywne raportowanie	nieznane*	W publikacji nie przedstawiono wyników dla zdefiniowanej liczby dni wolnych od napadów.
Inne czynniki	niskie	Nie zidentyfikowano dodatkowych źródeł błędu.

4.2.1.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia

Poniższa tabela przedstawia zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych do randomizowanego badania włączonego do analizy.

Tab. 15. Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia

Knupp 2022	<u>Kryteria włączenia do części pierwszej</u>
	
	Do badania można włączyć pacjentów spełniających następujące kryteria włączenia:
	
	• Mężczyźni i kobiety (niebędące w ciąży oraz niekarmiące) w wieku od 2 do 35 lat w dniu badania przesiewowego.
	• Kobiety w wieku rozrodczym muszą mieć negatywny wynik testu ciążowego (z moczu lub surowicy) w dniu badania przesiewowego.
	• Osoby w wieku rozrodczym muszą wykazywać chęci do stosowania medycznie akceptowanych form kontroli urodzeń, co obejmuje abstynencję w czasie leczenia w ramach tego badania oraz 90 dni po przyjęciu ostatniej dawki badanego leku.
	• Pacjent musi mieć diagnozę zespołu Lennoxa-Gastauta, w którym napady padaczkowe z upadkami nie są całkowicie kontrolowane przez obecne leczenie przeciwpadaczkowe. (osoby bez formalnej diagnozy mogą być włączone według decyzji Sponsora, jeśli spełniają pozostałe kryteria).
	• Pacjenci muszą spełniać wszystkie 4 kryteria zespołu Lennoxa-Gastauta, określone w protokole:
	  ○ Wystąpienie napadów w wieku 11 lat lub wcześniej;
	  ○ Różne rodzaje napadów (muszą obejmować TS lub TA), łącznie z policzalnymi napadami ruchowymi z upadkami. Rodzaje policzalnych napadów ruchowych kwalifikujące się do włączenia to: GTCS, TS, CS, AS, FS z widocznymi objawami ruchowymi oraz MS z upadkiem;
	  ○ Nieprawidłowy rozwój poznawczy;
	  ○ Zapis EEG w historii leczenia wykazujący nieprawidłową aktywność podstawową z obecnością wzorca wolna iglica-fala.
	• Pacjent musi mieć co najmniej 8 napadów padaczkowych w ciągu ostatnich 4 tygodni przed badaniem przesiewowym (minimum 4 napady toniczno-atoniczne w ciągu pierwszych 2 tygodni i 4 w ciągu ostatnich 2 tygodni przed rozpoczęciem badania), według zgłoszenia rodzica/opiekuna badaczowi lub zapisów badacza.
		Pacjenci, którzy spełniali przynajmniej jedno z poniższych kryteriów wykluczenia nie mogli zostać włączeni do badania:
		
		• Pacjent ma nadwrażliwość na fenfluraminę lub którąkolwiek substancję pomocniczą badanego leku.
		• Etiologię napadów u pacjenta stanowi choroba neurozwyrodnieniowa.
		• Pacjent ma historię napadów hemiklonicznych w pierwszym roku życia.
		• Pacjent ma tylko skupiska napadów toniczno-atonicznych, w przypadku których nie można wiarygodnie policzyć poszczególnych napadów.
		• Pacjent ma tętnicze nadciśnienie płucne.
		• Pacjent ma obecnie lub przebył choroby sercowo-naczyniowe lub choroby naczyń mózgowych takie jak: wady zastawkowe, zawał serca, udar lub klinicznie istotne nieprawidłowości strukturalne serca, w tym między innymi wypadanie płata zastawki mitralnej, ubytek przegrody międzykomorowej lub międzyprzedsionkowej, przetrwały przewód tętniczy (uwaga: przetrwały otwór owalny lub zastawka dwupłatkowa nie są uważane za wykluczające).
		• Pacjent ma obecnie lub przebył w ciągu ostatniego roku anoreksję, bulimię lub depresję, które wymagały leczenia medycznego lub psychologicznego przez okres dłuższy niż 1 miesiąc.
		• Pacjent ma lub miał w przeszłości jaskrę.
		• Pacjent miał epizod niedotlenienia wymagający resuscytacji w ciągu 6 miesięcy od wizyty przesiewowej.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia

	• Jednoczesne przyjmowanie co najmniej 1 do 4 AED włącznie. KD i VNS są dozwolone, ale nie wliczają się do całkowitej liczby AED. Leki stosowane w ramach czynności ratunkowych w napadach nie są wliczane do całkowitej liczby AED.
	• Wszystkie leki lub interwencje w padaczce (w tym KD i VNS) muszą być stabilne przez co najmniej 4 tygodnie przed badaniem przesiewowym i oczekuje się, że ich przyjmowanie pozostanie stabilne przez cały czas trwania badania.
	• Uczestnik został poinformowany o charakterze badania a rodzic/opiekun prawny wyraził świadomą zgodę.
	• Uczestnik wyraził zgodę zgodnie z wymaganiami Instytucjonalnej Rady Rewizyjnej (IRB)/Komisji ds. Etyki, jeśli jest to możliwe.
	• Rodzic/opiekun pacjenta chce i jest w stanie przestrzegać wypełniania dzienniczka, harmonogramu wizyt i kontrolować ilość zużytych leków.
	
	<u>**Kryteria włączenia do randomizacji**</u>
	
	• Aby pacjenci zostali poddani randomizacji muszą spełniać wszystkie wymienione wyżej kryteria włączenia i żadnego z kryteriów wykluczenia oraz następujące kryteria:
	• Włączenie pacjenta do badania zostało zatwierdzone przez *Epilepsy Study Consortium*.
	• Pacjent nie ma wykluczających nieprawidłowości sercowo-naczyniowych i sercowo-płucnych w ECHO, EKG lub w badaniu fizykalnym a jego włączenie zostało potwierdzone przez osobę odpowiadającą za analizę badań kardiologicznych w badaniu. Wykluczające nieprawidłowości obejmują między innymi:
	  ○ śladową lub większą niedomykalność zastawki mitralnej lub aortalnej u pacjentów w wieku ≤18 lat;
	  ○ łagodną lub większą niedomykalność zastawki mitralnej lub aortalnej u pacjentów w wieku >18 lat;
	  ○ objawy nadciśnienia płucnego z nieprawidłową lub przekraczającą górną granicę normy wartością;
	  ○ dowody na dysfunkcję lewej komory (skurczową lub rozkurczową).
		• Pacjent ma umiarkowane lub ciężkie zaburzenie czynności wątroby. Pacjenci bezobjawowi z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (podwyższona aktywność enzymów wątrobowych <3x ULN i/lub podwyższone stężenie bilirubiny <2x ULN) mogą zostać włączeni do badania po ocenie i zatwierdzeniu przez Monitora Medycznego we współpracy ze Sponsorem, z uwzględnieniem chorób współistniejących i jednocześnie stosowanych leków.
		• Pacjent ma ciężkie zaburzenia czynności nerek (eGFR <30 ml/min/1,73 m^2).
		• Pacjent otrzymuje terapię towarzyszącą złożoną ze: środków anorektycznych, działających ośrodkowo; inhibitorów monoaminooksydazy; dowolnych związków działających ośrodkowo o klinicznie zauważalnym stopniu właściwości agonistycznych lub antagonistycznych serotoniny, w tym hamowania wychwytu zwrotnego serotoniny; innych działających ośrodkowo agonistów receptorów noradrenergicznych, w tym atomoksetyny lub cyproheptadyny (Uwaga: wymagania dotyczące leków do krótkoterminowego użycia w przypadku leków zabronionych będą rozpatrywane indywidualnie przez Monitora Medycznego).
		• Pacjent ma pozytywny wynik (zgodnie z instrukcją laboratoryjną) testu tetrahydrokannabinolu (THC) w moczu lub surowicy lub kanabidiolu (CBD) we krwi pełnej podczas wizyty przesiewowej.
		• Pacjent przyjmuje felbamat przez mniej niż 1 rok przed badaniem przesiewowym i/lub nie ma stabilnej czynności wątroby i hematologicznych badań laboratoryjnych i/lub dawka nie była stabilna przez co najmniej 60 dni przed wizytą przesiewową.
		• Pacjent jest nosicielem wirusa HIV.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia

	• Pacjent wykazuje stabilną początkową częstość ≥2 napadów toniczno-atonicznych w tygodniu podczas 4- tygodniowego początkowego okresu.
	• Rodzic/opiekun pacjenta przestrzega wypełniania dzienniczka w okresie początkowym według opinii badacza i sponsora.
	<u>Kryteria włączenia do części drugiej</u>
	• Pacjenci muszą w dalszym ciągu spełniać kryteria wyboru do części pierwszej (z wyjątkiem wymagań związanych z częstością napadów). Jeżeli pacjent wchodzący do części drugiej nie spełnia punktu 2 kryteriów randomizacji dotyczących nieprawidłowości sercowo-naczyniowych, jego kwalifikacja do części drugiej odbywa się w oparciu o zaobserwowane wyniki sercowo-naczyniowe.
	• Wszyscy pacjenci muszą pomyślnie ukończyć część pierwszą badania w opinii badacza i sponsora.
	• Przegląd kryteriów włączenia i wykluczenia i uzyskanie świadomej zgody rodzica lub opiekuna oraz zgoda osoby niepełnoletniej (jeżeli osoba jest w stanie jej udzielić) na udział w części drugiej badania musi się odbyć przed rozpoczęciem dowolnej procedury w ramach wizyty 15. części drugiej.
	• Pacjenci, w opinii klinicznej badacza, muszą być kandydatami do ciągłego leczenia lekiem ZX008 przez dłuższy czas. Kandydaci do ciągłego leczenia nie mogą spełniać szczegółowo opisanych kryteriów przerwania leczenia wymienionych w oraz następujących kryteriów:
	  ○ klinicznie istotne pogorszenie napadów według oceny badacza lub pacjenta/opiekuna przy czym w najlepszym interesie pacjenta jest leczenie poza protokołem i innym lekiem niż ZX008. Klinicznie istotne pogorszenie stanowi zwiększenie częstości, ciężkości lub czasu trwania istniejących napadów lub (w niektórych przypadkach) pojawienie się nowego rodzaju napadów. Na pogorszenie może wskazywać częste lub większe użycie leków medycyny ratunkowej.
	  ○ klinicznie istotne wyniki badań laboratoryjnych (np. podwyższony poziom ALT, spadek liczby płytek krwi itp. trzeciego lub wyższego stopnia CTCAE) u pacjentów bez wcześniejszej istotnej historii, które nie miały miejsca przed rozpoczęciem badania i zostały potwierdzone w badaniach wykonanych w ciągu tygodnia i nie są związane z działaniem przyjmowanych jednocześnie innych leków.
		• Pacjent ma aktywne wirusowe zapalenie wątroby (B lub C).
		• Pacjent otrzymuje obecnie produkt eksperymentalny.
		• Pacjent brał udział w innym badaniu klinicznym w ciągu ostatnich 30 dni (licząc od ostatniej zaplanowanej wizyty w ramach badania). Udział w badaniach niezwiązanych z leczeniem będzie weryfikowany przez Monitora Medycznego.
		• W opinii Badacza popartej wywiadem klinicznym i odpowiedziami w kwestionariuszu oceny ciężkości ryzyka samobójstwa Columbia-*Suicide Severity Rating Scale* (C-SSRS) istnieje bezpośrednie ryzyko samookaleczenia lub wyrządzenia krzywdy innym. Wykluczyć należy osoby zgłaszające zachowania samobójcze w ciągu ostatnich 6. miesięcy, mierzone podczas badania przesiewowego lub przed rozpoczęciem badania klinicznego za pomocą skali C-SSRS, która obejmuje myśli samobójcze z zamiarem i planem (punkt 5). Jeśli osoba badana zgłasza myśli samobójcze w punkcie 4 bez konkretnego planu, a badacz uważa, że osoba badana jest odpowiednim kandydatem do badania, biorąc pod uwagę potencjalne ryzyko, badacz musi udokumentować zasadność włączenia i poinformować rodzica/opiekuna, aby zwracał uwagę na zmiany w nastroju i zachowaniu, zwłaszcza w okresach dostosowywania dawki.
		• Pacjent nie chce lub nie może przestrzegać harmonogramu wizyt, przyjmowania leków, badań laboratoryjnych i innych procedur stanowiących część badania oraz ograniczeń wynikających z udziału w badaniu.
		• Pacjent przebywa w ogólnym domu opieki (tj. w placówce, która nie zapewnia wykwalifikowanej opieki pacjentom z padaczką).

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	○ Nieustabilizowana utrata wagi >15% w okresie T+M, uznana przez badacza za szkodliwą w kontekście kontynuacji leczenia ZX008. • Pacjenci, którzy nie ukończą 12-tygodniowego okresu leczenia stałą dawką w części pierwszej mogą w indywidualnych przypadkach zostać zakwalifikowani do włączenia po uwzględnieniu warunków wczesnego przerwania i potencjalnego ryzyka i korzyści wynikających z kontynuowania udziału w badaniu ZX008. Decyzja o zakwalifikowaniu do części drugiej pacjentów, którzy nie ukończyli części pierwszej, zależy od sponsora, który wymaga złożenia przez badacza formalnej prośby o kontynuację we wczesnej fazie części drugiej, jak również oceny ryzyka/korzyści. Sponsor może się skonsultować z badaczem w ośrodku, ICAB i/lub IDSsMC i rozważyć następujące dowody: ○ pacjent doświadcza pogorszenia swojego stanu, co według badacza nie ma związku z częścią pierwszą badania; ○ u pacjenta nastąpiła poprawa przynajmniej w połowie części 1 (tj. wizyta 8); ○ pacjent przestrzegał ocen i wymagań w części 1; ○ u pacjenta nie występują inne przeciwwskazania do rozpoczęcia leczenia w ramach badania otwartego.	• Badany nie ma wiarygodnego opiekuna, który mógłby dostarczać informacje z dziennika napadów w trakcie badania. • Pacjent ma klinicznie istotne schorzenie, w tym przewlekłą obturacyjną chorobę płuc, śródmiąższową chorobę płuc, nadciśnienie wrotne lub wykazywał klinicznie istotne objawy w ciągu 4. tygodni przed wizytą przesiewową bądź miał klinicznie istotną chorobę inną niż padaczka, która mogłaby negatywnie wpłynąć na udział w badaniu, zbieranie danych z badania lub stanowić zagrożenie dla pacjenta.

AED - lek przeciwpadaczkowy (ang. *antiepileptic drug*); ALT - aminotransferaza alaninowa; AS - drgawki atoniczne (ang. *atonic seizures*); CBD - kannabidiol (ang. *cannabidiol*); CS - drgawki kloniczne (ang. *clonic seizures*); C-SSRS - kwestionariuszu oceny ciężkości ryzyka samobójstwa *Columbia-Suicide Severity Rating Scale*; CTCAE - powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych (ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*); EEG - elektroencefalografia; eGFR - oszacowana wielkość przesączania kłębuszkowego (ang. *estimated glomerular filtration rate*); EKG - elektrokardiogram; FS - napady ogniskowe (ang. *focal seizures*); GTCS - uogólnione toniczno-kloniczne (ang. *generalized tonic-clonic*); ICAB - Międzynarodowa Rada Doradcza ds. Kardiologii (ang. *International Cardiac Advisory Board*); IDSsMC - niezależny komitet monitorujący bezpieczeństwo danych (ang. *Independent Data Safety Monitoring Committee*); IRB - Instytucjonalna Rada Rewizyjna (ang. *Institutional Review Board*); KD - dieta ketogeniczna (ang. *ketogenic diet*); MS - drgawki miokloniczne (ang. *myoclonic seizures*); TA - napady toniczne/atoniczne (ang. *tonic/atonic seizure*); THC - tetrahydrokannabidiol (ang. *tetrahydrocannabinol*); TS - drgawki toniczne (ang. *tonic seizures*); ULN - górna granica normy (ang. *upper limit of normal*); VNS - stymulacja nerwu błędnego (ang. *vagal nerve stimulation*); ZX008 - chlorowodorek fenfluraminy.

4.2.1.4 Charakterystyka populacji

Badanie Knupp 2022 dotyczyło porównania skuteczności i bezpieczeństwa stosowania fenfluraminy (w dawce 0,7 mg/kg/d i 0,2 mg/kg/d) z placebo w terapii dodanej do aktualnie stosowanej terapii w populacji chorych z potwierdzoną diagnozą LGS, przyjmujących stałe dawki 1-4 leków przeciwpadaczkowych.

Do badania włączono pacjentów w wieku od 2 do 35 lat ze zdiagnozowanym zespołem Lennoxa-Gastauta, w przebiegu którego napady padaczkowe z upadkami nie są całkowicie kontrolowane przez obecne leczenie przeciwpadaczkowe. Pacjenci byli randomizowani w stosunku 1:1:1 do grupy fenfluraminy podawanej w dawce 0,2 mg/kg/d, fenfluraminy podawanej w dawce 0,7 mg/kg/d lub placebo.

Zestawienie wyjściowych danych demograficznych i klinicznych poszczególnych populacji, ocenianych w badaniu Knupp 2022 przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 16. Charakterystyka pacjentów w badaniu Knupp 2022.

	$FF_{0,2}$ (N=89)	$FF_{0,7}$ (N=87)	PLA (N=87)
Wiek, lata, średnia (SD)	13 (8)	13 (7)	14 (8)
Wiek, lata, mediana (zakres)	13 (3-35)	13 (2-35)	13 (2-35)
Grupa wiekowa, n (%)			
2-6 lat	17 (19)	12 (14)	9 (10)
6-12 lat	24 (27)	25 (29)	23 (26)
12-18 lat	23 (26)	25 (29)	29 (33)
18-35 lat	25 (28)	25 (29)	26 (30)
Płeć, n (%)			
męska	46 (52)	54 (62)	46 (53)
żeńska	43 (48)	33 (38)	41 (47)
Pochodzenie etniczne*, n (%)			
azjatyckie	3 (3)	4 (5)	2 (2)
afroamerykańskie	5 (6)	3 (3)	4 (5)
kaukaskie	67 (75)	70 (80)	71 (82)
inne**	1 (1)	0	0
nieznane, nie podano***	13 (15)	10 (11)	10 (11)
Region, n (%)			
Północna Ameryka	45 (51)	43 (49)	44 (51)
Europa	43 (48)	38 (44)	41 (47)
Australia	1 (1)	6 (7)	2 (2)
BMI, kg/m², średnia (SD)	20 (5)	20 (5)	20 (5)
BMI, kg/m², mediana (zakres)	19 (20-47)	19 (10-37)	18 (11-36)
Masa ciała, n (%)			
<37,5 kg	42 (47)	40 (46)	42 (48)
≥37,5 kg	47 (53)	47 (54)	45 (52)
Wyjściowa mediana częstości występowania napadów na 28 dni, n (zakres)			
napady prowadzące do upadku	85 (4-2943)	83 (7-1803)	53 (2-1761)

	$FF_{0,2}$ (N=89)	$FF_{0,7}$ (N=87)	PLA (N=87)
wszystkie policzalne napady:			
ruchowe^	106 (4-2943)	111 (10-1897)	68 (14-1761)
ruchowe i inne niż ruchowe	138 (14-2967)	152 (10-5472)	120 (14-1761)
Wcześniej stosowane leki przeciwpadaczkowe** ^			
ilość, średnia (SD)	7 (4)	8 (4)	7 (4)
mediana (zakres)	7 (1-18)	7 (1-20)	6 (1-19)
Jednocześnie stosowane leki przeciwpadaczkowe			
ilość, średnia (SD)	3 (1)	3 (1)	3 (1)
mediana (zakres)	3 (1-5)	3 (1-4)	3 (1-4)
Jednocześnie stosowane leki przeciwpadaczkowe u co najmniej 20% chorych w grupie, n (%)** ^^			
walproinian (wszystkie formy)	52 (58)	46 (53)	49 (56)
klobazam	36 (40)	45 (52)	38 (44)
lamotrygina	30 (34)	29 (33)	29 (33)
lewetyracetam	17 (19)	23 (26)	20 (23)
rufinamid	17 (19)	18 (21)	18 (21)
Przyczyny choroby, n (%)#			
nieznana	24 (27)	17 (20)	22 (25)
strukturalna	11 (12)	9 (10)	13 (15)
genetyczna	19 (21)	21 (24)	15 (17)
metaboliczna	3 (3)	2 (2)	1 (1)
infekcyjna	1 (1)	2 (2)	3 (3)
immunologiczna	0	1 (1)	0

BMI - wskaźnik masy ciała (ang. *body mass index*); FF - fenfluramina; PLA - placebo; SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*).

* Informacja o pochodzeniu etnicznym była uzyskiwana bezpośrednio od chorych lub ich opiekunów; ** w tym Indianie Amerykańscy, rdzenni mieszkańcy Alaski, Hawajów lub innych wysp Pacyfiku; *** niezgłoszone lub brakujące; W niektórych regionach i krajach przepisy dotyczące prywatności nie zezwalają na ujawnienie niektórych informacji osobistych; ^ policzalne napady padaczkowe obejmują: uogólnione napady toniczno-kloniczne, napady toniczne, napady kloniczne, napady atoniczne, napady toniczne lub atoniczne i wyraźnie rozpoznawalny napad ogniskowy; ** kannabidiol (n=72 [27%]), styrypentol (n=13 [5%]), 2 pacjentów przeszło kalozytomię; ^^ dodatkowe terapie towarzyszące obejmowały również stymulację nerwu błędnego (n=82 [31%]) i dietę ketogeniczną (n=11 [4%]); #przyczyny zostały przyporządkowane do odpowiednich kategorii na podstawie zaprojektowanej przez badacza głównej klasyfikacji Międzynarodowej Ligi przeciwko Epilepsji.

4.2.1.5 Zestawienie punktów końcowych

Poniższa tabela przedstawia zestawienie pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych ocenianych w badaniu klinicznym włączonym do niniejszego opracowania.

Tab. 17. Zestawienie punktów końcowych w badaniu Knupp 2022 włączonym do analizy.

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Pozostałe punkty końcowe
Knupp 2022	**Pierwsza część badania - ocena skuteczności:** • ocena zmiany częstości napadów prowadzących do upadku w okresie od początku badania do czasu T+M w grupie otrzymującej ZX008 w dawce 0,7 mg/kg/dziennie vs placebo **Druga część badania - ocena skuteczności:** • zmiana wobec stanu początkowego w częstości napadów toniczno-atonicznych (TA); • zmiana wobec stanu początkowego w częstości wszystkich napadów ruchowych (GTCS, TS, CS, AS, TA, FS, MS z upadkiem); • zmiana wobec stanu początkowego w częstości wszystkich policzalnych napadów.	**Pierwsza część badania - ocena skuteczności:** • Drugorzędowe punkty końcowe: ○ zmiana względem początkowej częstości napadów toniczno-atonicznych w okresie T+M w grupie otrzymującej ZX008 w dawce 0,2 mg/kg/dziennie w porównaniu z placebo; ○ odsetki pacjentów, którzy uzyskali ≥50% spadek względem stanu początkowego częstości napadów toniczno-atonicznych porównywane niezależnie w grupach leczonych ZX008 w dawce 0,7 mg/kg/dobę i 0,2 mg/kg/dobę vs placebo; ○ odsetki pacjentów, którzy osiągnęli poprawę (minimalną, dużą, bardzo dużą) w ogólnej ocenie klinicznej mierzącej poziom poprawy stanu zdrowia, ocenianej przez głównego badacza porównywanej niezależnie w grupach otrzymujących ZX008 w dawce 0,7 mg/kg/dobę i 0,2 mg/kg/dobę vs placebo. • dodatkowe punkty końcowe: grupy otrzymujące ZX008 w dawce 0,7 mg/kg/dobę i 0,2 mg/kg/dobę porównano niezależnie z placebo w zakresie: ○ zmiany wobec stanu początkowego w częstości wszystkich policzalnych napadów ruchowych w okresie T+M ▪ napady policzalne obejmują: GTCS, TS, CS, AS, TA, FS i MS z upadkami; ○ zmiany wobec stanu początkowego w częstości policzalnych napadów toniczno-atonicznych; ○ zmiany wobec stanu początkowego w częstości napadów toniczno-atonicznych od włączenia do badania do okresu podawania stałej dawki (M); ○ zmiany wobec stanu początkowego w częstości policzalnych napadów bez upadków; ○ odsetków pacjentów, u których nastąpiło pogorszenie względem stanu początkowego (tj. spadek ≤ 0%) lub spadek >0% , ≥25%, ≥50%, ≥75%, 100%, oraz stan bliski wolnemu od napadów (ang. *near seizure freedom*) (tj. 0 lub 1 napad) od rozpoczęcia badania do okresu T+M i od rozpoczęcia badania do okresu M dla wszystkich policzalnych napadów ruchowych, dla wszystkich policzalnych napadów, dla wszystkich policzalnych napadach ruchowych bez upadków; we wszystkich policzalnych napadach; we wszystkich policzalnych napadach bez upadków i dla wszystkich napadów z upadkami; ○ liczby dni wolnych od napadów przed rozpoczęciem badania, w okresie M i T+M, zdefiniowanych jako 1) dni bez policzalnych napadów oraz 2) dni bez napadów z upadkami; ○ najdłuższego przedziału (w dniach) między napadami toniczno-atonicznymi niezależnie dla grup otrzymujących ZX008 w dawce 0,7 mg/kg/dobę i 0,2 mg/kg/dobę vs placebo;

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Pozostałe punkty końcowe
		○ ogólnej oceny klinicznej mierzącej poprawę stanu zdrowia - ocenianej przez rodzica/opiekuna. **Druga część badania - ocena skuteczności:** • odsetki pacjentów, u których nastąpiło pogorszenie względem stanu początkowego (tj. spadek ≤ 0%) lub spadek >0%, ≥ 25%, ≥ 50%, ≥ 75%, 100% oraz stan bliski wolnemu od napadów (tj. 0 lub 1 napad) od rozpoczęcia badania dla wszystkich policzalnych napadów z upadkami; dla wszystkich policzalnych napadów ruchowych bez upadków; dla wszystkich policzalnych napadów ruchowych; dla wszystkich policzalnych napadów, oraz dla wszystkich policzalnych napadów bez upadków; • liczba dni wolnych od napadów zdefiniowanych jako 1) dni bez policzalnych napadów oraz 2) dni bez napadów z upadkami; • najdłuższego przedziału między napadami z upadkami; • ogólna ocena kliniczna- ocena poprawy stanu zdrowia przez głównego badacza; • ogólna ocena kliniczna – ocena poprawy stanu zdrowia przez rodzica/opiekuna. **Pierwsza i druga część badania - ocena bezpieczeństwa:** • zdarzenia niepożądane; • badania laboratoryjne (hematologia, chemia, badanie moczu); • parametry życiowe (ciśnienie krwi, puls, temperatura i częstotliwość oddechu); • masa ciała i BMI; • badanie fizykalne; • badanie neurologiczne; • kwestionariusz BRIEF do oceny funkcji wykonawczych do pomiaru zmian funkcjonowania poznawczego pacjenta; • skala oceny myśli i zachowań samobójczych C-SSRS; • 12-odprowadzeniowe EKG; • ECHO Doppler; • prześwietlenia klatki piersiowej (tylko u pacjentów zrekrutowanych we Francji i Holandii); • EEG (tylko u pacjentów zrekrutowanych we Włoszech) **Pierwsza i druga część badania - dodatkowe punkty końcowe:** • częstość udzielania świadczeń medycznych w celu leczenia napadów; • częstość występowania stanu padaczkowego;

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Pozostałe punkty końcowe
		• częstość stosowania leków w ramach czynności ratunkowych; • liczba dni stosowania leków w ramach czynności ratunkowych; • zmiana względem stanu początkowego w zachowaniu mierzona przy użyciu skali zachowań adaptacyjnych VABS (tylko część 1); • zmiana względem stanu początkowego w jakości życia przy użyciu QOLCE; • zmiana względem stanu początkowego obciążenia opiekuna przy użyciu narzędzia *Zarit Caregiver Burden Inventory*; • zmiana względem stanu początkowego w natężeniu objawów afektywnych rodzica/opiekuna przy użyciu skali HADSs.

AS – drgawki atoniczne (ang. *atonic seizures*); BMI – wskaźnik masy ciała (ang. *body mass index*); CS – drgawki kloniczne (ang. *clonic seizures*); C-SSRS - kwestionariuszu oceny ciężkości ryzyka samobójstwa *Columbia-Suicide Severity Rating Scale*; EEG – elektroencefalografia; EKG – elektrokardiogram; FS – napady ogniskowe (ang. *focal seizures*); GTS – uogólnione napady toniczne (ang. *generalized tonic seizures*); HADSs – szpitalna skala oceny lęku i depresji (ang. Hospital Anxiety and Depression Scale); M – okres zachowania stałej dawki leki (ang. *maintenance period*); MS – drgawki miokloniczne (ang. *myoclonic seizures*); QOLCE - kwestionariusz oceny jakości życia dzieci z padaczkami (ang. *Quality of Life in Childhood Epilepsy*); T - okres dostosowywania dawki (ang. *titration period*); TA – napady toniczne/atoniczne (ang. *tonic/atonic seizure*); TS – drgawki toniczne (ang. *tonic seizures*); VABS - skala zachowań adaptacyjnych (ang. *Vineland Adaptive Behavior Scale*); ZX008 – chlorowodorek fenfluraminy.

4.2.1.6 Chorzy, którzy nie ukończyli badania

Według wyników, dotyczących pierwszego, 20 -tygodniowego etapu leczenia w badaniu Knupp 2022, porównywalny odsetek chorych w grupach $FF_{0,7}$ i PLA przerwał badanie (11% vs 5%): OR=2,69 [95%CI: 0,81; 8,95], p=ns; RD=0,07 [95%CI: -0,01; 0,15], p=ns; $NNH_{20\ tyg.}$=na. Zgodnie z dostępnymi danymi, główną przyczyną przerwania badania w grupie fenfluraminy było występowanie zdarzeń niepożądanych. Wszystkie przyczyny przerwania badania w poszczególnych grupach ocenianych w badaniu Knupp 2022 przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 18. Przyczyny i liczby chorych, którzy nie ukończyli leczenia w badaniu Knupp 2022 – dane dla pierwszego etapu badania trwającego 20 tygodni.

Terapia	mITT, N	Ukończ. badania/ kontynuacja leczenia w ramach OLE, n (%)	Przerwanie badania, n (%)	Przyczyny przerwania badania					
				AEs, n (%)	wcześniejsze przystąpienie do części OLE, n (%)	AEs i wcześniejsze przystąpienie do części OLE, n (%)	wycofanie zgody przez chorego, n (%)	zgon, n (%)	decyzja badacza, n (%)
$FF_{0.7}$	87	77 (89)/ 78 (90)	10 (11)	4 (5)	2 (2)	1 (1)	2 (2)	1 (1)	0
$FF_{0.2}$	89	82 (94)/ 83 (95)	7 (8)	4 (4)	1* (1)	0	1 (1)	0	1 (1)
PLA	87	83 (95)/86 (99)	4 (5)	0	1 (1)	1 (1)	1 (1)	0	1* (1)

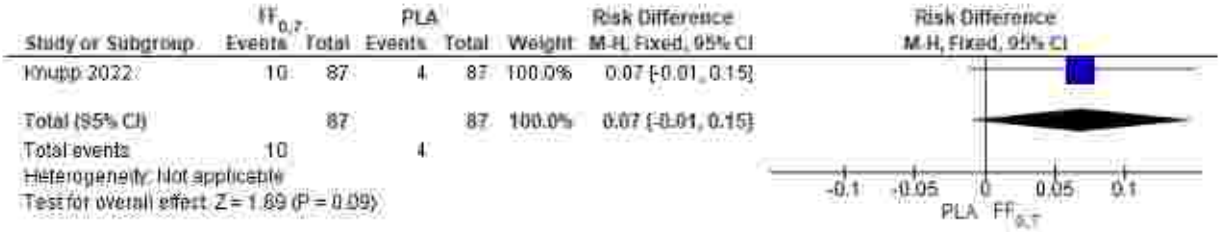
AEs – zdarzenia niepożądane (ang. adverse events).
* Oraz odchylenia od protokołu; ** oraz wcześniejsze przystąpienie do części OLE.

Tab. 19. Chorzy, którzy przerwali leczenie w badaniu Knupp 2022 - dane dla pierwszego etapu badania trwającego 20 tygodni.

Punkt końcowy	ni (%)/ nk (%)	Ni/ Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Przerwanie leczenia	10 (11) / 4 (5)	87/ 87	2,69 [0,81; 8,95]	ns	0,07 [-0,01; 0,15]	ns	na

Ryc. 7. Chorzy, którzy przerwali leczenie w badaniu Knupp 2022 - dane dla pierwszego etapu badania trwającego 20 tygodni (OR).

Ryc. 8. Chorzy, którzy przerwali leczenie w badaniu Knupp 2022 - dane dla pierwszego etapu badania trwającego 20 tygodni (RD).



4.2.2 Zespół Dravet

Spośród prac zidentyfikowanych w procesie przeszukiwania poszczególnych baz eliminowano powtórzenia, a następnie prace oceniano pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem raportu. Pełne teksty wybranych publikacji oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji i wykluczenia z właściwej części przeglądu. Diagram wg QUROM/PRISMA, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i wtórnych przedstawiono poniżej (Ryc. 5).

W wyniku wyszukiwania randomizowanych badań pierwotnych, oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania fenfluraminy w porównaniu z wybranym komparatorem, odnaleziono 2 badania RCT porównujące bezpośrednio stosowanie fenfluraminy z placebo w terapiach dodanych do aktualnie stosowanej terapii standardowej (Lagae 2019 i Nabbout 2020) w leczeniu chorych z rozpoznanym zespołem Dravet. **Badania Lagae 2019 i Nabbout 2020 zostały włączone do niniejszego raportu.**

Ponadto zidentyfikowano i włączono 4 badania, dotyczące oceny efektywności praktycznej fenfluraminy w leczeniu zespołu Dravet - EU-EAP, Jensen 2022, Specchio 2020 i Strzelczyk 2021.

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano także 1 jednoramienne badanie kliniczne, do udziału w którym włączano chorych uprzednio leczonych w ramach badania Lagae 2019 lub Nabbout 2020 - badanie Sullivan 2020. Badania

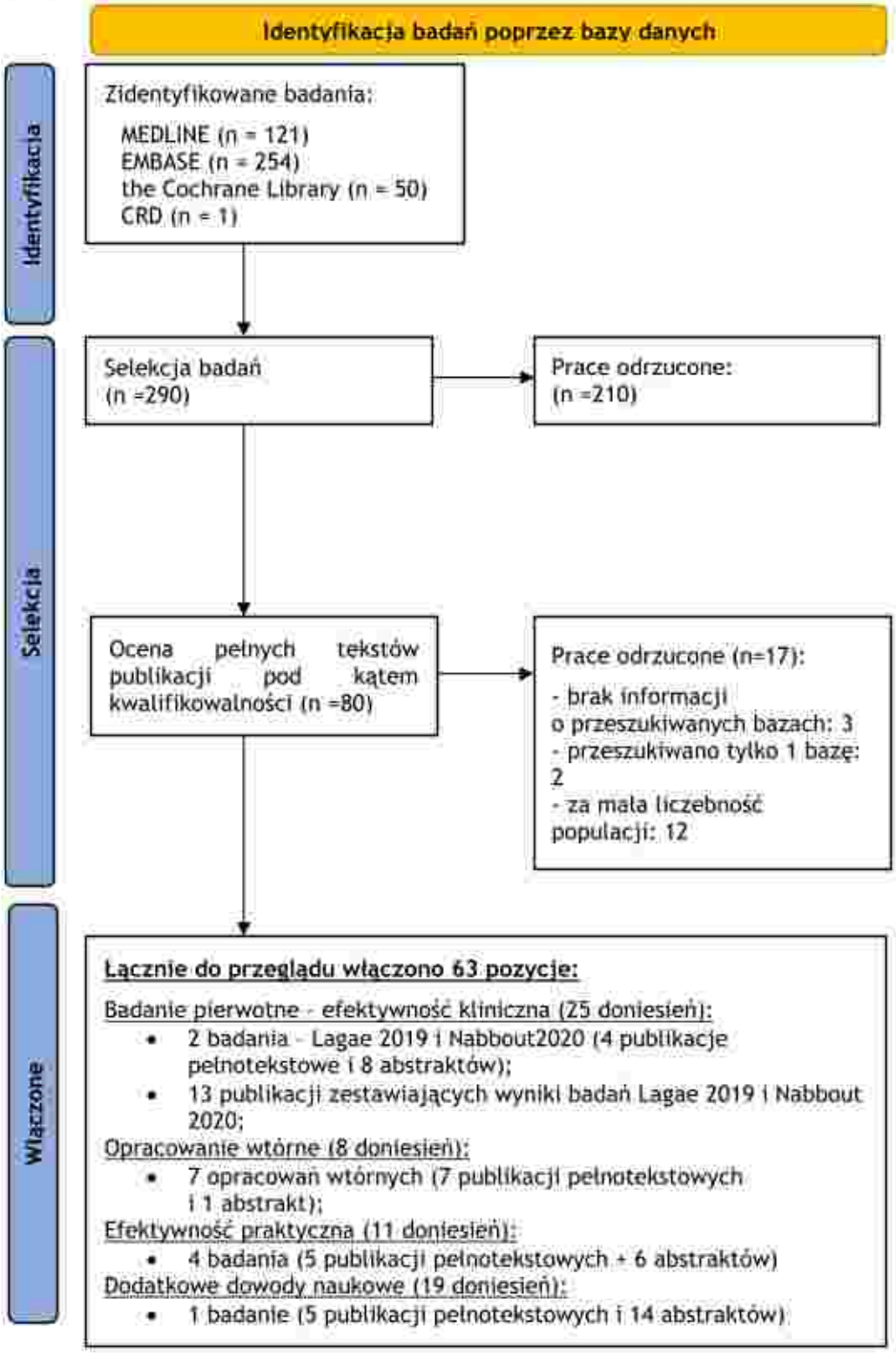
jednoramienne nie spełniają jednak kryteriów włączenia do głównej części niniejszej analizy. Mając jednak na uwadze fakt, iż jednoramienna ocena skuteczności i bezpieczeństwa fenfluraminy, oceniana w warunkach klinicznych wydaje się mieć istotne znaczenie w kontekście całego raportu, **badanie Sullivan 2020 zostało włączone w ramach dodatkowych dowodów naukowych.**

Osiągnięto pełną zgodność między analitykami.

Listę publikacji włączonych do przeglądu przedstawiono w aneksie 14.6.

Listę publikacji wykluczonych z przeglądu przedstawiono w aneksie 14.8.

Ryc. 9. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i opracowań wtórnych dla fenfluraminy w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Dravet (diagram QUOROM/PRISMA).



4.2.2.1 Metody badań randomizowanych

Do przeglądu włączono 2 międzynarodowe, randomizowane badania kliniczne fazy 3, w których porównywano stosowanie fenfluraminy z placebo w terapiach dodanych w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Dravet - badania Lagae 2019 i Nabbout 2020.

Badanie Lagae 2019 obejmowało 2 identyczne międzynarodowe, randomizowane, podwójnie zaślepione badania kliniczne z grupą kontrolną w postaci placebo, w których chorzy z zespołem Dravet w grupach interwencyjnych byli leczeni dwiema dawkami fenfluraminy. Jedno z badań przeprowadzono w USA i Kanadzie, a drugie w Europie Zachodniej i Australii. Z uwagi na niepełną rekrutację w obydwu badaniach (zespół Dravet to choroba rzadka), zdecydowano się na ich połączenie przed odślepieniem wyników i analiz. Od 15 stycznia 2016 do 14 sierpnia 2017 wstępnie zidentyfikowano 173 pacjentów, z czego 54 okazało się nie spełniać kryteriów włączenia/wykluczenia do badania. W efekcie randomizacji poddano łącznie 119 chorych.

Niedawno ukazała się publikacja (Sullivan 2023), w której autorzy połączyli wyniki pochodzące od osób ocenianych w badaniu Lagae 2019 z wynikami pochodzącymi od pacjentów uczestniczących w trzecim identycznym badaniu RCT, jednakże przeprowadzonym w populacji chorych z Japonii. Dołączono także wyniki pochodzące od pozostałych chorych w badaniu Lagae 2019, tj. między innymi od chorych, którzy zostali włączeni do udziału w badaniu po wyznaczonej dacie. Biorąc pod uwagę fakt, iż populacja w badaniu Sullivan 2023 różni się od populacji z badania Lagae 2019 dodaniem przeważającej liczby chorych populacji azjatyckiej zdecydowano, że w ramach niniejszej analizy klinicznej, w ramach oceny badań randomizowanych, uwzględnione zostaną wyniki badania Lagae 2019, gdyż stanowią wierniejsze odwzorowanie populacji polskiej. Przyjęte założenie jest ponadto założeniem konserwatywnym, ponieważ główne punkty końcowe badania Sullivan 2023 prezentują większe przewagi fenfluraminy nad placebo stosowanymi w terapiach dodanych w porównaniu z tymi, wykazanymi w badaniu Lagae 2019. Porównanie wyników zawartych w badaniu Lagae 2019 i Sullivan 2023 zaprezentowano w aneksie 14.6.

Po ukończeniu 6-tygodniowego okresu wstępnego, chorzy spełniający kryteria włączenia zostali poddani randomizacji w stosunku 1:1:1, odpowiednio do grupy fenfluraminy 0,2 mg/kg/d, fenfluraminy 0,7 mg/kg/d (maksymalna dawka fenfluraminy wynosiła 30 mg/d) lub grupy placebo, stosowanych w terapiach dodanych do aktualnie stosowanego leczenia, nieobejmującego styrypentolu. Fenfluramina była podawana 2 razy dziennie w postaci doustnego roztworu chlorowodorku fenfluraminy o stężeniu 2,2 mg/ml - pierwsza dawka rano, a druga 12 godzin później. W czasie pierwszych 2 tygodni (okres zwiększania dawki, ang. *titration period*, T) - chorzy w grupie $FF_{0,7}$ zwiększali dawkę począwszy od 0,2 mg/kg/d przez 4 dni, następnie 0,4 mg/kg/d przez kolejne 4 dni, dalej osiągając dawkę docelową. W pozostałych grupach przeprowadzono fikcyjne miareczkowanie. W kolejnym etapie uczestnicy otrzymywali dawkę docelową przez 12 tygodnie (okres podtrzymujący, ang. *maintenance period*, M). Po 14 tygodniach terapii, chorzy którzy zdecydowali się na udział w badaniu dotyczącym przedłużonej obserwacji (ang. *open-label extension study*, OLE) przechodzili zaślepiony 2-tygodniowy okres przejściowy. U chorych, którzy nie przechodzili do badania Sullivan 2020, zmniejszano dawkę leku w ciągu 2-tygodni oraz przeprowadzano 3-6 miesięcy po podaniu dawki leku (w zależności od czasu ekspozycji) przeprowadzano

ocenę bezpieczeństwa. Zdarzenia niepożądane oceniano od momentu podpisania świadomej zgody na udział w badaniu, aż do ostatniej wizyty kontrolnej.

W ramach analizy skuteczności w badaniu Lagae 2019, pierwszorzędowy punkt końcowy oraz kluczowe drugorzędowe punkty końcowe oceniano w zmodyfikowanej populacji ITT - populacji mITT (ang. *modified intetnion-to-treat*), obejmującej wszystkich chorych, którzy otrzymali minimum 1 dawkę badanego leku oraz prowadzili dzienniczek napadowy przez co najmniej 1 tydzień po zakończeniu leczenia. Wspomniane analizy przeprowadzono również w populacji zgodnej z protokołem (ang. *per-protocol*, PP) tj. populacji chorych, którzy przyjmowali przypisany im lek w ciągu co najmniej 4 tygodni okresu podtrzymującego i u których współczynnik przestrzegania zaleceń (ang. *compliance rate*) wynosił ≥80%. Analizy bezpieczeństwa obejmowały chorych, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę badanego leku.

Z uwagi na fakt, iż zgodnie z charakterystyką produktu Fintepla® (ChPL Fintepla), dawka 0,2 mg/kg/d jest jedynie dawką początkową, a dawka 0,7 mg/kg/d jest dawką podtrzymującą (w przypadku schematu leczenia bez styrypentolu), w niniejszej analizie klinicznej, uwzględniono jedynie wyniki raportowane dla dawki podtrzymującej. Skupienie się na porównaniu dawki podtrzymującej z placebo jest bardziej dokładnym odzwierciedleniem rzeczywistej praktyki klinicznej - dawka początkowa jest stosowana tylko we wstępnym, stosunkowo krótkim okresie rozpoczynania terapii.

Badanie Nabbout 2020 było międzynarodowym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniem klinicznym fazy III, porównującym skuteczność i bezpieczeństwo fenfluraminy w dawce 0,4 mg/kg/d oraz placebo, stosowanej w terapiach dodanych do aktualnie stosowanego leczenia zawierającego styrypentol + klobazam/kwas walproinowy. Randomizacji poddano 87 chorych (44 w grupie placebo oraz 43 w grupie fenfluraminy).

Po ukończeniu 6-tygodniowego okresu wstępnego, chorzy byli randomizowani do grupy fenfluraminy lub placebo.

Początkowa dawka fenfluraminy wynosiła 0,2 mg/kg/d i była podawana codziennie w 2 równych dawkach, przy zachowaniu stopniowego, zaślepionego miareczkowania do osiągnięcia dawki 0,4 mg/kg/d (dawka maksymalna 17 mg/d) w ciągu 3 tygodni. Schemat modyfikacji wielkości dawki w badaniu Nabbout 2020 przedstawiono w Tab. 20.

Tab. 20. Algorytmy zwiększania i zmniejszania dawki w badaniu Nabbout 2020.

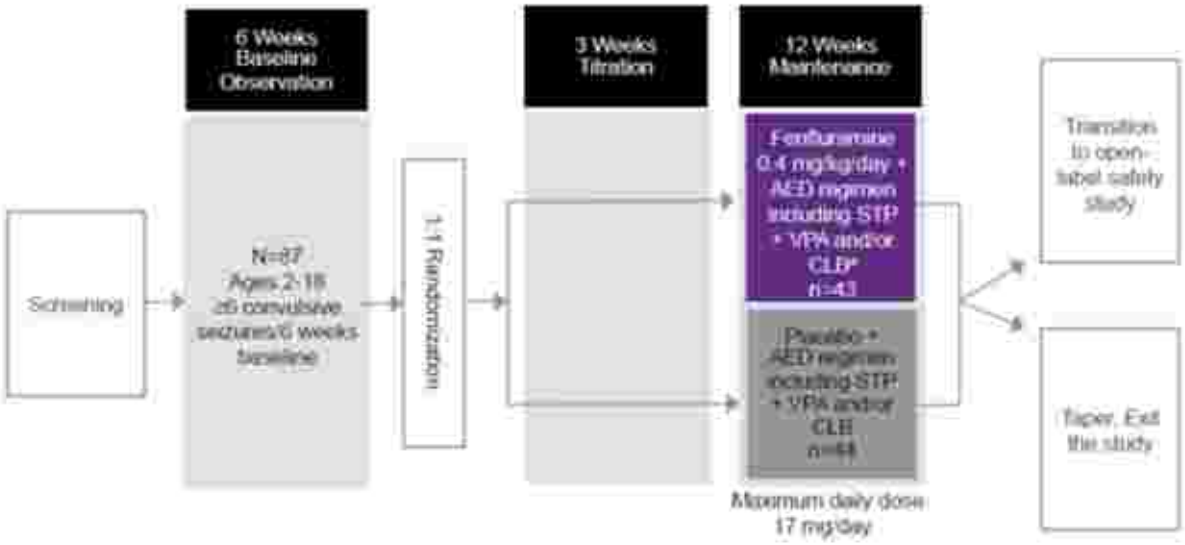
	ETAP 1	ETAP 2	ETAP 3
Zwiększanie dawki [a, b]	Dni 1-7 w badaniu	Dni 8-14 w badaniu	Dni 15-21 w badaniu
Placebo FF 0,4 mg/kg/dzień	Placebo FF 0,2 mg/kg/dzień	Placebo FF 0,3 mg/kg/dzień	Placebo FF 0,4 mg/kg/dzień
Zmniejszanie dawki[a]	Dni 1-4 po zakończeniu badania lub przerwaniu udziału w badaniu	Dni 5-8 po zakończeniu badania lub przerwaniu udziału w badaniu	Dni 9-14 po zakończeniu badania lub przerwaniu udziału w badaniu
Placebo FF 0,4 mg/kg/dzień	Placebo FF 0,3 mg/kg/dzień	Placebo FF 0,2 mg/kg/dzień	Brak podawania leku Brak podawania leku

FF - fenfluramina.

[a] Maksymalna dzienna dawka fenfluraminy 17 mg; [b] wszystkie dawki podawano w schemacie dwa razy dziennie.

Pacjenci utrzymywali stosowanie stałej dawki przypisanej terapii przez 12 tygodni, następnie albo kontynuowali leczenie w otwartym badaniu, dotyczącym przedłużonej obserwacji, albo przerywali leczenie. Schemat przebiegu badania Nabbout 2020 zaprezentowano na Ryc. 10

Ryc. 10. Schemat badania Nabbout 2020.



W ramach analizy skuteczności w badaniu Nabbout 2020, pierwszorzędowy punkt końcowy oraz kluczowe drugorzędowe punkty końcowe oceniano w zmodyfikowanej populacji ITT - populacji mITT (ang. *modified intetnion-to-treat*), obejmującej wszystkich chorych, którzy otrzymali minimum 1 dawkę badanego leku oraz prowadzili dzienniczek napadowy przez co najmniej 1 tydzień po zakończeniu leczenia. Analizy bezpieczeństwa obejmowały chorych, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę badanego leku. Opiekunowie odnotowywali dawki, przyjmowanie jakichkolwiek leków doraźnych oraz liczbę i typ napadów w podręcznych dzienniczkach elektronicznych.

Tab. 21. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych włączonych do opracowania, cz.1.

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czasu trwania badania	Populacja	Porównywane interwencje wraz z liczebnością grup, N
Lagae 2019	Wieloośrodkowe, randomizowane (1:1:1), podwójnie zaślepione badanie kliniczne kontrolowane placebo	równoległe	ośrodki zlokalizowane w 11 krajach (USA, Australia, Belgia, Kanada, Dania, Francja, Niemcy, Włochy, Japonia, Hiszpania, Wielka Brytania)	N=119	6 tyg. faza początkowa (przed randomizacją), 2 tyg. faza ustalania dawki (T), 12 tyg. faza podtrzymująca (M) (łącznie 20 tyg.)	Chorzy w wieku 2-18 lat ze zdiagnozowanym zespołem Dravet, niedostatecznie kontrolowanym podczas stosowania dotychczasowych leków przeciwpadaczkowych	$FF_{0,7}$, N=40 $FF_{0,2}$, N=39 PLA, N=40
Nabbout 2020	Wieloośrodkowe, randomizowane (1:1), podwójnie zaślepione badanie kliniczne kontrolowane placebo	równoległe	ośrodki w 28 miastach w 7 krajach (Kanadzie, Francji, Niemczech, Holandii, Hiszpanii i Wielkiej Brytanii)	N=87	6 tyg. faza początkowa (przed randomizacją), 3 tyg. faza ustalania dawki (T), 12 tyg. faza podtrzymująca(M)	Chorzy w wieku 2-18 lat ze zdiagnozowanym zespołem Dravet, niedostatecznie kontrolowanym podczas stosowania dotychczasowych leków przeciwpadaczkowych oraz przyjmujący styrypentol	FF, N=43 PLA, N=44

Tab. 22. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych włączonych do opracowania, cz. 2.

Badanie	Szczegółowy protokół	Metody statystyczne	Sponsor badania	Analiza ITT (ang. *Intention to treat*)	Hipoteza	Uzasadnienie liczebności próby
Lagae 2019	Tak	Opisane	Zogenix, Inc	Tak*	*Superiority***	Tak^
Nabbout 2020	Tak	Opisane	Zogenix, Inc	Tak*	*Superiority***	Tak^^

* Skuteczność oceniano w zmodyfikowanej populacji mITT, składającej się ze wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanej interwencji oraz prowadzili dzienniczek napadowy przez co najmniej 1 tydzień po zakończeniu leczenia; bezpieczeństwo oceniano w opulacji chorych, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę FF lub PLA; ** domyślnie przyjęto hipotezę *superiority* - celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa fenfluraminy w populacji chorych z DS; ^ liczebność populacji oszacowano w oparciu o wyniki poprzednich randomizowanych, kontrolowanych placebo badań klinicznych, przeprowadzonych w populacji chorych z DS – przy teście dwustronnym z α=0,05, należało włączyć co najmniej 80 pacjentów (po 40 na grupę), aby z 90% mocą wykryć 40% różnicę średniej zmiany w stosunku do wartości wyjściowej; ^^ włączenie 40 chorych do każdej z grup pozwoliło na odnotowanie 40% różnicy w średniej miesięcznej częstości napadów w stosunku do częstości wyjściowej z 90% mocą, przy użyciu dwustronnego test t i α=0,05.

4.2.2.2 Ocena jakości badań pierwotnych

Jakość randomizowanych badań klinicznych, zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego została oceniona zgodnie ze skalą Jadad oraz Cochrane. Ocenę jakości badań włączonych do niniejszej analizy wg skali Jadad przedstawiono w Tab. 13. Ocenę ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane przedstawiono w Tab. 14.

Zgodnie ze skalą Jadad oceniono opis procesu randomizacji, opis metod zaślepienia badania oraz opis chorych, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania. Badania Lagae 2019 oraz Nabbout 2020 oceniono na 5 pkt. w skali Jadad, co świadczy o ich wysokiej jakości.

Zgodnie z oceną Cochrane, metodyka obydwu badań charakteryzowała się niskim ryzykiem błędu systematycznego w zakresie wszystkich domen.

Tab. 23. Ocena jakości badań pierwotnych włączonych do opracowania wg skali Jadad oraz wytycznych AOTMiT (Jadad 1996, Wytyczne AOTMiT).

Badanie	Randomizacja	Podwójnie ślepa próba	Opis chorych, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Podtyp badania wg wytycznych AOTMiT
Lagae 2019	2*	2	1	5	IIA
Nabbout 2020	2*	2	1	5	IIA

* Zastosowano interaktywny system odpowiedzi internetowej (ang. *interactive web response system*, IWRS); .

Tab. 24. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane (Higgins 2011).

Badanie	Lagae 2019	Nabbout 2020
Randomizacja	niskie	niskie
Ukrycie kodu randomizacji	niskie*	niskie*
Zaślepienie badaczy i pacjentów	niskie	niskie
Zaślepienie oceny efektów	niskie	niskie
Niekompletność wyników	niskie	niskie
Selektywne raportowanie	niskie	niskie
Inne czynniki	niskie	niskie

* Zastosowano interaktywny system odpowiedzi internetowej (ang. *interactive web response system*, IWRS).

4.2.2.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia

W poniższej tabeli zestawiono kryteria włączenia i wykluczenia w badaniach włączonych do analizy.

Tab. 25. Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia

Lagae 2019	• Osoby w wieku od 2 do 18 lat, nie będące w ciąży oraz w okresie karmienia;
	• Rozpoznanie kliniczne zespołu Dravet, w którym napady drgawkowe nie są w pełni kontrolowane przez obecne leki przeciwpadaczkowe;
	• Spełnienie wszystkich 5 następujących kryteriów:
	  ○ Początek napadów padaczkowych w pierwszym roku życia u zdrowego niemowlęcia;
	  ○ W wywiadzie napady padaczkowe, które były uogólnione toniczno-kloniczne albo jednostronne kloniczne lub obustronne kloniczne, i były długotrwałe;
	  ○ Normalny przebieg początkowego rozwoju;
	  ○ W wywiadzie prawidłowy wynik rezonansu magnetycznego mózgu (MRI) bez wad korowych mózgu;
	  ○ Brak alternatywnej diagnozy;
	• Spełnienie przynajmniej jednego z 3 następujących kryteriów:
	  ○ Pojawienie się innego typu napadu, w tym napadu mioklonicznego, uogólnionego toniczno-klonicznego, tonicznego, atonicznego, napadu nieświadomości i/lub ogniskowego, który rozwinął się po pierwszym typie napadu,
	  ○ Drgawki wywołane długotrwałym narażeniem na wysokie temperatury i/lub drgawki związane z gorączką spowodowaną chorobą lub szczepieniem, gorącymi kąpielami, wysokim poziomem aktywności, i nagłą zmianą temperatury, i/lub drgawki spowodowane przez silne światło naturalne i/lub fluorescencyjne, a także pewne wzorce wizualne;
	  ○ Wyniki testów genetycznych zgodne z rozpoznaniem zespołu Dravet;
	• Wystąpienie ≥ 4 napadów drgawkowych (toniczne, toniczno-atoniczne, toniczno-kloniczne lub kloniczne) podczas 4 tygodni w ciągu ostatnich 12 tygodni przed badaniem przesiewowym;
	• Wszystkie leki lub interwencje stosowane w leczeniu padaczki (w tym dieta ketogeniczna i stymulator/stymulacja nerwu błędnego) były
		• Tętnicze nadciśnienie płucne,
		• Aktualnie lub w przeszłości choroba sercowo-naczyniowa lub mózgowo-naczyniowa, taka jak choroby zastawek serca, zawał mięśnia sercowego lub udar;
		• Jaskra obecnie lub w przeszłości;
		• Umiarkowane lub ciężkie zaburzenia czynności wątroby;
		• Otrzymywanie jednocześnie terapii: środkami anorektycznymi; inhibitorami monoaminooksydazy; lekami działającymi poprzez serotoninę, w tym inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny; atomoksetyną lub innymi działającymi ośrodkowo agonistami noradrenergicznymi, lub cyproheptadyną,
		• Stosowanie obecnie lub w ciągu 21 dni przed badaniem przesiewowym styrypentolu;
		• Stosowanie obecnie karbamazepiny, okskarbazepiny, eslikarbazepiny, fenobarbitalu lub fenytoiny lub stosowanie którekolwiek z powyższych leków w ciągu ostatnich 30 dni;
		• Dodatni wynik testu na tetrahydrokannabinol (THC) lub kannabidiol (CBD) podczas wizyty przesiewowej;
		• Klinicznie istotny stan chorobowy, który mógłby zakłócać udział w badaniu, zbieranie niezbędnych danych lub stwarzać ryzyko dla uczestnika.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	stabilne przez co najmniej 4 tygodnie przed badaniem przesiewowym i oczekiwano, że pozostaną stabilne przez cały czas trwania badania; • brak nieprawidłowości w funkcjonowaniu układu sercowo-naczyniowego lub krążeniowo-oddechowego na podstawie badania ECHO, EKG lub badania fizykalnego; • zdolność oraz wyrażenie chęci do prowadzenia dzienniczka, przestrzegania harmonogramu wizyt oraz przestrzegania zaleceń przez rodzica/opiekuna chorego.	

Nabbout 2020	• Osoby w wieku od 2 do 18 lat, nie będące w ciąży oraz w okresie karmienia;
	• Przyjmowania odpowiedniej, stałej dawki styrypentolu z klobazamem i/lub walproinianem przez co najmniej 4 tygodnie przed badaniem przesiewowym;
	• Rozpoznanie kliniczne zespołu Dravet, w którym napady drgawkowe nie są w pełni kontrolowane przez obecne leki przeciwpadaczkowe;
	• Spełnienie wszystkich 5 następujących kryteriów:
	  ○ Początek napadów padaczkowych w pierwszym roku życia u zdrowego niemowlęcia;
	  ○ W wywiadzie napady padaczkowe, które były uogólnione toniczno-kloniczne albo jednostronne kloniczne lub obustronne kloniczne, i były długotrwałe;
	  ○ Normalny przebieg początkowego rozwoju;
	  ○ W wywiadzie prawidłowy wynik rezonansu magnetycznego mózgu (MRI) bez wad korowych mózgu;
	  ○ Brak alternatywnej diagnozy;
	• Spełnienie przynajmniej jednego z 3 następujących kryteriów:
	  ○ Pojawienie się innego typu napadu, w tym napadu mioklonicznego, uogólnionego toniczno-klonicznego, tonicznego, atonicznego, napadu nieświadomości i/lub ogniskowego, który rozwinął się po pierwszym typie napadu;
	  ○ Drgawki wywołane długotrwałym narażeniem na wysokie temperatury i/lub drgawki związane z gorączką spowodowaną chorobą lub szczepieniem, gorącymi kąpielami, wysokim poziomem aktywności, i nagłą zmianą temperatury, i/lub
		Główne kryteria wykluczenia (z *clinicaltrails*):
		• Tętnicze nadciśnienie płucne;
		• Nadwrażliwość na fenfluraminę lub jakąkolwiek substancję pomocniczą wchodzącą w skład leku;
		• Aktualnie lub w przeszłości choroba sercowo-naczyniowa lub mózgowo-naczyniowa, taka jak choroba zastawek serca, zawał mięśnia sercowego lub udar,
		• Obecnie lub w ciągu poprzedniego roku stwierdzony jadłowstręt psychiczny, bulimia lub depresja, które wymagały leczenia medycznego lub psychologicznego przez okres dłuższy niż 1 miesiąc;
		• Jaskra obecnie lub w przeszłości;
		• Otrzymywanie jednocześnie terapii: środkami anorektycznymi działającymi ośrodkowo; inhibitorami monoaminooksydazy; lekami działającymi poprzez serotoninę, w tym inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny; tryptanami, atomoksetyną lub innymi działającymi ośrodkowo agonistami noradrenergicznymi, cyproheptadyną i/lub inhibitorami/substratami CYP 2D6/3A4/2B6;
		• Stosowanie obecnie karbamazepiny, okskarbazepiny, eslikarbazepiny, fenobarbitalu lub fenytoiny lub stosowanie któregokolwiek z powyższych leków w ciągu ostatnich 30 dni;

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	drgawki spowodowane przez silne światło naturalne i/lub fluorescencyjne, a także pewne wzorce wizualne; ○ Wyniki testów genetycznych zgodne z rozpoznaniem zespołu Dravet; • brak nieprawidłowości w funkcjonowaniu układu sercowo-naczyniowego lub krążeniowo-oddechowego na podstawie badania ECHO, EKG lub badania fizykalnego.	• Dodatni wynik testu na THC lub CBD podczas wizyty przesiewowej; • Klinicznie istotny stan chorobowy, który mógłby zakłócać udział w badaniu, zbieranie niezbędnych danych lub stwarzać ryzyko dla uczestnika.

4.2.2.4 Charakterystyka populacji

Badania Lagae 2019 i Nabbout 2020 dotyczyły porównania skuteczności i bezpieczeństwa stosowania fenfluraminy z placebo w terapii dodanej do aktualnie stosowanej terapii w populacji chorych z potwierdzoną diagnozą DS. W badaniu Nabbout 2020 oprócz aktualnie stosowanej terapii chorzy otrzymywali styrypentol + klobazam/kwas walproinowy.

Do badań włączono pacjentów w wieku od 2-19 lat ze zdiagnozowanym zespołem Dravet w przebiegu którego napady padaczkowe nie są wystarczająco kontrolowane przez obecne leczenie przeciwpadaczkowe. W badaniu Lagae 2019 pacjenci byli randomizowani w stosunku 1:1:1 do grupy fenfluraminy podawanej w dawce 0,7 mg/kg/d, fenfluraminy podawanej w dawce 0,2 mg/kg/d lub placebo, w badaniu Nabbout 2020 - do grupy fenfluraminy w dawce 0,4 mg/kg/d lub placebo.

Proces randomizacji w obydwu badaniach był skuteczny i nie zaobserwowano klinicznie istotnych różnic w charakterystykach chorych randomizowanych do poszczególnych grup.

Zestawienie wyjściowych danych demograficznych i klinicznych poszczególnych populacji, ocenianych w badaniach Lagae 2019 i Nabbout 2020 przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 26. Charakterystyka pacjentów w randomizowanych badaniach włączonych do analizy.

	Lagae 2019		Nabbout 2020	
	FF (N=40)	PLA (N=40)	FF (N=43)	PLA (N=44)
Wiek, lata, średnia (SD)	8,8 (4,4)	9,2 (5,1)	8,8 (4,6)	9,4 (5,1)
Wiek, lata, zakres	2-18	2-18	2-18	2-19
Wiek <6 lat, n (%)	11 (28)	11 (28)	12 (28)	12 (27)
Płeć męska, n (%)	21 (52)	21 (52)	23 (53)	27 (61)
Rasa, n (%)				
azjatycka	1 (3)	4 (10)	2 (5)	1 (2)
afroamerykańskie		-	1 (2)	2 (5)
kaukaska	34 (85)	31 (78)	23 (53)	29 (66)
inna lub nie podano*	5 (12)	5 (12)	17 (40)	12 (27)
BMI, kg/m², średnia (SD)	18,5 (3,5)	18,0 (3,8)	17,3 (2,7)	19,1 (4,9)
Masa ciała, kg, średnia (SD)	31,8 (13,5)	31,7 (16,2)	-	-
Region				
USA i Kanada	24 (60)	24 (60	-	-
Inny	16 (40)	16 (40)	-	-
Jednocześnie stosowane leki przeciwpadaczkowe*				
Ilość, średnia (SD)	2,3 (0,9)	2,5 (0,9)		
2, n (%)	-	-	1 (2)	1 (2)
3, n (%)	-	-	19 (44)	26 (59)
4, n (%)	-	-	16 (37)	16 (36)
5, n (%)	-	-	7 (16)	1 (2)
walproinian (wszystkie formy), n (%)	25 (62)	22 (55)	38 (88)	39 (89)
klobazam, n (%)	24 (60)	22 (55)	40 (93)	42 (96)

	Lagae 2019		Nabbout 2020	
	FF (N=40)	PLA (N=40)	FF (N=43)	PLA (N=44)
topiramat, n (%)	11 (28)	9 (22)	14 (33)	7 (16)
lewetyracetam, n (%)	4 (10)	11 (28)	6 (14)	5 (11)
styrypentol, n (%)	-	-	43 (100)	44 (100)
Mutacja w genie *SCN1A*	33 (82)	31 (78)	-	-
Wyjściowa częstość występowania napadów na 28 dni				
średnia (SD)	31,4 (30,6)	44,2 (40,2)	27,9 (36,9)	21,6 (27,6)
mediana (zakres)	20,7 (4,8-124)	27,3 (3,3-147,3)	14,0 (3-213)	10,7 (3-163)
Liczba dni, w których stosowano doraźne leki ratunkowe, średnia (SD)#	-	-	2,1 (2,6)	1,4 (2,5)-
Ocena jakości życia wg skali QoLCE, średnia (SD)	38,4 (12,8)	34,6 (10,4)	-	-
Ocena jakości życia wg skali PedsQL, średnia (SD)	48,7 (18,1)	45,6 (17,1)	-	-
Ocena jakości życia wg skali BRIEF, średnia (SD)				
ocena BRI	75,1 (18,3)	73,7 (18,1)	-	-
ocena MI	106,3 (25,0)	103,7 (25,1)	-	-
ocena GEC	181,4 (40,9)	177,4 (40,2)	-	-

BMI – wskaźnik masy ciała (ang. *body mass index*); FF – fenfluramina; PLA – placebo; SD – odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*).

* W niektórych regionach i krajach przepisy dotyczące prywatności nie zezwalają na ujawnienie niektórych informacji osobistych; ** przez ≥10% chorych; # średnia z 28 dni.

4.2.2.5 Zestawienie punktów końcowych

Poniższa tabela przedstawia zestawienie pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych ocenianych w badaniach klinicznych włączonych do niniejszego opracowania.

Tab. 27. Zestawienie punktów końcowych w badaniach włączonych do analizy.

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Pozostałe punkty końcowe
Lagae 2019	• Zmiana (okres T+M) średniej miesięcznej (28 dni) częstości napadów padaczkowych (MCSF), skorygowana względem wartości początkowych u chorych leczonych fenfluraminą 0,7 mg/kg/d.	Główne drugorzędowe punkty końcowe: • Zmiana średniej miesięcznej (28 dni) częstości napadów padaczkowych (MCSF), skorygowana względem wartości początkowych u chorych leczonych fenfluraminą 0,2 mg/kg/d; • Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli ≥50% redukcję MCSF w stosunku do wartości początkowej; • Najdłuższy okres bez napadów; Pozostałe drugorzędowe punkty końcowe: • Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli ≥25%, ≥75% lub 100% redukcję średniej MCSF; • Liczba dni, w których stosowano doraźne leki ratunkowe w okresie leczenia; • Pacjenci, którzy nie doświadczyli bądź doświadczyli jednego napadu padaczkowego w okresie leczenia; • Ocena jakości życia w skali CGI-I w opinii badacza i rodzica/opiekuna; • Ocena jakości życia wg skali QLCES i PQLI.
Nabbout 2020	• Zmiana (okres T+M) średniej miesięcznej częstości napadów padaczkowych (MCSF), skorygowana względem wartości początkowych.	Główne drugorzędowe punkty końcowe: • Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli ≥50% zmniejszenie częstości napadów drgawkowych w stosunku do wartości początkowej; • Najdłuższy okres bez napadów; Pozostałe drugorzędowe punkty końcowe: • Pacjenci, którzy nie doświadczyli bądź doświadczyli jednego napadu padaczkowego w okresie T+M; • Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli ≥25%, ≥75% lub 100% redukcję częstości napadów (w odniesieniu do stanu wyjściowego); • Ocena jakości życia w skali CGI-I w opinii badacza i rodzica/opiekuna; • Liczba dni w miesiącu (28 dni), w których stosowano doraźne leki ratunkowe; • Częstość występowania napadów (w tym także napadów nie drgawkowych) w ciągu 28 dni; • Ocena jakości życia wg skali QOLCE i PedsQL i BRIEF.

BRIEF - ocena zachowania funkcji poznawczych (ang. *Behavior Rating Inventory of Executive Function*); CGI-I skala oceny jakości życia (ang. *Clinical Global Impression-Improvement*); MCSF - miesięczna częstość napadów drgawkowych (ang. *monthly convulsive seizure frequency*); M - okres zachowania stałej dawki leki (ang. *maintenance period*); QOLCE - kwestionariusz oceny jakości życia dzieci z padaczkami (ang. *Quality of Life in Childhood Epilepsy*); PedsQL - pediatryczny kwestionariusz oceny jakości życia (ang. *Pediatric Quality of Life Inventory*); T - okres dostosowywania dawki (ang. *titration period*).

4.2.2.6 Chorzy, którzy nie ukończyli badania

Czas trwania leczenia w badaniach włączonych do niniejszej analizy był zbliżony i wynosił odpowiednio 14 tyg. (Lagae 2019) oraz 15 tyg. (Nabbout 2020). W obydwu badaniach porównywalny odsetek chorych w grupie fenfluraminy vs placebo przerwał leczenie:

- Lagae 2019 (15% vs 8%): OR=2,18 [95%CI: 0,50; 9,39], p=ns; RD=0,07 [95%CI: -0,06; 0,21], p=ns; $NNH_{14\ tyg.}$=na;
- Nabbout 2020 (16% vs 7%): OR=2,66 [95%CI: 0,64; 11,05], p=ns; RD=0,09 [95%CI: - 0,04; 0,23], p=ns; $NNH_{15\ tyg.}$=na.

Po metaanalizie obydwu badań można stwierdzić, że porównywalny odsetek chorych w obydwu grupach przerwał leczenie:

W badaniu Lagae 2019, główną przyczyną przerwania leczenia w grupie fenfluraminy było występowanie zdarzeń niepożądanych (13%), zaś w grupie placebo - decyzja chorego lub opiekuna (5%). W badaniu Nabbout 2020 najwięcej chorych w grupie fenfluraminy przerwało leczenie z uwagi na decyzję chorego lub pacjenta (5%). W grupie placebo chorzy przerywali leczenie z powodu: występowania zdarzeń niepożądanych (2%), braku kontroli napadów (2%) lub wcześniejszego przejścia do badania OLE (2%). Wszystkie przyczyny przerwania leczenia w poszczególnych grupach w badaniach Lagae 2019 i Nabbout 2020 przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 28. Przyczyny i liczby chorych, którzy nie ukończyli leczenia w badaniach włączonych do analizy.

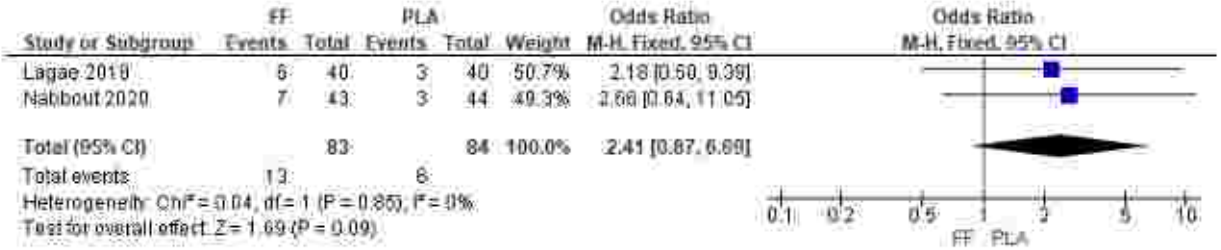
Terapia	mITT, N	Ukończ. badania, n (%)	Przerwanie leczenia, n (%)	Przyczyny przerwania leczenia					
				AEs, n (%)	decyzja chorego lub opiekuna, n (%)	brak skuteczności, n (%)	odchylenia od protokołu, n (%)	pogorszenie/brak kontroli napadów, n (%)	wcześniejsze przejście do OLE, n (%)
Lagae 2019 – czas trwania leczenia 14 tyg.									
FF	40	34 (85)	6 (15)	5 (13)	1 (3)	-	-	-	-
PLA	40	37 (93)	3 (8)	-	2 (5)	1 (3)	-	-	-
Nabbout 2020 – czas trwania leczenia 15 tyg.									
FF	43	36 (84)	7 (16)	2 (5)	2 (5)	1 (2)	1 (2)	1 (2)	-
PLA	44	41 (93)	3 (7)	1 (2)	-	-	-	1 (2)	1 (2)

AEs – Zdarzenia niepożądane.

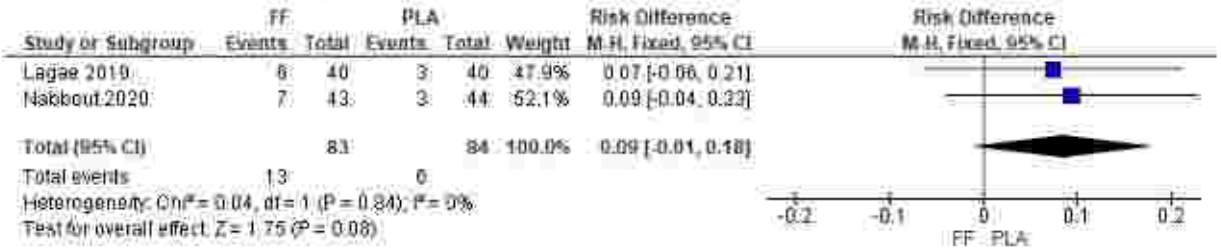
Tab. 29. Chorzy, którzy przerwali leczenie w badaniach włączonych do analizy.

Przerwanie leczenia	ni (%)/ nk (%)	Ni/ Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Lagae 2019	6 (15)/ 3 (8)	40/ 40	2,18 [0,50; 9,39]	ns	0,07 [-0,06; 0,21]	ns	na
Nabbout 2020	7 (16)/ 3 (7)	43/ 44	2,66 [0,64; 11,05]	ns	0,09 [-0,04; 0,23]	ns	na

Ryc. 11. Chorzy, którzy przerwali leczenie w badaniach włączonych do analizy (OR).



Ryc. 12. Chorzy, którzy przerwali leczenie w badaniach włączonych do analizy (RD).



4.3 Wyniki przeglądu rejestru badań klinicznych

W celu odnalezienia randomizowanych badań klinicznych, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa fenfluraminy w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Dravet i zespołem Lennoxa-Gastauta jako dodatek do leczenia innymi lekami przeciwpadaczkowymi u pacjentów w wieku od 2 lat przeszukano listę badań klinicznych, uzyskaną wyniku przeszukiwania rejestrów *ClinicalTrials.gov* oraz *ClinicalTrialsRegister.eu*.

Podczas przeszukiwania w obydwu bazach korzystano ze słowa kluczowego „fenfluramine". Dla wyszukiwania dotyczącego zespołu Lennoxa-Gastauta, w bazie *ClinicalTrials* otrzymano 21 wyników, a w bazie *ClinicalTrialsRegister* 17 - z których w obydwu przypadkach jedynie włączone w niniejszym raporcie badanie Knupp 2022 spełniało kryteria włączenia do niniejszego przeglądu systematycznego (patrz rozdz. 3.1), ale nie miało opublikowanych wyników na przeszukiwanych stronie. W przypadku wyszukiwania dotyczącego zespołu Dravet w bazie *ClinicalTrials* otrzymano 21 wyników, a w bazie *ClinicalTrialsRegister* 17 - z których w obydwu przypadkach jedynie włączone w niniejszym raporcie badania Lagae 2019 i Nabbout 2020 spełniały kryteria włączenia do przeglądu systematycznego (patrz rozdz. 3.1).

Tab. 30. Wyniki przeglądu badań dostępnych na ClinicalTrials.gov - data ostatniego przeszukania: 26.09.2023 r.

Numer badania	Tytuł badania	Informacja o badaniu
Zespół Lennoxa-Gastauta		
NCT03355209	A Study to Investigate the Efficacy and Safety of ZX008 (Fenfluramine Hydrochloride) as an Adjunctive Therapy in Children and Adults With Lennox-Gastaut Syndrome.	Badanie Knupp 2022 włączone do niniejszej analizy.
Zespół Dravet		
NCT02682927	A Trial of Two Fixed Doses of ZX008 (Fenfluramine HCl) in Children and Young Adults With Dravet Syndrome	Badanie Lagae 2019 włączone do niniejszej analizy
NCT02926898	A 2-Part Study to Investigate the Dose-Ranging Safety and Pharmacokinetics, Followed by the Efficacy and Safety of ZX008 (Fenfluramine Hydrochloride) Oral Solution as an Adjunctive Therapy in Children ≥ 2 Years Old and Young Adults With Dravet Syndrome	Badanie Nabbout 2020 włączone do niniejszej analizy

Tab. 31. Wyniki przeglądu dostępnych na Clinicaltrialsregister.eu - data ostatniego przeszukania: 26.09.2023 r.

Numer badania	Tytuł badania	Informacja o badaniu
Zespół Lennoxa-Gastauta		
2017-002628-26	A Two-Part Study of ZX008 in Children and Adults with Lennox-Gastaut Syndrome (LGS): Part 1: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial of Two Fixed Doses of ZX008 (Fenfluramine Hydrochloride) Oral Solution as Adjunctive Therapy for Seizures in Children and Adults with LGS, Followed by Part 2: An Open-label Extension to Assess Long-Term Safety of ZX008 in Children and Adults with LGS	Badanie Knupp 2022 - nie opublikowano wyników badania.
Zespół Dravet		
2015-004167-37	A Multicenter, Randomized, Double-blind, Parallel Group, Placebo-controlled Trial of Two Fixed Doses of ZX008 (Fenfluramine Hydrochloride) Oral Solution as an Adjunctive Therapy in Children and Young Adults with Dravet Syndrome	Badanie Lagae 2019 włączone do niniejszej analizy
2016-000474-38	A Multicenter, 2-Cohort Trial to First Assess the Pharmacokinetic and Safety Profile of a Single Dose of ZX008 (Fenfluramine Hydrochloride) Oral Solution When Added to Standard of Care (Cohort 1), Followed by a Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Parallel Group Evaluation of the Efficacy, Safety, and Tolerability of ZX008 as Adjunctive Antiepileptic Therapy to Stiripentol Treatment in Children and Young Adults with Dravet Syndrome (Cohort 2)	Badanie Nabbout 2020 włączone do niniejszej analizy

5 Ocena skuteczności

5.1 Zespół Lennoxa-Gastauta

Zidentyfikowano 1 badanie kliniczne fazy III (badanie Knupp 2022) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo fenfluraminy (w dawce 0,7 mg/kg/d i 0,2 mg/kg/d) w porównaniu z placebo w terapii dodanej do aktualnie stosowanej terapii w populacji chorych z potwierdzoną diagnozą LGS, przyjmujących stałe dawki 1-4 leków przeciwpadaczkowych. Z uwagi na fakt, iż dawka 0,7 mg/kg/d jest dawką podtrzymującą, a dawka 0,2 mg/kg/d jedynie dawką inicjującą, w niniejszej analizie ograniczono się do oceny skuteczności FF podawanej w dawce podtrzymującej.

W analizie skuteczności oceniano następujące punkty końcowe:

- częstość występowania napadów prowadzących do upadku (DSs) – w okresach T+M oraz M:
  - odsetki chorych z redukcją częstości występowania DSs ≥75%, ≥50%, ≥25% oraz chorych u których DSs nie wystąpiły;
- częstość występowania policzalnych napadów ruchowych - w okresach T+M oraz M;
- częstość występowania uogólnionych napadów toniczno-klonicznych (GTCS) - w okresach T+M oraz M;
- częstość występowania napadów tonicznych (TS) - w okresach T+M oraz M;
- częstość występowania napadów atonicznych (AS) – w okresach T+M oraz M;
- częstość występowania napadów toniczno-atonicznych (TAS) - w okresach T+M oraz M;
- jakość życia według skali CGI-I w ocenie badacza oraz opiekunów:
  - odsetki chorych, u których wystąpiła klinicznie istotna poprawa oraz jakakolwiek poprawa;
- jakość życia według skali BRIEF w ocenie opiekunów.

Skuteczność stosowania fenfluraminy w porównaniu z placebo w badaniu Knupp 2022 oceniano w populacji wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę fenfluraminy lub placebo i dla których dostępne były wyniki z co najmniej 1. tygodnia terapii. Z uwagi na fakt, iż jedynie w 1. części badania dostępne było porównanie analizowanej interwencji z placebo, w niniejszym rozdziale uwzględniono wyniki dotyczące jedynie tej części badania. W przypadku procentowej redukcji mediany częstości występowania poszczególnych typów napadów, liczby pacjentów, których wzięto pod uwagę w ocenie danego parametru, przedstawiono w kolumnie po prawej stronie dla każdego ocenianego w tym zakresie punktu końcowego. W Tab. 33 zebrano wyniki dotyczące oceny jakości życia chorych zgodnie z oceną CGI-I w opinii badacza oraz opiekuna.

Tab. 32. Analiza skuteczności w badaniu Knupp 2022: $FF_{0,7}$ vs PLA[a].

Punkt końcowy	Parametr	$FF_{0,7}$ (N=87)	N	PLA (N=87)	N
Redukcja częstości DSs*					
Okres T+M	procentowa redukcja mediany vs placebo	26,5 %	87	7,6 %	87
	MD [95%CI]: $FF_{0,7}$ vs PLA	-19,9 [-31,0; -8,7], p=0,001			
≥75%	n (%)	7 (8)†	87	3 (3)†	87
≥50%	n (%)	22 (25)	87	9 (10)	87
≥25%	n (%)	45 (52)†	87	27 (31)†	87
Chorzy bez napadów DSs*	n (%)	1 (1)	87	2 (2)	87
okres M	procentowa redukcja mediany vs placebo	27%†	86	7%†	87
	MD [95%CI]: $FF_{0,7}$ vs PLA	-20,3 [-31,6; -8,9], p=0,001			
≥75%	n (%)	12 (14)	87	3 (3)	87
≥50%	n (%)	27 (31)	87	11 (13)	87
≥25%	n (%)	46 (54)	87	29 (33)	87
Chorzy przyjmujący FF w dawce 26 mg/d lub PLA‡	procentowa redukcja mediany vs *baseline* u dorosłych (≥18-35 lat)***	36,3%	25	17,8%	26
	procentowa redukcja mediany vs *baseline* u dzieci (2-17 lat)****	20,3%	62	4,8%	61
Redukcja częstości policzalnych napadów ruchowych					
okres T+M,	procentowa redukcja mediany vs *baseline*	26,3 %	87	8,4 %	87
	MD [95%CI]: $FF_{0,7}$ vs PLA	-18,2 [-28,2; -8,2], p=0,001			
okres M	procentowa redukcja mediany vs *baseline*	28,3%	86	10,2%	87
	MD [95%CI]: $FF_{0,7}$ vs PLA	-18,2 [-28,9; -7,4], p=0,001			
Redukcja częstości napadów GTCS					
okres T+M	procentowa redukcja mediany vs stan wyjściowy vs *baseline*	45,7%	38	-3,7%	38
	MD [95%CI]: $FF_{0,7}$ vs PLA	-50,3 [-76,7; -23,8] %, p=0,001			
okres M	procentowa redukcja mediany vs stan wyjściowy vs *baseline*	52,6%	38	-2,6%	38
	MD [95%CI]: $FF_{0,7}$ vs PLA	-52,8 [-80,3; -25,3] %, p=0,001			
Redukcja częstości TS					
okres T+M	procentowa redukcja mediany vs stan wyjściowy vs *baseline*	31,3%**	69	13,3%**	70
	MD [95%CI]: $FF_{0,7}$ vs PLA	-16,9 [-34,1; 0,4], p=ns			

Punkt końcowy	Parametr	$FF_{0,7}$ (N=87)	N	PLA (N=87)	N
okres M	procentowa redukcja mediany vs stan wyjściowy vs *baseline*	37%†	68	11%†	70
	MD [95%CI]: $FF_{0,7}$ vs PLA	-15,7 [-33,6; 2,3], p=ns			
Redukcja częstości AS					
okres T+M	procentowa redukcja mediany vs stan wyjściowy vs *baseline*	34,4%**	33	27,7%**	29
	MD [95%CI]: $FF_{0,7}$ vs PLA	-5,3 [-39,9; 29,4], p=ns			
okres M	procentowa redukcja mediany vs stan wyjściowy vs *baseline*	52%†	32	37%†	29
	MD [95%CI]: $FF_{0,7}$ vs PLA	-10,2 [-42,9; 22,5], p=ns			
Redukcja częstości napadów TAS					
okres T+M	procentowa redukcja mediany vs *baseline*	46,7%	13	6,8%	20
	MD [95%CI]: $FF_{0,7}$ vs PLA	-31,5 [-61,1; -2,0], p=0,046			
okres M	procentowa redukcja mediany vs *baseline*	49,6%	13	10,5%	20
	MD [95%CI]: $FF_{0,7}$ vs PLA	-35,1 [-67,1; -3,1], p=0,036			

AS - drgawki atoniczne (ang. *atonic seizures*); DSs - napady prowadzące do upadku (ang. *drop seizures*); GTCS - uogólnione napady toniczno-kloniczne (ang. *generalized tonic clonic*); M - okres zachowania stałej dawki leku (ang. *maintenance period*); T - okres dostosowywania dawki (ang. *titration period*); TAS - napady toniczne/atoniczne (ang. *tonic/atonic seizures*); TS - drgawki toniczne (ang. *tonic seizures*).

W niektórych przypadkach podane w publikacji pełnotekstowej Knupp 2022 wartości nieco p różniły się od wyników podanych w suplemencie publikacji, z uwagi na fakt iż (w tabeli) w suplemencie zamieszczono dokładne wyniki oraz dotyczący ich wykres, w przypadku rozbieżności w niniejszej analizie uwzględniano dane z tabeli znajdującej się w suplemencie; * w odniesieniu do wartości wyjściowych; ** wartość pochodzi z abstraktu dotyczącego badania Knupp 2022; ^ obejmuje również chorych u których wystąpił 1 napad prowadzący do upadku - w obydwu grupach był to 1 pacjent; † odczytano z wykresu przedstawionego w publikacji; *** p=ns dla $FF_{0,7}$ vs PLA; **** p=0,0106 dla $FF_{0,7}$ vs PLA; ‡ dane pochodzą z abstraktu, z uwagi na to iż dotyczyły subpopulacji chorych nie poddano ich metaanalizie w dalszej części niniejszego opracowania.

Tab. 33. Analiza skuteczności w badaniu Knupp 2022: $FF_{0,7}$ vs PLA. Ocena jakości życia.

Klinicznie istotna poprawa wg skali CGI-I	$FF_{0,7}$	N	PLA	N	p dla klinicznie istotnej różnicy: $FF_{0,7}$ vs PLA
Jakość życia według skali CGI					
Ocena badaczy					
klinicznie istotna poprawa, n (%)	21 (26)	80	5 (6)	80	p=0,001
jakakolwiek poprawa, n (%)	39 (49)	80	27 (34)	80	p=ns
Ocena opiekunów					
klinicznie istotna poprawa, n (%)	27 (34)	80	4 (5)	81	p<0,001
jakakolwiek poprawa, n (%)	49 (61)	80	30 (37)	81	p=0,002
Poprawa wg oceny opiekunów wg BRIEF					
BRI (T=66)	29,8%	47	13,3%	45	p=ns (p<0,08)
CRI (T=65)	27,7%	47	13,3%	45	bd

Klinicznie istotna poprawa wg skali CGI-I	$FF_{0,7}$	N	PLA	N	p dla klinicznie istotnej różnicy: $FF_{0,7}$ vs PLA
GEC (T=67)	25,5%	47	11,1%	45	bd

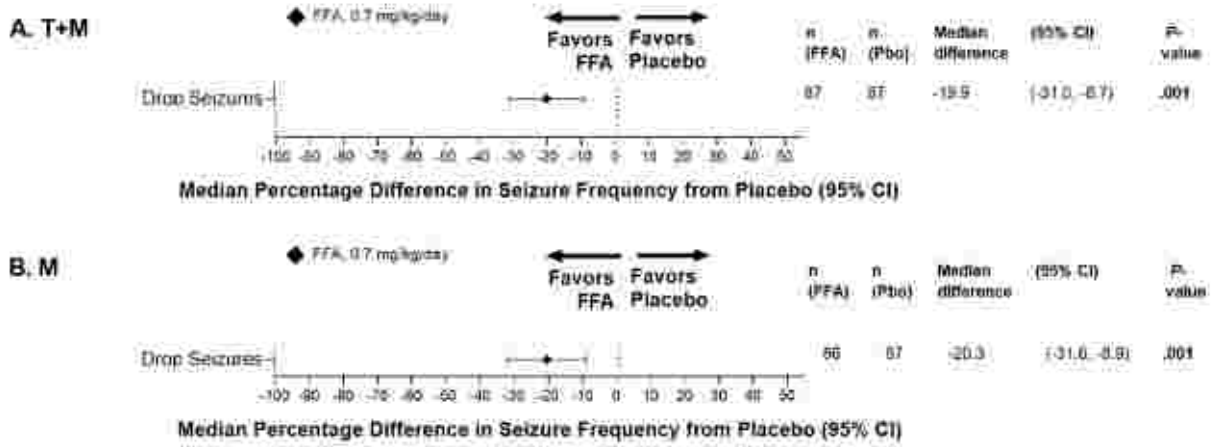
5.1.1 Napady prowadzące do upadku (DSs)

Napady prowadzące do upadku (ang. *drop seizures*, DSs) są charakterystyczną dla zespołu Lennoxa-Gastauta. W badaniu Knupp 2022 pierwszorzędowy punkt końcowy stanowiła ocena procentowej redukcji mediany częstości występowania DSs w porównaniu z placebo.

Dla okresu T+M[6] redukcja mediany częstości DSs (w odniesieniu do placebo) w grupie fenfluraminy 0,7 mg/kg/d wynosiła 26,5%, a w grupie placebo 7,6%. Oszacowana w badaniu różnica pomiędzy grupami $FF_{0,7}$ vs PLA wynosiła (patrz Ryc. 13) MD=-19,9% [95%CI: -31,0; -8,7], p=0,001, a co za tym idzie **fenfluramina okazała się być istotnie statystycznie skuteczniejsza** w zakresie ocenianego parametru.

Dla okresu M [7] redukcja mediany częstości DSs (w odniesieniu do placebo) wynosiła odpowiednio 27% i 7% w grupie fenfluraminy 0,7 mg/kg/d oraz w grupie placebo. Oszacowana w badaniu różnica pomiędzy grupami $FF_{0,7}$ vs PLA wskazywała na **istotnie statystycznie większą skuteczność FF** i wynosiła (patrz Ryc. 13): MD=-20,3% [95%CI: -31,6; -8,9], p=0,001.

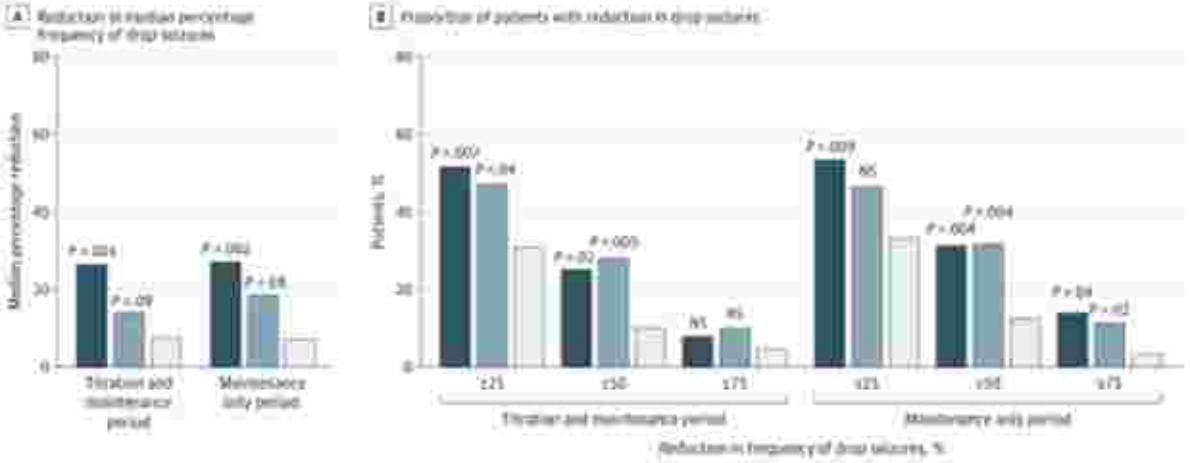
Ryc. 13. Analiza skuteczności w badaniu Knupp 2022: $FF_{0,7}$ vs PLA. Napady prowadzące do upadku (DSs) w okresie A) T+M; B) M.



[6] Ocenie poddano po 87 pacjentów w każdej z grup.

[7] Ocenie poddano 86 chorych w grupie $FF_{0,7}$ oraz 87 w grupie PLA.

Ryc. 14. Analiza skuteczności w badaniu Knupp 2022: $FF_{0,7}$ vs PLA. A) procentowa redukcja mediany częstości występowania napadów prowadzących do upadku (DSs) na etapach T+M i M; B) odsetki chorych, u których wystąpiła redukcja częstości występowania DSs na poszczególnych poziomach: ≥75%, ≥50% oraz ≥25% w zależności od etapu badania (T+M i M).



W badaniu Knupp 2022 analizowano także odsetki chorych, który uzyskali redukcję DSs na poszczególnych etapach badania (patrz Ryc. 14 B).

Dla porównania $FF_{0,7}$ vs PLA w przypadku okresu T+M:

- ≥75% redukcję DSs uzyskał porównywalny odsetek chorych w obydwu grupach (8% vs 3%): OR=2,45 [95%CI: 0,61; 9,80], p=ns; RD=0,05 [95%CI: -0,02; 0,11], p=ns; $NNT_{14\ tyg.}$=na;
- ≥50% redukcję DSs uzyskał **istotnie statystycznie większy odsetek chorych w grupie fenfluraminy (25% vs 10%)**: OR=2,93 [95%CI: 1,26; 6,81], p=0,01; RD=0,15 [95%CI: 0,04; 0,26], p=0,009; $NNT_{14\ tyg.}$= 7 [95%CI: 4; 26];
- ≥25% redukcję DSs uzyskał **istotnie statystycznie większy odsetek chorych w grupie fenfluraminy (52% vs 31%)**: OR=2,38 [95%CI: 1,28; 4,42], p=0,006; RD=0,21 [95%CI: 0,06; 0,35], p=0,005; $NNT_{14\ tyg.}$=5 [95%CI: 3; 16].

W obydwu grupach w okresie T+M porównywalny odsetek chorych nie doświadczył DSs[8] (1% vs 2%): OR=0,49 [95%CI: 0,04; 5,55], p=ns; RD=0,21[95%CI: 0,06; 0,35], p=ns; $NNT_{14\ tyg.}$=na.

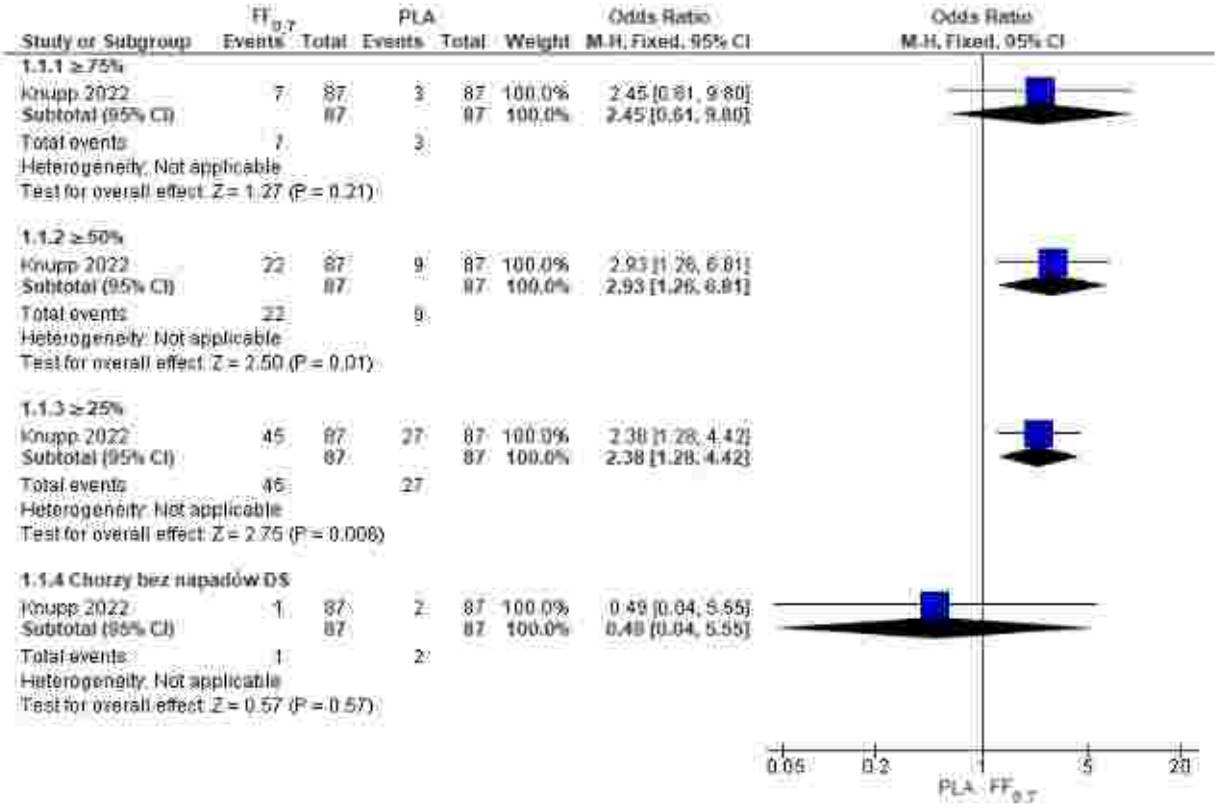
Tab. 34. Analiza skuteczności w badaniu Knupp 2022: $FF_{0,7}$ vs PLA. Redukcja częstości napadów prowadzących do upadku (DSs) - okres T+M.

Redukcja częstości napadów DSs	ni (%)/ nk (%)	Ni/ Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Okres T+M							
≥75%	7 (8)†/ 3 (3)†	87/ 87	2,45 [0,61; 9,80]	ns	0,05 [-0,02; 0,11]	ns	na
≥50%	22 (25)/ 9 (10)	87/ 87	2,93 [1,26; 6,81]	0,01	0,15 [0,04; 0,26]	0,009	7 [4; 26]

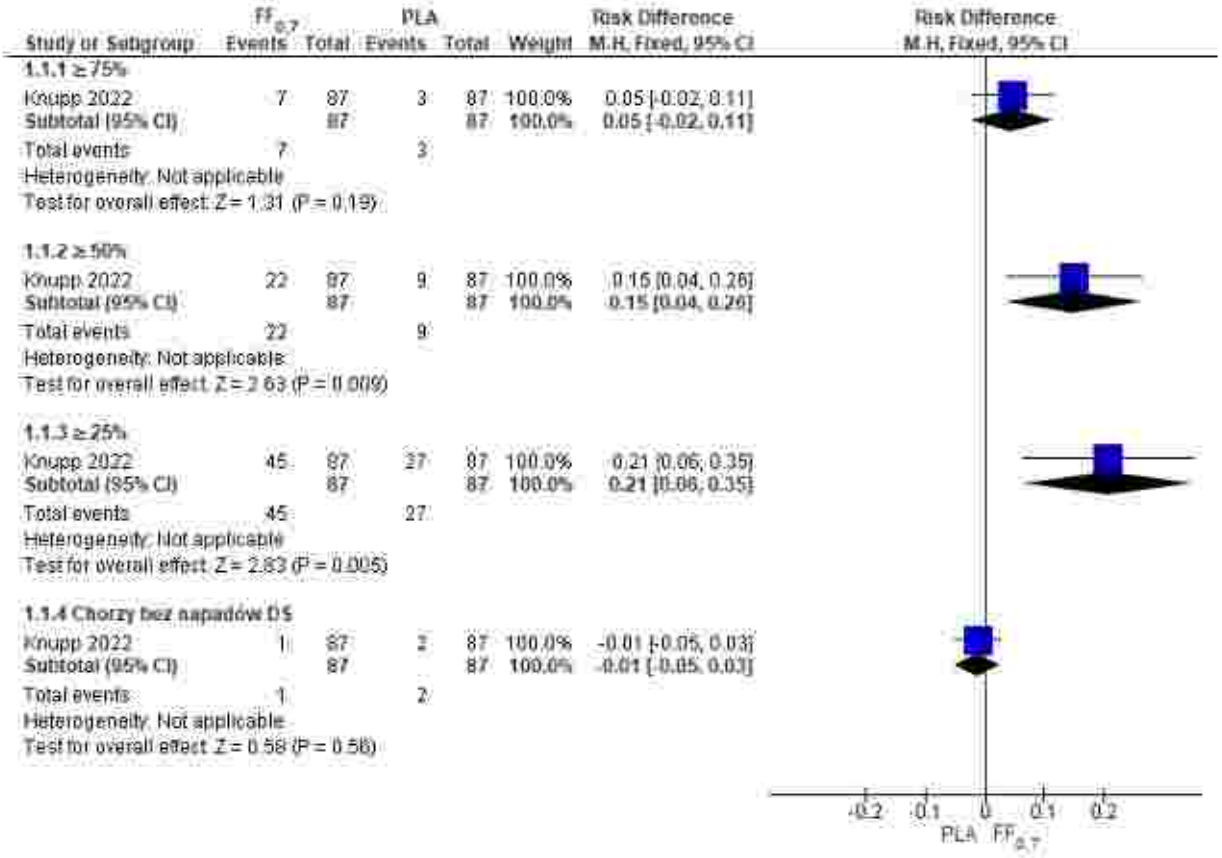
[8] Obejmuje również chorych u których wystąpił 1 napad prowadzący do upadku - w obydwu grupach był to 1 pacjent.

Redukcja częstości napadów DSs	ni (%)/ nk (%)	NI/ Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
≥25%	45 (52)†/ 27 (31)†	87/ 87	2,38 [1,28; 4,42]	0,006	0,21 [0,06; 0,35]	0,005	5 [3; 16]
Chorzy bez napadów DSs*	1 (1)/ 2 (2)	87/ 87	0,49 [0,04; 5,55]	ns	0,21 [0,06; 0,35]	ns	na

Ryc. 15. Analiza skuteczności w badaniu Knupp 2022: $FF_{0,7}$ vs PLA. Redukcja częstości napadów prowadzących do upadku (DSs) - okres T+M (OR).



Ryc. 16. Analiza skuteczności w badaniu Knupp 2022: $FF_{0,7}$ vs PLA. Redukcja częstości napadów prowadzących do upadku (DSs) - okres T+M (RD).



W przypadku okresu M, istotnie statystycznie większy odsetek chorych w grupie fenfluraminy w odniesieniu do placebo uzyskał redukcję częstości napadów DSs na każdym analizowanym % poziomie częstości. Tak więc, dla porównania $FF_{0,7}$ vs PLA w przypadku okresu M:

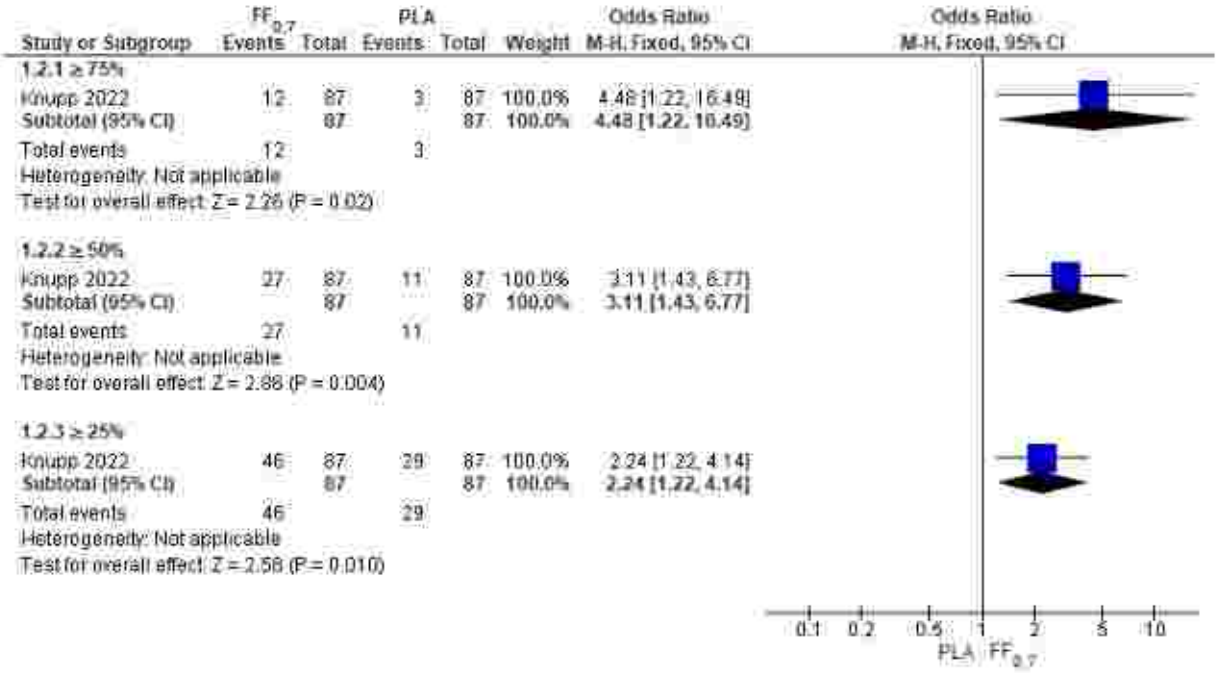
- ≥75% redukcję DSs uzyskał **istotnie statystycznie większy odsetek chorych w grupie fenfluraminy (14% vs 3%)**: OR=4,48 [95%CI: 1,22; 16,49], p=0,02; RD=0,10 [95%CI: 0,02; 0,19], p=0,01; $NNT_{12\ tyg.}$=10 [95%CI: 6; 47];
- ≥50% redukcję DSs uzyskał **istotnie statystycznie większy odsetek chorych w grupie fenfluraminy (31% vs 13%)**: OR=4,48 [95%CI: 1,22; 16,49], p=0,004; RD=0,18 [95%CI: 0,06; 0,30], p=0,003; $NNT_{12\ tyg.}$= 6 [95%CI: 4; 16];
- ≥25% redukcję DSs uzyskał **istotnie statystycznie większy odsetek chorych w grupie fenfluraminy (54% vs 33%)**: OR=4,48 [95%CI: 1,22; 16,49], p=0,01; RD=0,20 [95%CI: 0,05; 0,34], p=0,008; $NNT_{12\ tyg.}$=6 [95%CI: 3; 20].

Tab. 35. Analiza skuteczności w badaniu Knupp 2022: $FF_{0,7}$ vs PLA. Redukcja częstości napadów prowadzących do upadku (DSs) - okres M.

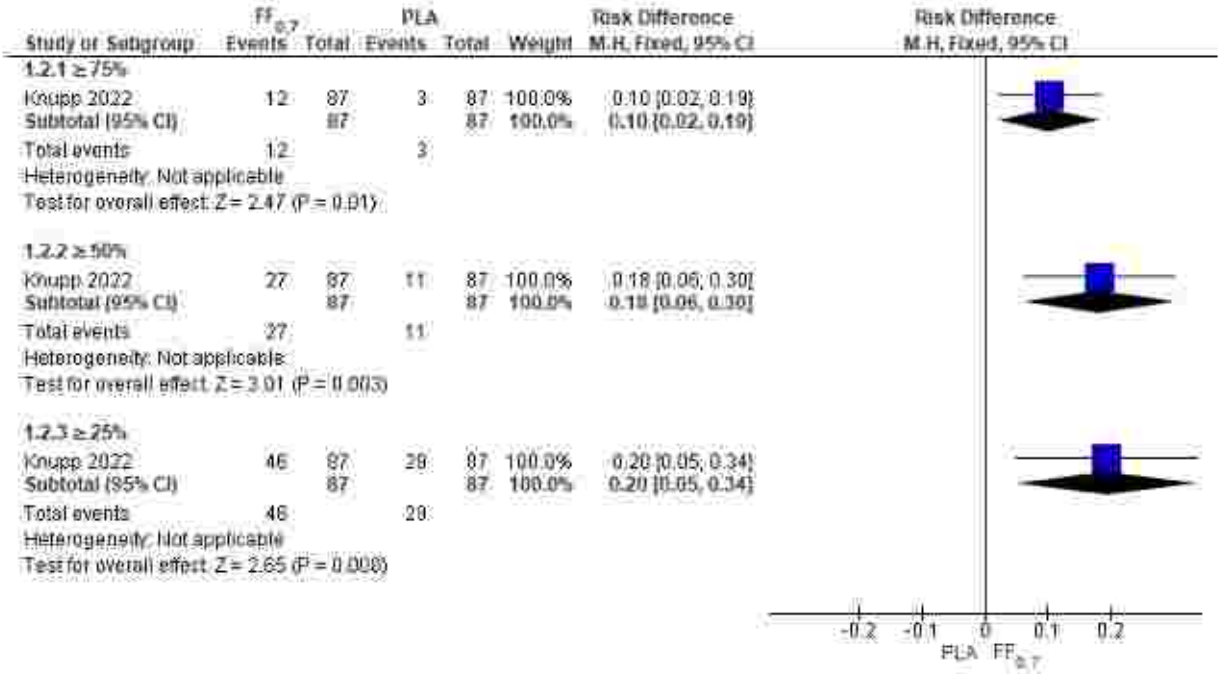
Redukcja częstości napadów DSs	ni (%)/ nk (%)	Ni/ Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Okres M							

Redukcja częstości napadów DSs	ni (%)/ nk (%)	NI/ Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
≥75%	12 (14)/ 3 (3)	87/ 87	4,48 [1,22; 16,49]	0,02	0,10 [0,02; 0,19]	0,01	10 [6; 47]
≥50%	27 (31)/ 11 (13)	87/ 87	4,48 [1,22; 16,49]	0,004	0,18 [0,06; 0,30]	0,003	6 [4; 16]
≥25%	46 (54)/ 29 (33)	87/ 87	4,48 [1,22; 16,49]	0,01	0,20 [0,05; 0,34]	0,008	6 [3; 20]

Ryc. 17. Analiza skuteczności w badaniu Knupp 2022: $FF_{0,7}$ vs PLA. Redukcja częstości napadów prowadzących do upadku (DSs) - okres M (OR).



Ryc. 18. Analiza skuteczności w badaniu Knupp 2022: $FF_{0,7}$ vs PLA. Redukcja częstości napadów prowadzących do upadku (DSs) - okres M (RD).



Analiza dotycząca chorych, którzy stosowali FF w maksymalnej dawce (26 mg/d) vs PLA wykazała procentową redukcję mediany częstości występowania DSs vs *baseline* u chorych:

- w wieku (≥18-35 lat): odpowiednio o 36,3% i 17,8%;
- w wieku (2-17 lat): odpowiednio o 20,3% i 4,8%.

5.1.2 Policzalne napady ruchowe

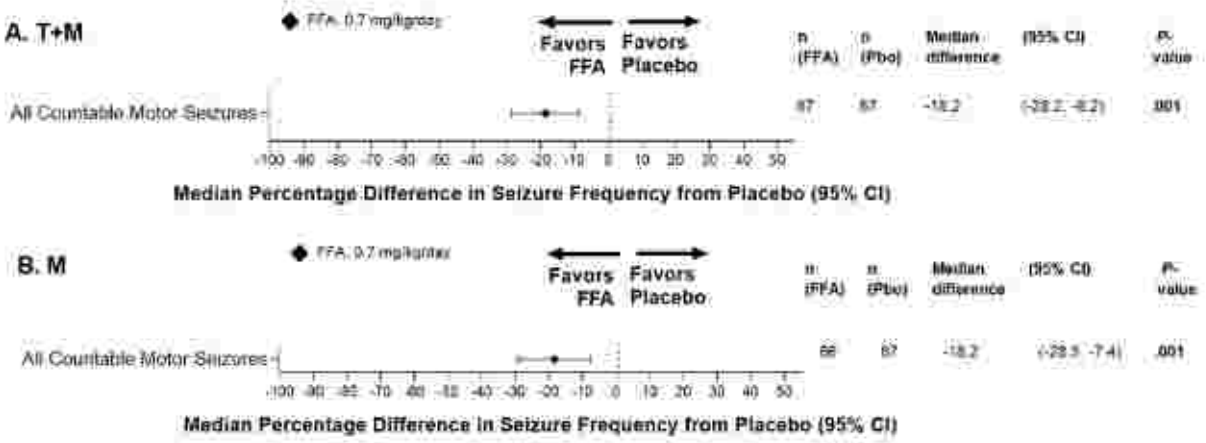
Oceniana w badaniu Knupp 2022 procentowa redukcja częstości policzalnych napadów ruchowych (dla mediany) w odniesieniu do stanu początkowego dla okresu T+M[9] wynosiła 26,3% w grupie fenfluraminy 0,7 mg/kg/d oraz 8,4% w grupie placebo. Oszacowana w badaniu różnica pomiędzy grupami $FF_{0,7}$ vs PLA dla tego okresu wynosiła była **istotna statystycznie na korzyść stosowania fenfluraminy**: MD=-18,2% [95%CI: -28,2; -8,2], p=0,001.

W przypadku okresu M[10] w zakresie ocenianego punktu końcowego redukcja wynosiła odpowiednio 28,3% oraz 10,2%. Oszacowana w badaniu różnica pomiędzy grupami $FF_{0,7}$ vs PLA dla analizowanego okresu wynosiła: MD=-18,2% [95%CI: -28,9; -7,4], p=0,001 i podobnie jak dla okresu M dowodziła **istotnie statystycznie większej skuteczności fenfluraminy** w porównaniu z placebo.

[9] Oceniano po 87 chorych w obydwu grupach.

[10] Oceniano 86 chorych w grupie $FF_{0,7}$ oraz 87 w grupie PLA.

Ryc. 19. Analiza skuteczności w badaniu Knupp 2022: $FF_{0,7}$ vs PLA. Policzalne napady ruchowe w okresie A) T+M; B) M.



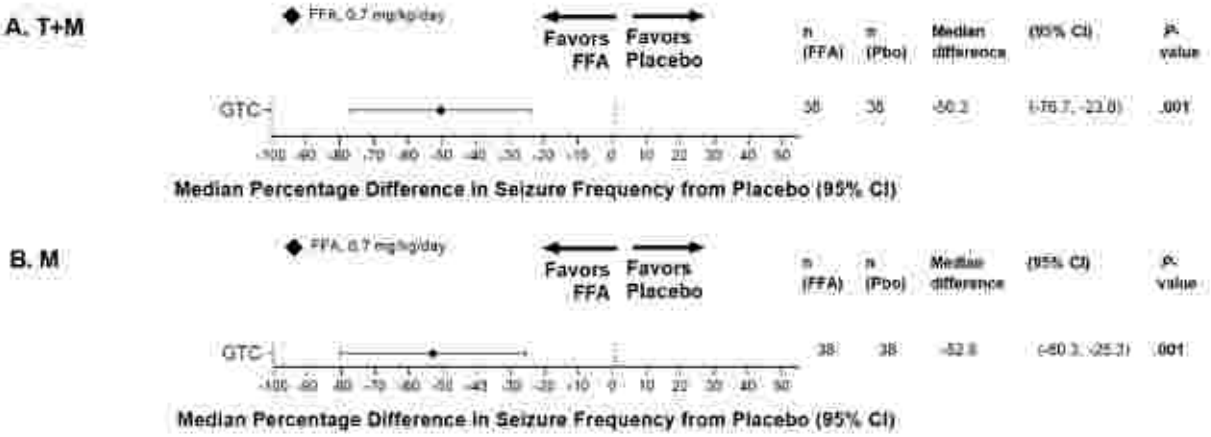
5.1.3 Uogólnione napady toniczno-kloniczne (GTCS)

W badaniu Knupp 2022 analizowano również procentową redukcję częstości występowania uogólnionych napadów toniczno-klonicznych (ang. *generalized tonic clonic*, GTCS).

Dla okresu T+M[11] redukcja częstości napadów GTCS (w porównaniu ze stanem wyjściowym) w grupie fenfluraminy wynosiła 45,7%. W przypadku grupy placebo odnotowano wzrost częstości wspomnianego typu napadów o 3,7%. Oszacowana w badaniu różnica pomiędzy grupami $FF_{0,7}$ vs PLA dla tego okresu wskazywała na **istotnie statystycznie większą skuteczność wynikającą ze stosowania fenfluraminy:** MD=-50,3% [95%CI: -76,7; -23,8], p=0,001.

Analogiczną obserwację odnotowano dla okresu M[11] - w zakresie ocenianego punktu końcowego redukcja w grupie $FF_{0,7}$ wynosiła 52,6%, natomiast w grupie placebo odnotowano wzrost częstości napadów GTCS o 2,6%. Oszacowana różnica pomiędzy grupami $FF_{0,7}$ vs PLA dla analizowanego okresu była **istotna statystycznie na korzyść fenfluraminy:** MD=-52,8% [95%CI: -80,3; -25,3], p=0,001.

Ryc. 20. Analiza skuteczności w badaniu Knupp 2022: FF0,7 vs PLA. Uogólnione napady toniczno-kloniczne (GTCS) w okresie A) T+M; B) M.



[11] Oceniano po 38 chorych w obydwu grupach.

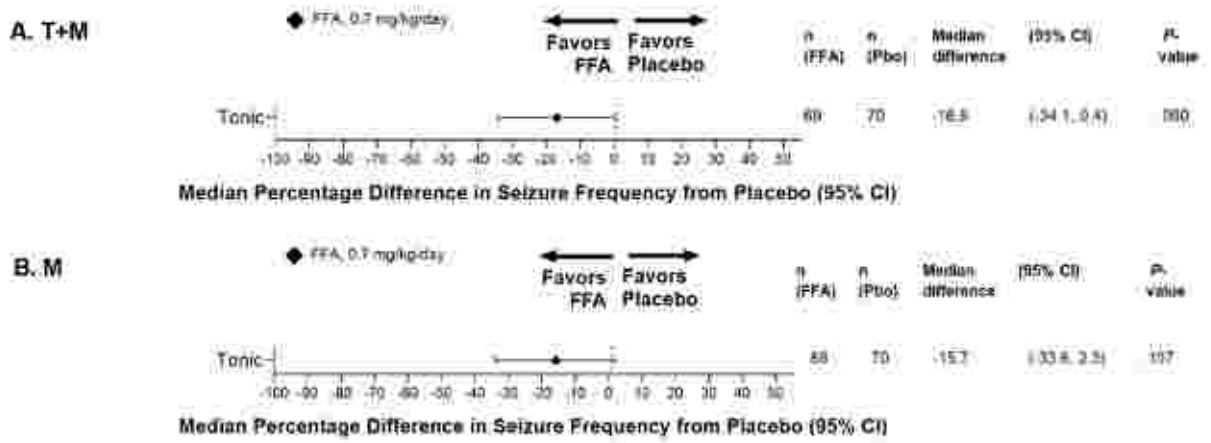
5.1.4 Napady toniczne (TS)

Analizy dotyczące redukcji częstości napadów tonicznych (ang. *tonic seizures*, TS) w badaniu Knupp 2022 dla obydwu ocenianych okresów były porównywalne pomiędzy grupami i wykazały, że:

- dla okresu T+M[12]: procentowa redukcja mediany w porównaniu do stanu wyjściowego wynosiła 31,3% w grupie $FF_{0,7}$ oraz 13,3% w grupie PLA;
  - dla $FF_{0,7}$ vs PLA: MD=-16,9% [95%CI: -34,1; 0,4], p=ns
- dla okresu M[13]: procentowa redukcja mediany w porównaniu do stanu wyjściowego wynosiła ok. 37% w grupie $FF_{0,7}$ oraz ok. 11% w grupie PLA;
  - dla $FF_{0,7}$ vs PLA: MD=-15,7% [95%CI: -33,6; 2,3], p=ns.

Warto zauważyć jednak, że zaprezentowane wyniki, pomimo iż nie osiągnęły istotności statystycznej, umożliwiały zaobserwowanie wyraźnej tendencji przemawiającej za większą korzyścią w zakresie redukcji częstości występowania napadów tonicznych w grupie fenfluraminy (patrz Ryc. 21).

Ryc. 21. Analiza skuteczności w badaniu Knupp 2022: $FF_{0,7}$ vs PLA. Napadów toniczne (TS) w okresie A) T+M; B) M.



5.1.5 Napady atoniczne (AS)

Kolejnym z ocenianym w badaniu Knupp 2022 punktem końcowym w zakresie skuteczności była redukcja częstości występowania napadów atonicznych (ang. *atonic seizures*, AS) vs *baseline*.

Dla okresu T+M[14] procentowa redukcja mediany wynosiła 34,4% w analizowanej grupie fenfluraminy oraz 27,7% w grupie placebo. Oszacowana dla porównania $FF_{0,7}$ vs PLA różnica była porównywalna pomiędzy grupami: MD=-5,3% [95%CI: -39,9; 29,4], p=ns.

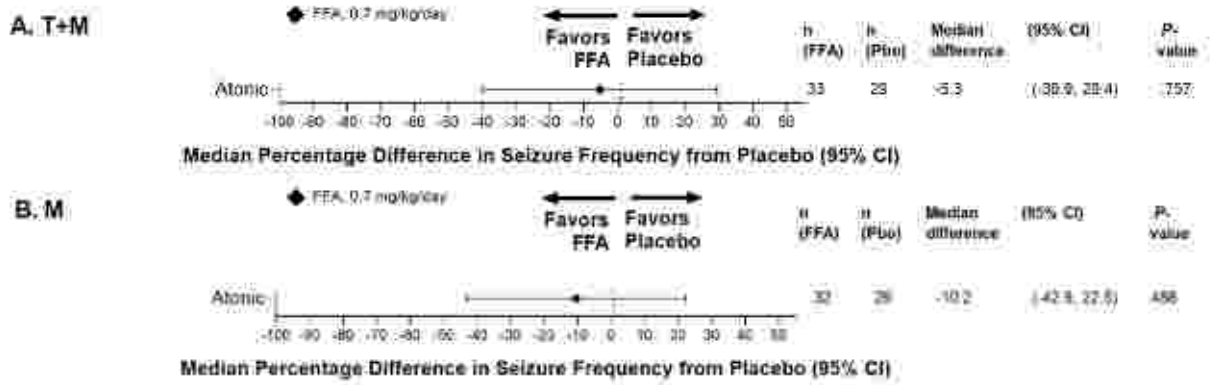
[12] Oceniano 69 chorych w grupie $FF_{0,7}$ oraz 70 chorych w grupie PLA.

[13] Oceniano 68 chorych w grupie $FF_{0,7}$ oraz 70 chorych w grupie PLA.

[14] Oceniano 33 chorych w grupie $FF_{0,7}$ oraz 29 chorych w grupie PLA.

Analiza przeprowadzona dla okresu M[15] wykazała, że redukcja mediany wynosiła ok. 52% w grupie $FF_{0,7}$ oraz ok. 37% w grupie PLA. Oszacowana dla porównania $FF_{0,7}$ vs PLA różnica pomiędzy grupami była zbliżona i wynosiła: MD=-10,2% [95%CI: -42,9; 22,5], p=ns.

Ryc. 22. Analiza skuteczności w badaniu Knupp 2022: $FF_{0,7}$ vs PLA. Napady atoniczne (AS) w okresie A) T+M; B) M.

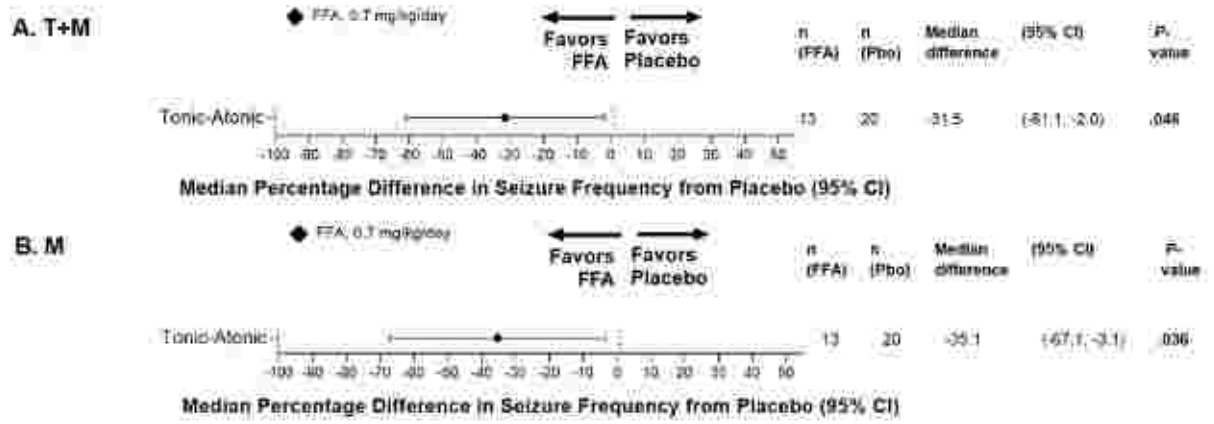


5.1.6 Napady toniczne i atoniczne (TAS)

W zakresie redukcji częstości napadów, pod uwagę brano także napady toniczne i atoniczne (ang. *tonic/atonic seizures*, TAS). W przypadku analizy dla okresu T+M[16] procentowa redukcja mediany vs *baseline* w zakresie wspomnianego typu drgawek wynosiła 46,7% w grupie $FF_{0,7}$ oraz 6,8% w grupie PLA. Oszacowana różnica pomiędzy grupami $FF_{0,7}$ vs PLA wskazywała na **istotnie statystycznie większa skuteczność fenfluraminy**: MD=-31,5% [95%CI: -61,1; -2,0], p=0,046.

Analiza ocenianego parametru dla okresu M[16] wynosiła z kolei 49,6% w grupie $FF_{0,7}$ oraz 10,5% w grupie PLA. Różnica pomiędzy grupami $FF_{0,7}$ vs PLA, podobnie jak w przypadku okresu T+M, dowodziła **istotnie statystycznie większej skuteczności fenfluraminy**: MD=-35,1% [95%CI: -67,1; -3,1], p=0,036.

Ryc. 23. Analiza skuteczności w badaniu Knupp 2022: $FF_{0,7}$ vs PLA. Napady toniczno-atoniczne (TAS) w okresie A) T+M; B) M.



[15] Oceniano 32 chorych w grupie $FF_{0,7}$ oraz 29 chorych w grupie PLA.

[16] Oceniano 13 chorych w grupie $FF_{0,7}$ oraz 20 chorych w grupie PLA.

5.1.7 Jakość życia

5.1.7.1 Ocena wg skali CGI

Jakość życia w badaniu Knupp 2022 oceniano za pomocą skali CGI (ang. *Clinical Global Impression*), dotyczącej poziomu poprawy stanu zdrowia.

Zarówno rodzic/opiekun, jak i badacz dokonywali Ogólnej Oceny Klinicznej stanu pacjenta w okresie badania zgodnie z przyjętym harmonogramem.

Skala CGI obejmowała pomiar zmiany w stanie klinicznym pacjenta w stosunku do określonego momentu w czasie tj. okresu przed rozpoczęciem badania i umożliwia ogólną ocenę poprawy stanu pacjenta w czasie. Ciężkość stanu pacjenta była oceniana na podstawie 7-punktowej skali - od 1 (bardzo duża poprawa) do 7 (bardzo duże pogorszenie):

- 1=bardzo duża poprawa
- 2=duża poprawa
- 3=minimalna poprawa
- 4=brak zmiany
- 5=minimalne pogorszenie
- 6=duże pogorszenie
- 7=bardzo duże pogorszenie

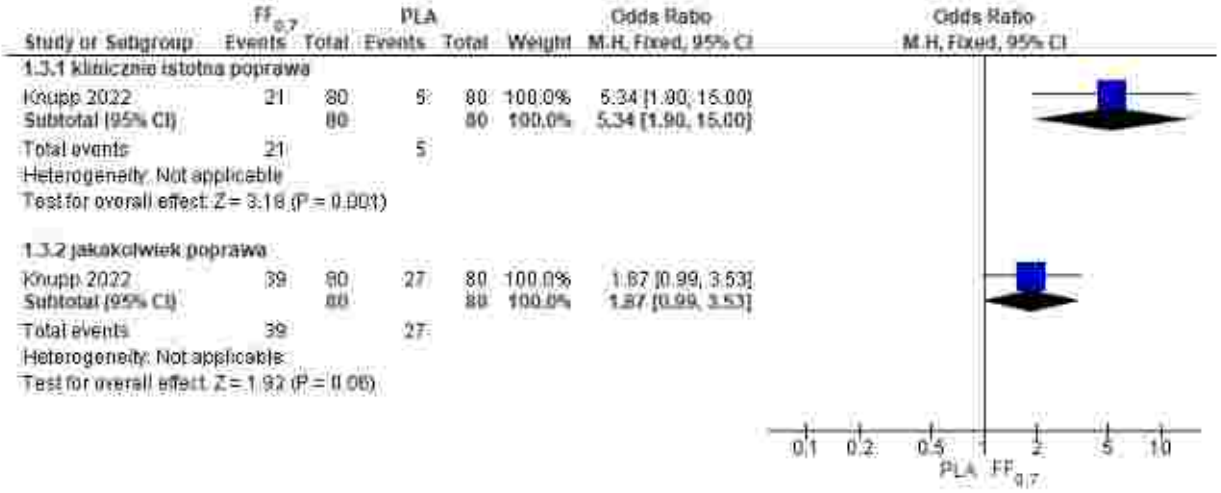
Rodzic/opiekun, a także badacz (lub odpowiednio przeszkolona delegowana osoba) wskazywali odpowiednią odpowiedź wskazującą na poprawę lub pogorszenie się nasilenia objawów u dziecka w stosunku do stanu przed rozpoczęciem badania (przed rozpoczęciem podawania badanego leku).

W ocenie badaczy klinicznie istotna poprawa występowała u **istotnie statystycznie** większego odsetka chorych w grupie fenfluraminy (26% vs 6%): OR=5,34 [95%CI: 1,90; 15,00], p=0,001; RD=0,20 [95%CI: 0,09; 0,31], p=0,0004; $NNT_{14\ tyg.}$=5 [95%CI: 4;12]. Z kolei jakakolwiek poprawa wystąpiła u porównywalnego odsetka chorych w obydwu grupach (49% vs 34%): OR=1,87 [95%CI: 0,99; 3,53], p=ns; RD=0,15 [95%CI: -0,0008; 0,30], p=ns; $NNT_{14\ tyg.}$=na.

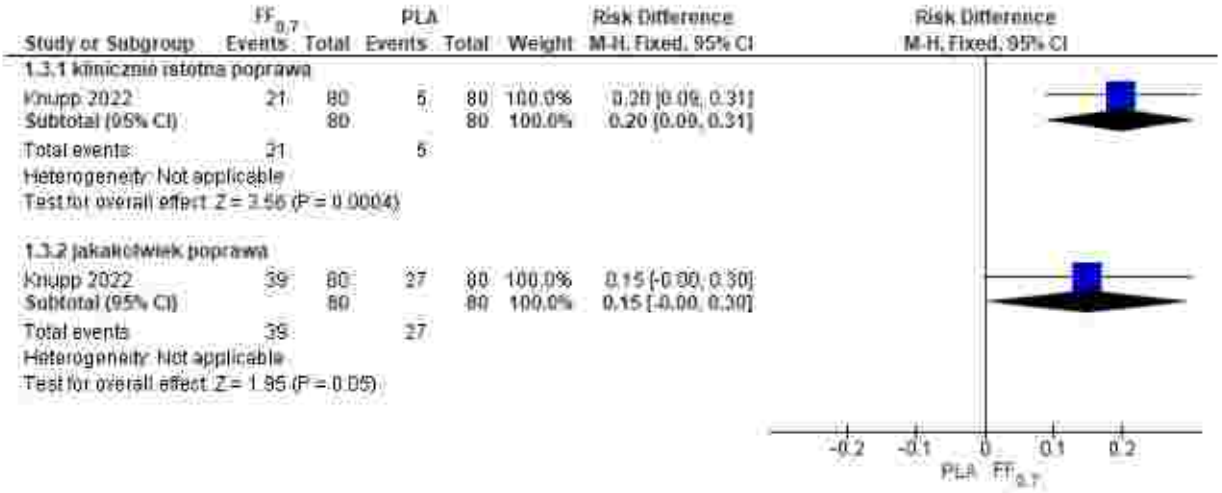
Tab. 36. Analiza skuteczności w badaniu Knupp 2022: $FF_{0,7}$ vs PLA. Ocena jakości życia według skali CGI-I - ocena badaczy.

Poprawa wg skali CGI-I	ni (%)/ nk (%)	Ni/ Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Klinicznie istotna poprawa	21 (26)/ 5 (6)	80/ 80	5,34 [1,90; 15,00]	0,001	0,20 [0,09; 0,31]	0,0004	5 [4; 12]
Jakakolwiek poprawa	39 (49)/ 27 (34)	80/ 80	1,87 [0,99; 3,53]	ns	0,15 [-0,0008; 0,30]	ns	na

Ryc. 24. Analiza skuteczności w badaniu Knupp 2022: $FF_{0,7}$ vs PLA. Ocena jakości życia według skali CGI-I - ocena badaczy (OR).



Ryc. 25. Analiza skuteczności w badaniu Knupp 2022: $FF_{0,7}$ vs PLA. Ocena jakości życia według skali CGI-I - ocena badaczy (RD).

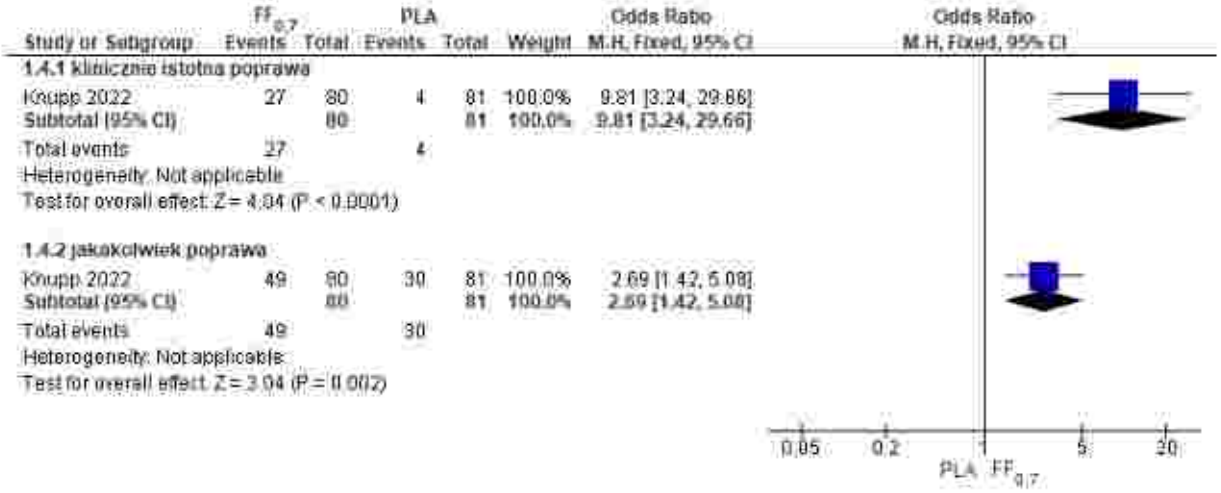


W ocenie opiekunów chorego, klinicznie istotną poprawę jakości życia osiągnięto u **istotnie statystycznie większego odsetka chorych w grupie fenfluraminy** w porównaniu z placebo (34% vs 5%): OR=9,81 [95%: 3,24; 29,66], p<0,0001; RD=0,29 [95%CI: 0,17; 0,40], p<0,00001; $NNT_{14\ tyg.}$=4 [95%CI: 3; 6]. Jakakolwiek poprawa w ocenie opiekunów również wystąpiła u **istotnie statystycznie większego odsetka chorych w grupie fenfluraminy** (61% vs 37%): OR=2,69 [95%CI: 1,42; 5,08], p=0,002; RD=0,24 [95%CI: 0,09; 0,39], p=0,002; $NNT_{14\ tyg.}$=5 [95%CI: 3;11].

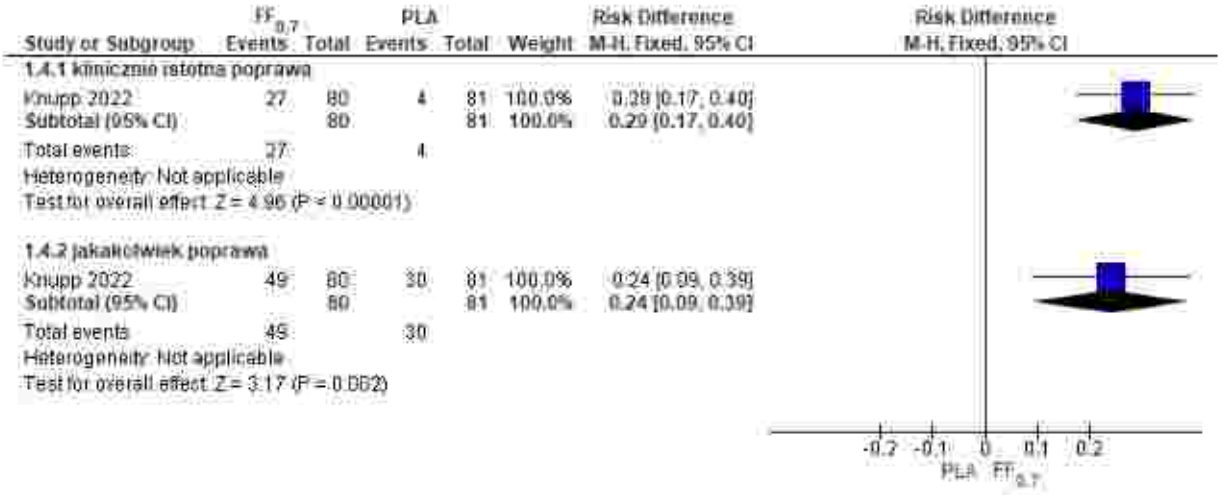
Tab. 37. Analiza skuteczności w badaniu Knupp 2022: $FF_{0,7}$ vs PLA. Ocena jakości życia według skali CGI-I - ocena opiekunów.

Poprawa wg skali CGI-I	ni (%)/ nk (%)	Ni/ Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Klinicznie istotna poprawa	27 (34)/ 4 (5)	80/ 81	9,81 [3,24; 29,66]	<0,0001	0,29 [0,17; 0,40]	<0,00001	4 [3; 6]
Jakakolwiek poprawa	49 (61)/ 30 (37)	80/ 81	2,69 [1,42; 5,08]	0,002	0,24 [0,09; 0,39]	0,002	5 [3; 11]

Ryc. 26. Analiza skuteczności w badaniu Knupp 2022: $FF_{0,7}$ vs PLA. Ocena jakości życia według skali CGI-I - ocena opiekunów (OR).



Ryc. 27. Analiza skuteczności w badaniu Knupp 2022: $FF_{0,7}$ vs PLA. Ocena jakości życia według skali CGI-I - ocena opiekunów (RD).



5.1.7.2 Ocena wg skali BRIEF

Ocena zachowania funkcji poznawczych (ang. *the Behavior Rating Inventory of Executive Function*, BRIEF) była przeprowadzana przez opiekunów w celu wielowymiarowego przedstawienia zmian w zakresie funkcji poznawczych u chorych przyjmujących fenfluraminę w odniesieniu do chorych stosujących placebo. Ocena BRIEF obejmuje odpowiednio zaprojektowane domeny, umożliwiające poszerzenie tradycyjnej oceny klinicznej w zakresie funkcji poznawczych z jednoczesnym uwzględnieniem wieku chorego. W przypadku badania Knupp 2022 zastosowano 63-elementowy kwestionariusz BRIEF®2,9. Surowe wyniki przetransformowano w wyniki T (średnia T=50 ± 10 SD. Parametr T służy do porównania klinicznie istotnych różnic w zakresie ocenianych punktów:

- umiejętność dostosowywania zachowania (ang. *Behavior Regulation Index*, BRI);
- umiejętność dostosowywania emocji (ang. *Emotion Regulation Index*, ERI)
- umiejętność dostosowywania funkcji poznawczych (ang. *Cognitive Regulation Index*, CRI);

- ocena łączna (ang. *Global Executive Composite*, GEC);

od wartości początkowej do 14 tygodnia w oparciu o następujące progi:

- poprawa - zdefiniowana dla ≥95%CI RCI;
- pogorszenie - zdefiniowane ≥80%CI RCI.

Zmiany w zakresie wymienionych punktów przedstawiono w postacie wiarygodnego współczynnika zmiany (ang. *Reliable Change Index*, RCI).

Ocenę BRIEF w badaniu Knupp 2022 przeprowadzono w oparciu o dane pochodzące od 47 chorych w grupie $FF_{0,7}$ oraz 45 chorych w grupie placebo. We wszystkich ocenianych domenach (BRI, CRI, GEC) dodanie fenfluraminy (w dawce 0,7 mg/kg/d) do aktualnie stosowanej terapii przeciwpadaczkowej wiązało się z ponad dwukrotnie większą poprawą jakości życia wg skali BRIEF w porównaniu do placebo.

Tab. 38. Analiza skuteczności w badaniu Knupp 2022: $FF_{0,7}$ vs PLA. Ocena jakości życia wg skali BRIEF.

Domena skali BRIEF	$FF_{0,7}$	N	PLA	N	p dla klinicznie istotnej różnicy
BRI (T=66)	29,8%	47	13,3%	45	p=ns (p<0,08)
CRI (T=65)	27,7%	47	13,3%	45	bd
GEC (T=67)	25,5%	47	11,1%	45	bd

5.2 Zespół Dravet

Zidentyfikowano 2 randomizowane badania kliniczne fazy III (badania Lagae 2019 i Nabbout 2020), oceniające skuteczność i bezpieczeństwo fenfluraminy oraz placebo w terapii dodanej do aktualnie stosowanej terapii w populacji chorych z potwierdzoną diagnozą zespołu Dravet. W badaniu Lagae 2019 fenfluramina była stosowana w 2 grupach - w pierwszej chorzy przyjmowali FF w dawce 0,7 mg/kg/d, a w drugiej - 0,2 mg/kg/d. Z uwagi na fakt, iż zgodnie z charakterystyką produktu Fintepla® (ChPL Fintepla), dawka 0,2 mg/kg/d jest jedynie dawką początkową, a dawka 0,7 mg/kg/d jest dawką podtrzymującą (w przypadku schematu leczenia bez styrypentolu) w leczeniu DS, w niniejszej analizie klinicznej uwzględniono jedynie wyniki raportowane dla dawki podtrzymującej. W przypadku badania Nabbout 2020, chorzy byli leczeni fenfluraminą (w terapii dodanej do styrypentolu) w dawce 0,4 mg/kg/d, która jest dawką podtrzymującą w przypadku jednoczesnego stosowania styrypentolu.

W analizie skuteczności oceniano następujące punkty końcowe:

- całkowitą częstość występowania napadów;
- miesięczną[17] częstość występowania napadów drgawkowych (ang. *monthly convulsive seizure frequency*, MCSF);

[17] Na 28 dni.

- odsetki chorych, którzy uzyskali redukcję MCSF na poszczególnych poziomach tj. ≥25%, ≥50%, ≥75%, blisko 100%[18], 100%;
- częstość występowania napadów niedrgawkowych;
- częstość występowania innych typów napadów m.in. napadów mioklonicznych (ang. *mioclonic seizures*, MS), napadów tonicznych (ang. *tonic seizures*, TS);
- najdłuższy okres bez napadów drgawkowych;
- czas do wystąpienia takiej samej liczby napadów drgawkowych co w okresie wstępnym (ang. *time to new event*);
- dni wolne od napadów drgawkowych;
- dni, w których stosowano doraźne leki ratunkowe;
- zmianę masy ciała w zależności od wieku;
- jakość życia według skali CGI-I w ocenie badacza oraz opiekunów:
    - odsetki chorych, u których wystąpiła bardzo duża lub duża oraz jakakolwiek poprawa jakości życia;
- jakość życia według skali QoLCE, PedsQL oraz BRIEF.

Skuteczność stosowania fenfluraminy w porównaniu z placebo w badaniach Lagae 2019 i Nabbout 2020 oceniano w populacji wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę fenfluraminy lub placebo oraz prowadzili dzienniczek napadowy przez co najmniej 1 tydzień po zakończeniu leczenia. Dodatkowo w badaniu Lagae 2019, skuteczność FF vs PLA oceniano także w populacji PP (ang. *per-protocol*) złożonej z pacjentów, którzy przyjmowali przypisany im lek w ciągu co najmniej 4 tygodni okresu podtrzymującego i u których współczynnik przestrzegania zaleceń (ang. *compliance rate*) wynosił ≥80%. Wyniki w badaniu Lagae 2019 raportowano dla czasu trwania leczenia, wynoszącego 14 tygodni, a w badaniu Nabbout 2020 - 15 tygodni.

[18] chorzy u których wystąpił 1 napad drgawkowy.

Tab. 39. Analiza skuteczności w randomizowanych badaniach klinicznych, włączonych do niniejszego raportu: FF vs PLA.

Punkt końcowy	Parametr	Lagae 2019^			Nabbout 2020		
		FF (N=40)	PLA (N=40)	p	FF (N=43)	PLA (N=44)	p
Całkowita częstość występowania napadów /28 dni	zmiana od wart. wyjściowej, mediana, % (zakres)	-68,3 (-100-35,6)	-16,2 (-77,6-601)	p<0,0001	-41,1 (-100-133,2)	-5,9 (-73,8-375,6)	p=0,003
Zmiana MCSF	procentowa zmiana od wartości wyjściowej, mediana, % (zakres)	-74,9 (-100-196,4)	-19,2 (-76,1-51,8)	-	-63,1 (-100-115,0)	1,1 (-82,8-435,1)	-
	eMD: FF vs PLA [95%CI], %	-62,3 [-47,7; -72,8] †‡		p<0,0001†‡	eMD dla redukcji: 54,0 [35,6; 67,2]		p<0,001
Redukcja MCSF na poszczególnych poziomach							
≥25%	n (%)	36 (90)	14 (35)	-	30 (70)	12 (27)	-
	OR: FF vs PLA [95%CI]	22,3 [6; 84]		p<0,0001	6,4 [2,5; 16,5] ª		p<0,001
≥50%	n (%)	27 (68)	5 (12)	-	23 (54)	2 (5)	-
	OR: FF vs PLA [95%CI]	15,0 [4,5; 50,0]		p<0,0001	26,0 [5,5; 123,2] ª		p<0,001
≥75%	n (%)	20 (50)	1 (2)	-	15 (35)	1 (2)	-
	OR: FF vs PLA [95%CI]	55,1 [6; 526]		p=0,0005	23,7 [2,9; 191,8] ª		p=0,003
blisko 100%	n (%)	7 (18)	0	-	4 (9)	0 (0)	-
100%	n (%)	3 (8)‖	0‖	-	1 (2)	0 (0)	-
Najdłuższy okres bez napadów drgawkowych	średnia, dni (SD)	32,9 (27,5)	10,6 (6,0)		29,7 (27,3)	13,4 (7,5)	
	mediana, dni (zakres)	25,0 (2-97)	9,5 (2-23)		22,0 (3,0-105,0)	13,0 (1,0-40,0)	p=0,004
	oszacowana różnica mediany: FF vs PLA [95%CI], dni	15,5 [95%CI: 6; 25]		p=0,0001	-		
TTE*	tyg.	>12	6	p<0,001			
Dni wolne od napadów drgawkowych	mediana, dni (zakres)	-	-	-	24,4 (1,9-28,0)	20,3 (0,0-26,4)	p=0,001

Punkt końcowy	Parametr	Lagae 2019[a]			Nabbout 2020		
		FF (N=40)	PLA (N=40)	p	FF (N=43)	PLA (N=44)	p
Częstość występowania napadów nie-drgawkowych /28 dni	zmiana od wartości wyjściowej, mediana, % (zakres)	-75,1[a]	-55,6[a]	p<0,035	−0,5 [−100,0-611,2][b]	−49,7 [−100,0-529,4][b]	p=ns
napady nieświadomości	zmiana od wartości wyjściowej, mediana, %	-78,6[a]	-54,8[a]	-	-	-	-
Inne typy napadów**	zmiana częstości z 28 dni, mediana % (zakres)	-76,0 (-100-69,2)	-55,6 (-100-723,6)	p=0,0458	-	-	-
napady mioklioniczne (MS) [a]	zmiana częstości od wart. wyjściowej, mediana z 28 dni%	-64,0	-34,8	-	-	-	-
Napady toniczne (TS) [a]	zmiana częstości od wart. wyjściowej, mediana z 28 dni%	-70,1	-13,1	p<0,001	-	-	-
Dni, w których stosowano RMs	początkowa średnia z 28 dni, dni (SD)	-	-	-	2,1 (2,6)	1,4 (2,5)	-
	końcowa średnia z 28 dni, dni (SD)	0,9 (1,9)	3,1 (4,6)	-	1,4 (2,2)	1,2 (2,6)	-
	końcowa mediana z 28 dni, dni (zakres)	0 (0-8)	1,7 (0-24)	p<0,0001	-	-	-
Zmiana masy ciała (w stos. do masy wyjściowej) w zależności od wieku							
2-4 lata	n	7	9	-	-	-	-
	mediana, kg (zakres)	0,4 (-1,5-1,1)	1,1 (-0,2-1,4)	-	-	-	-
5-12 lat	n	23	19	-	-	-	-
	mediana, kg (zakres)	-0,9 (-5,9-0,8)	1,0 (-1,1-3,6)	-	-	-	-
13-18 lat	n	8	11	-	-	-	-
	mediana, kg (zakres)	-2,6 (-4,5-1,6)	0,2 (-0,6-7,6)	-	-	-	-
Ocena jakości życia wg skali CGI-I							
Bardzo duża lub duża poprawa w ocenie badaczy, n (%)		22 (55)	4 (10)	p<0,0001	19 (44)	7 (16)	p=0,008[c]

Punkt końcowy	Parametr	Lagae 2019^			Nabbout 2020		
		FF (N=40)	PLA (N=40)	p	FF (N=43)	PLA (N=44)	p
Bardzo duża lub duża poprawa w ocenie rodziców lub opiekunów, n (%)		25 (62)	4 (10)	p<0,0001	14 (33)	9 (21)	p=ns[c]
Jakakolwiek poprawa w ocenie badaczy, n (%)[d]		-	-	-	31 (72)	14 (32)	p<0,001
Jakakolwiek poprawa w ocenie rodziców lub opiekunów, n (%)[d]		-	-	-	26 (61)	16 (36)	p=0,009
Ocena jakości życia wg skali QoLCE ††							
Zmiana w stos. do oceny wyjściowej, średnia, pkt. (SD)		5,8 (11,7)	1,5 (8,7)	p=ns	-	-	-
Ocena jakości życia wg skali PedsQL††							
Zmiana w stos. do oceny wyjściowej, średnia, pkt. (SD)		5,9 (15,1)	-1,6 (10,4)	p=0,0198	-	-	-
Ocena jakości życia wg skali BRIEF‡‡§§							
ocena BRI							
	Zmiana w stos. do oceny wyjściowej, średnia (SD), OR	-4,4 (10,5) [95%CI:-8,34; -0,52]	3,0 (8,7) [95%CI: -0,54; 6,62]	p=0,0117	-	-	-
ocena MI							
	Zmiana w stos. do oceny wyjściowej, średnia (SD)	-6,6 (20,7) [95%CI:-14,32;1,12]	5,9 (19,1) [95%CI: -2,02; 13,78]	p=ns	-	-	-
ocena GEC							
	Zmiana w stos. do oceny wyjściowej, średnia (SD)	-11,0 (29,1) [95%CI: -21,91; -0,15]	8,9 (24,9) [95%CI: -1,35; 19,19]	p=0,0245	-	-	-

BRI - umiejętność dostosowywania zachowania w skali BRIEF (ang. Behavior Regulation Index); ocena zachowania funkcji poznawczych (ang. *the Behavior Rating Inventory of Executive Function*); CGI-I - skala oceny jakości życia (ang. *Clinical Global Impression-Improvement*); FF - fenfluramina; GEC - ocena łączna w skali BRIEF (ang. *Global Executive Composite*); MCSF - miesięczna częstość występowania napadów drgawkowych (ang. *monthly convulsive seizure frequency*); MI - ang. *Metacognition Index*; MS - napady miokloniczne (ang. *mioclonic seizures*); PedsQL - pediatryczny kwestionariusz oceny jakości życia (ang. *Pediatric Quality of Life Inventory*); PLA - placebo; QoLCE - kwestionariusz oceny jakości życia dzieci z padaczkami (ang. *Quality of Life in Childhood Epilepsy*); RMs - doraźne leki ratunkowe (ang. *rescue medications*); SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); TS - napady toniczne (ang. *tonic sezures*); TTE - czas do wystąpienia takiej samej liczby napadów drgawkowych co w okresie wstępnym (ang. *time to new event*), u 60% chorych z grupy $FF_{0,7}$ nie wystąpiła taka liczba napadów co w okresie wstępnym.

[a] Wynik pochodzi z abstraktu, dotyczącego badania; [b] nie u wszystkich pacjentów występowały napady niedrgawkowe - w grupie FF napady niedrgawkowe występowały u 17 (40%) chorych, a w grupie PLA u 22 (50%) chorych; [c] wartości p otrzymane na podstawie testu *Cochran-Mantel-Haenszel*, uwzględniającego grupy wiekowe; [d] obejmuje:

„bardzo dużą poprawę", „dużą poprawę" oraz „minimalną poprawę"; * SD pochodzi z opracowania wtórnego Sharawat 2021; ^ do oszacowania wszystkich OR (z wyjątkiem tych dla $FF_{0,7}$ vs PLA przy poziomie odpowiedzi na leczenie 25% i 75%) zastosowano dostosowany do wieku model regresji logistycznej. W przypadku wspomnianego wyjątku zrezygnowano z korekty dotyczącej wieku ze względu na potencjalną niestabilność modelu. Należy pamiętać, że OR >1 może być znacznie większy niż odpowiadające mu ryzyko względne. Na przykład porównując FF w dawce 0,7 mg/kg/d z placebo – chorzy, u których średnia redukcja napadów wyniosła ≥75%, OR wynosiło 39,0, a ryzyko względne 20; † wyniki bazują na analizie modelu kowariancji; ** pod pojęciem „inne typy napadów drgawkowych" rozumiano napady ogniskowe bez wyraźnie zauważalnych objawów motorycznych, napady nieświadomości, atypowe napady nieświadomości, napady miokloniczne, atoniczne i inne nieklasyfikowalne; *** w badaniu Lagae 2019 inne typy napadów występowały u 24 (60%) chorych z grupy FF oraz u 21 (53%) chorych z grupy PLA; niedrgawkowe występowały u 24 chorych z grupy FF oraz u 21 chorych; || z uwagi na niewielką liczbę chorych ze 100% redukcją występowania napadów, nie przeprowadzono analiz statystycznych; †† wzrost wyniku całkowitego wskazuje na poprawę; ‡‡ przedstawiono jedynie surowe wyniki (z uwagi na to, że w niektórych krajach nie ma populacji normatywnych); §§ ujemny wynik wskazuje na poprawę.

5.2.1 Całkowita częstość napadów

W obydwu badaniach tj. Lagae 2019 i Nabbout 2020, oceniano całkowitą częstość występowania wszystkich napadów. W przebiegu obydwu badań uległa ona **istotnie statystycznie większej redukcji w grupie FF w porównaniu z PLA:**

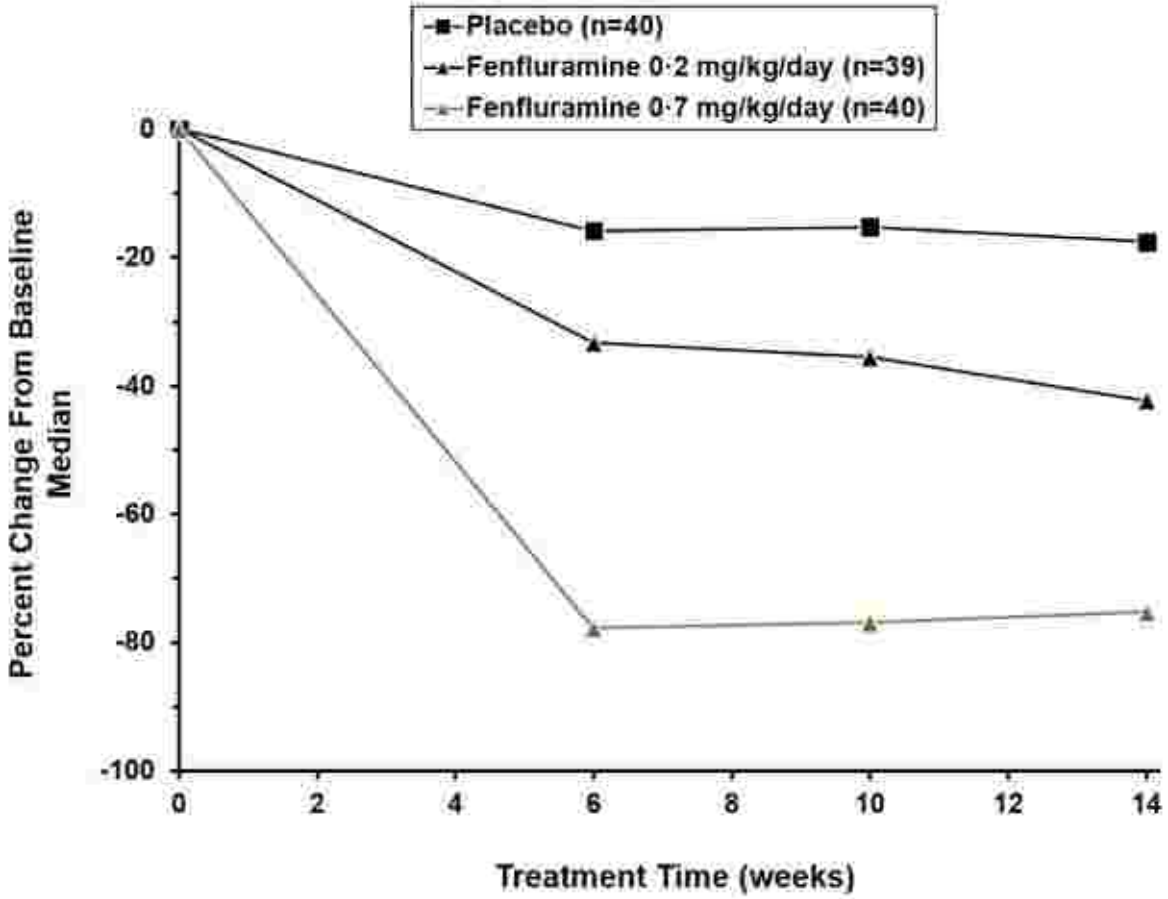
- badanie Lagae 2019: w grupie FF procentowa zmiana mediany =-68,3%; zakres: -100-35,6 oraz w grupie PLA procentowa zmiana mediany=-16,2%; zakres: -77,6-601; dla **FF vs PLA: p<0,0001;**
- badanie Nabbout 2020: w grupie FF procentowa zmiana mediany =-41,4%; zakres: -100-133,2 oraz w grupie PLA procentowa zmiana mediany=-5,9%; zakres: -73,8-375,6; dla **FF vs PLA: p=0,003.**

5.2.2 Zmiana MCSF

Pierwszorzędowym punktem końcowy w obydwu badaniach włączonych do analizy była zmiana średniej miesięcznej częstości napadów padaczkowych (MCSF), skorygowana względem wartości początkowych. **Fenfluramina w obydwu badaniach okazała się być istotnie statystycznie skuteczniejsza** w porównaniu do placebo, stosowanych w terapii dodanej, w zakresie ocenianego parametru:

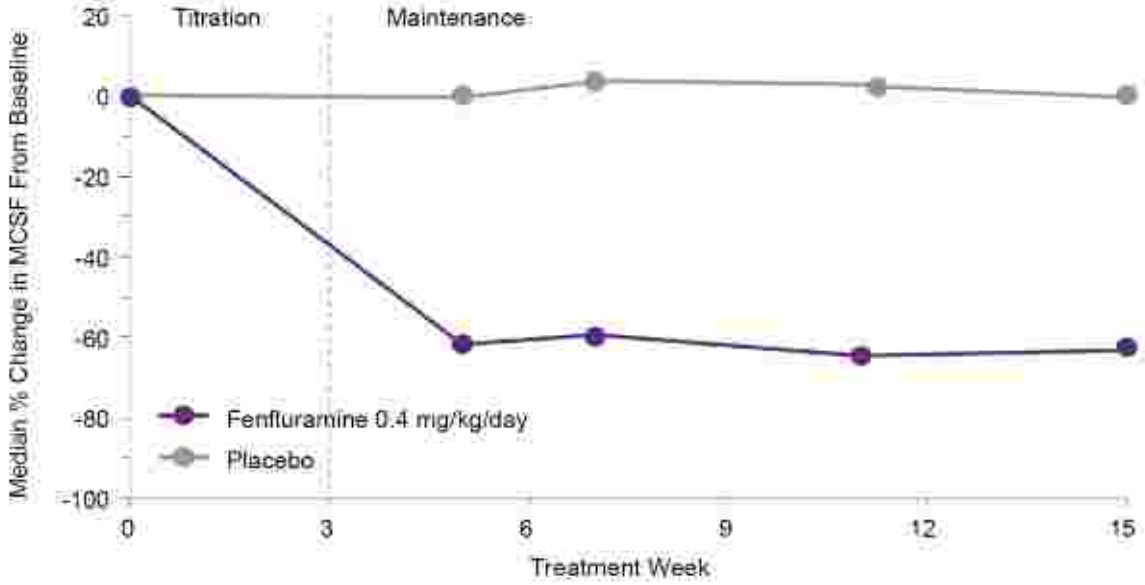
- Lagae 2019: eMD=-62,3% [95%CI: -47,7; -72,8]%, p<0,0001; procentowa zmiana mediany MCSF: -74,9% (zakres: -100-196,4) w grupie FF oraz -19,2% (zakres: -76,1-51,8) w grupie PLA;
- Nabbout 2020: eMD dla redukcji=54,0% [95%CI: 35,6; 67,2]%, p<0,001; procentowa zmiana mediany MCSF: 63,1% (zakres: -100-115,0) w grupie FF oraz 1,1% (zakres: -82,8-435,1) w grupie PLA.

Ryc. 28. Analiza skuteczności: FF vs PLA. Zmiana MCSF w czasie u chorych przyjmującym fenfluraminę lub placebo w badaniu Lagae 2019.



Wyjściową częstość napadów określano w początkowym 6-tygodniowym okresie wstępnym. Każdy z punktów reprezentuje skumulowany procent zmniejszenia częstości napadów drgawkowych w okresie od czasu 0 do odpowiednio 6, 10 i 14 tygodni.

Ryc. 29. Analiza skuteczności FF vs PLA. Zmiana MCSF w czasie u chorych przyjmującym fenfluraminę lub placebo w badaniu Nabbout 2020.



5.2.3 Redukcja MCSF na poszczególnych poziomach

Zgodnie z wynikami metaanalizy, dotyczącej miesięcznej redukcji częstości napadów drgawkowych (ang. *monthly convulsive seizure frequency*, MCSF) podczas stosowania fenfluraminy vs placebo w leczeniu chorych z zespołem Dravet, **fenfluramina okazała się istotnie statystycznie skuteczniejsza** w zakresie:

- **≥25% redukcji MCSF (80% vs 31%):** OR=9,12 [95%CI: 4,41; 18,87], p<0,00001; RD=0,48 [95%CI: 0,36; 0,61], p<0,00001; $NNT_{14\text{-}15\ tyg.}$= 3 [95%CI: 2; 3];
- **≥50% redukcji MCSF (60% vs 8%):** OR=18,01 [95%CI: 7,19; 45,11], p<0,00001; RD=0,52 [95%CI: 0,40; 0,64], p<0,00001; $NNT_{14\text{-}15\ tyg.}$= 2 [95%CI: 2; 3];
- **≥75% redukcji MCSF (42% vs 2%):** OR=30,02 [95%CI: 6,91; 130,38], p<0,00001; RD=0,40 [95%CI: 0,29; 0,51], p<0,00001; $NNT_{14\text{-}15\ tyg.}$= 3 [95%CI: 2; 4];
- **blisko 100% redukcji MCSF (13% vs 0%):** OR=13,97 [95%CI: 1,78; 109,68], p=0,01; RD=0,13 [95%CI: 0,05; 0,21], p-0,001; $NNT_{14\text{-}15\ tyg.}$= 8 [95%CI: 5; 19].

W przypadku całkowitej (100%) redukcji MCSF jedynie w grupie FF odnotowano 4 takie przypadki, co było niewystarczające do otrzymania istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami FF vs PLA (5% vs 0%): OR=5,30 [95%CI: 0,61; 46,28], p=ns; RD=0,05 [95%CI: -0,01; 0,10], p=ns; $NNT_{14\text{-}15\ tyg.}$=na.

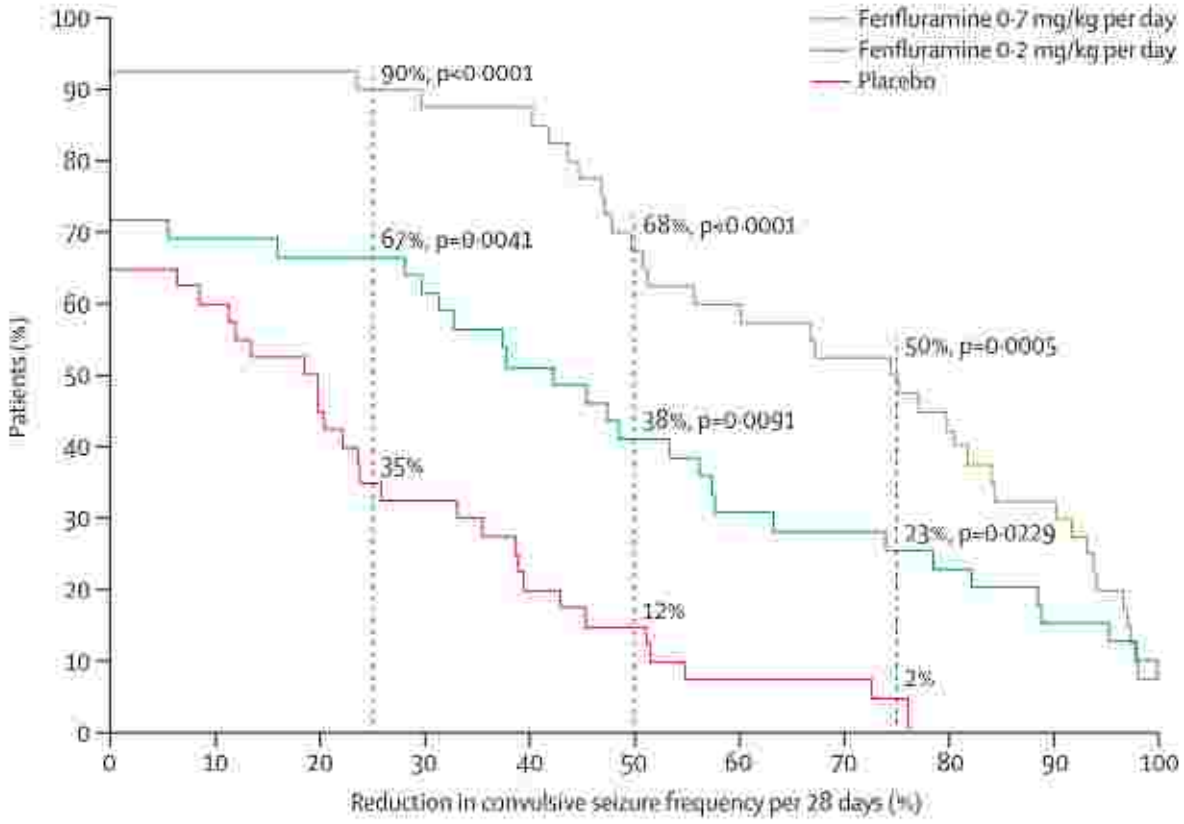
Szczegółowe wykresy przedstawiające odsetki pacjentów z uwzględnieniem wielkości redukcji MCSF w przebiegu badań Lagae 2019 i Nabbout 2020 przedstawiono odpowiednio na Ryc. 30 i Ryc. 31.

Tab. 40. Analiza skuteczności: FF vs PLA. Redukcja MCSF na poszczególnych poziomach.

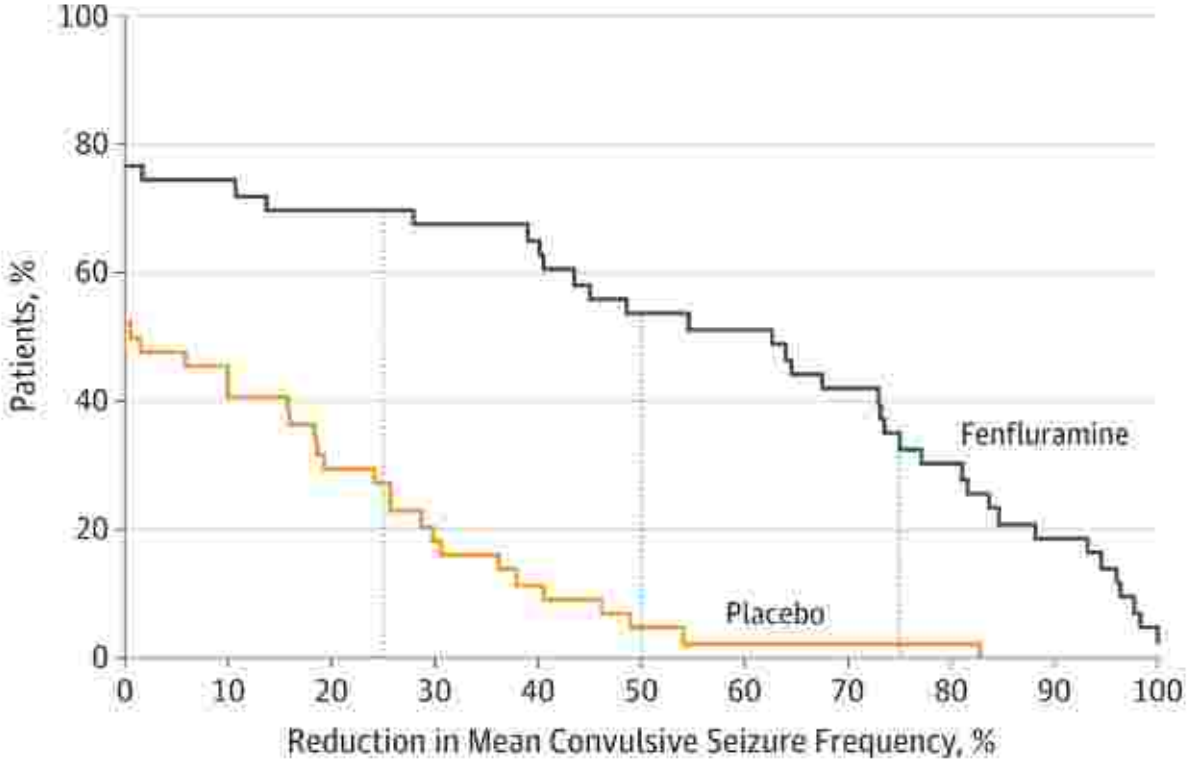
Badanie	ni (%)/ nk (%)	Ni/ Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
≥25% redukcja MCSF							
Lagae 2019	36 (90)/ 14 (35)	40/ 40	16,71 [4,93; 56,63]	<0,00001	0,55 [0,38; 0,72]	<0,00001	2 [2; 3]
Nabbout 2020	30 (70)/ 12 (27)	43/ 44	6,15 [2,43; 15,59]	<0,0001	0,42 [0,23; 0,62]	<0,00001	3 [2; 4]
Metaanaliza	66 (80)/ 26 (31)	83/ 84	9,12 [4,41; 18,87]	<0,00001	0,48 [0,36; 0,61]	<0,00001	3 [2; 3]
≥50% redukcja MCSF							
Lagae 2019	27 (68)/ 5 (12)	40/ 40	14,54 [4,62; 45,78]	<0,00001	0,55 [0,37; 0,73]	<0,00001	2 [2; 3]
Nabbout 2020	23 (54)/ 2 (5)	43/ 44	24,15 [5,18; 112,64]	<0,0001	0,49 [0,33; 0,65]	<0,00001	3 [2; 4]
Metaanaliza	50 (60)/ 7 (8)	83/ 84	18,01 [7,19; 45,11]	<0,00001	0,52 [0,40; 0,64]	<0,00001	2 [2; 3]
≥75% redukcja MCSF							
Lagae 2019	20 (50)/ 1 (2)	40/ 40	39,00 [4,87; 312,00]	0,0006	0,47 [0,31; 0,64]	<0,00001	3 [2; 4]
Nabbout 2020	15 (35)/ 1 (2)	43/ 44	23,04 [2,88; 184,29]	0,003	0,33 [0,18; 0,48]	<0,0001	4 [3; 6]

Badanie	ni (%)/ nk (%)	Ni/ Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Metaanaliza	35 (42)/ 2 (2)	83/ 84	30,02 [6,91; 130,38]	<0,00001	0,40 [0,29; 0,51]	<0,00001	3 [2; 4]
blisko 100% redukcja MCSF							
Lagae 2019	7 (18)/ 0	40/ 40	18,13 [1,00; 329,27]	ns	0,17 [0,05; 0,30]	0,005	6 [4; 20]
Nabbout 2020	4 (9)/ 0 (0)	43/ 44	10,14 [0,53; 194,30]	ns	0,09 [-0,002; 0,19]	ns	na
Metaanaliza	11 (13)/ 0 (0)	**83/ 84**	13,97 [1,78; 109,68]	0,01	0,13 [0,05; 0,21]	0,001	8 [5; 19]
100% redukcja MCSF							
Lagae 2019	3 (8)/ 0	40/ 40	7,56 [0,38; 151,28]	ns	0,07 [-0,02; 0,17]	ns	na
Nabbout 2020	1 (2)/ 0 (0)	43/ 44	3,14 [0,12; 79,26]	ns	0,02 [-0,04; 0,09]	ns	na
Metaanaliza	4 (5)/ 0 (0)	**83/ 84**	5,30 [0,61; 46,28]	ns	0,05 [-0,01; 0,10]	ns	na

Ryc. 30. Analiza skuteczności FF vs PLA. Odsetki chorych, którzy uzyskali redukcję MCSF na poszczególnych poziomach w okresie T+M w badaniu Lagae 2019.

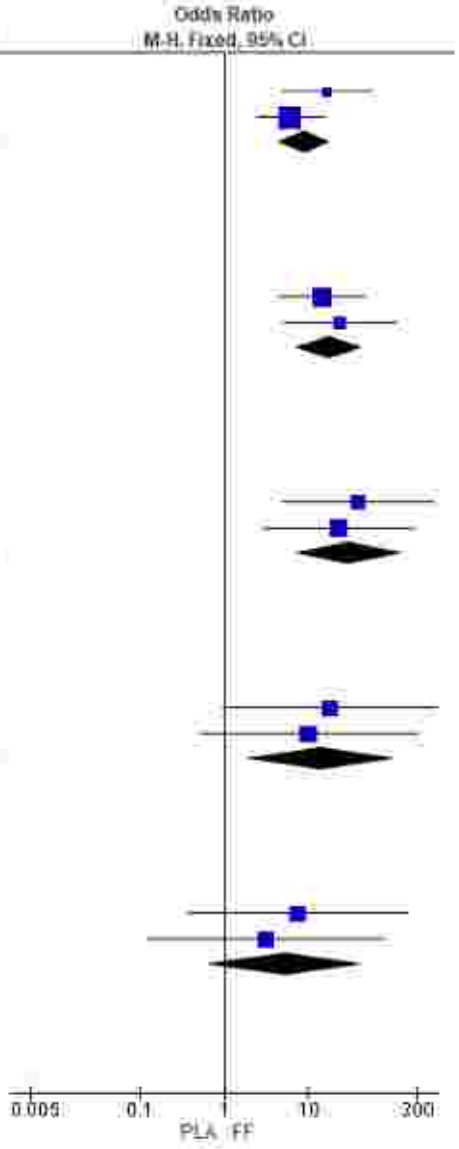


Ryc. 31. Analiza skuteczności FF vs PLA. Odsetki chorych, którzy uzyskali redukcję MCS na poszczególnych poziomach w okresie T+M w badaniu Nabbout 2020.



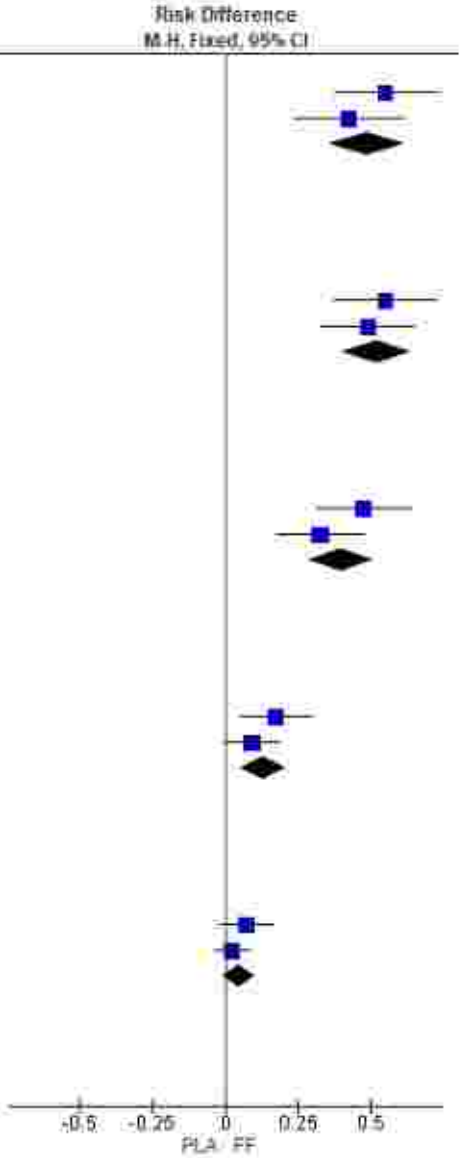
Ryc. 32. Analiza skuteczności: FF vs PLA. Redukcja MCSF na poszczególnych poziomach (OR).

Study or Subgroup	FF Events	FF Total	PLA Events	PLA Total	Weight	Odds Ratio M-H, Fixed, 95% CI
3.3.1 ≥ 25%						
Lagae 2019	38	40	14	40	28.1%	10.71 [4.83, 56.63]
Nabbout 2020	30	43	12	44	71.9%	6.15 [2.43, 15.59]
Subtotal (95% CI)		83		84	100.0%	**9.12 [4.41, 18.87]**
Total events	68		26			
Heterogeneity: Chi² = 1.63, df = 1 (P = 0.20); I² = 39%						
Test for overall effect: Z = 5.96 (P < 0.00001)						
3.3.2 ≥ 50%						
Lagae 2019	27	40	5	40	63.9%	14.54 [4.62, 45.78]
Nabbout 2020	23	43	2	44	36.1%	24.15 [5.18, 112.64]
Subtotal (95% CI)		83		84	100.0%	**18.01 [7.19, 45.11]**
Total events	50		7			
Heterogeneity: Chi² = 0.27, df = 1 (P = 0.60); I² = 0%						
Test for overall effect: Z = 6.17 (P < 0.00001)						
3.3.3 ≥ 75%						
Lagae 2019	20	40	1	40	43.7%	39.00 [4.87, 312.00]
Nabbout 2020	15	43	1	44	56.3%	23.04 [2.86, 184.29]
Subtotal (95% CI)		83		84	100.0%	**30.02 [6.91, 130.38]**
Total events	35		2			
Heterogeneity: Chi² = 0.12, df = 1 (P = 0.73); I² = 0%						
Test for overall effect: Z = 4.64 (P < 0.00001)						
3.3.4 blisko 100%						
Lagae 2019	7	40	0	40	47.9%	18.13 [1.00, 329.27]
Nabbout 2020	4	43	0	44	52.1%	10.14 [0.53, 194.30]
Subtotal (95% CI)		83		84	100.0%	**13.97 [1.78, 109.68]**
Total events	11		0			
Heterogeneity: Chi² = 0.06, df = 1 (P = 0.78); I² = 0%						
Test for overall effect: Z = 2.51 (P = 0.01)						
3.3.5 100%						
Lagae 2019	3	40	0	40	48.9%	7.56 [0.38, 151.28]
Nabbout 2020	1	43	0	44	51.1%	3.14 [0.12, 79.26]
Subtotal (95% CI)		83		84	100.0%	**5.30 [0.61, 46.28]**
Total events	4		0			
Heterogeneity: Chi² = 0.15, df = 1 (P = 0.69); I² = 0%						
Test for overall effect: Z = 1.51 (P = 0.13)						



Ryc. 33. Analiza skuteczności: FF vs PLA. Redukcja MCSF na poszczególnych poziomach (RD).

Study or Subgroup	FF Events	FF Total	PLA Events	PLA Total	Weight	Risk Difference M-H, Fixed, 95% CI
3.3.1 ≥ 25%						
Lagae 2019	38	40	14	40	47.8%	0.55 [0.38, 0.72]
Nabbout 2020	30	43	12	44	52.1%	0.42 [0.23, 0.62]
Subtotal (95% CI)		83		84	100.0%	**0.48 [0.36, 0.61]**
Total events	68		26			
Heterogeneity: Chi² = 0.92, df = 1 (P = 0.34); I² = 0%						
Test for overall effect: Z = 7.33 (P < 0.00001)						
3.3.2 ≥ 50%						
Lagae 2019	27	40	5	40	47.9%	0.55 [0.37, 0.73]
Nabbout 2020	23	43	2	44	52.1%	0.49 [0.33, 0.65]
Subtotal (95% CI)		83		84	100.0%	**0.52 [0.40, 0.64]**
Total events	50		7			
Heterogeneity: Chi² = 0.25, df = 1 (P = 0.62); I² = 0%						
Test for overall effect: Z = 8.50 (P < 0.00001)						
3.3.3 ≥ 75%						
Lagae 2019	20	40	1	40	47.9%	0.47 [0.31, 0.64]
Nabbout 2020	15	43	1	44	52.1%	0.33 [0.18, 0.48]
Subtotal (95% CI)		83		84	100.0%	**0.40 [0.29, 0.51]**
Total events	35		2			
Heterogeneity: Chi² = 1.70, df = 1 (P = 0.19); I² = 43%						
Test for overall effect: Z = 7.09 (P < 0.00001)						
3.3.4 blisko 100%						
Lagae 2019	7	40	0	40	47.9%	0.17 [0.05, 0.30]
Nabbout 2020	4	43	0	44	52.1%	0.09 [-0.00, 0.19]
Subtotal (95% CI)		83		84	100.0%	**0.13 [0.05, 0.21]**
Total events	11		0			
Heterogeneity: Chi² = 1.12, df = 1 (P = 0.29); I² = 11%						
Test for overall effect: Z = 3.30 (P = 0.0010)						
3.3.5 100%						
Lagae 2019	3	40	0	40	47.9%	0.07 [-0.02, 0.17]
Nabbout 2020	1	43	0	44	52.1%	0.02 [-0.04, 0.09]
Subtotal (95% CI)		83		84	100.0%	**0.05 [-0.01, 0.10]**
Total events	4		0			
Heterogeneity: Chi² = 0.85, df = 1 (P = 0.33); I² = 0%						
Test for overall effect: Z = 1.69 (P = 0.09)						



5.2.4 Najdłuższy okres bez napadów drgawkowych

Na podstawie metaanalizy wyników badania Lagae 2019 i Nabbout 2020 wykazano, że chorzy z grupy fenfluraminy cieszyli się istotnie statystycznie dłuższymi średnimi okresami bez napadów drgawkowych w odniesieniu do chorych z grupy placebo: MD=19,21 dni [95%CI: 13,14; 25,28], p<0,00001.

Mediana najdłuższego okresu bez napadów wynosiła:

- w badaniu Lagae 2019: 25,0 dni (zakres 2-97) w grupie FF i 9,5 dnia (zakres 2-23) w grupie PLA – oszacowana w publikacji pełnotekstowej różnica median FF vs PLA (15,5 dni [95%CI: 6; 25], p=0,0001) – co wskazuje na **istotnie statystycznie większą skuteczność FF**;

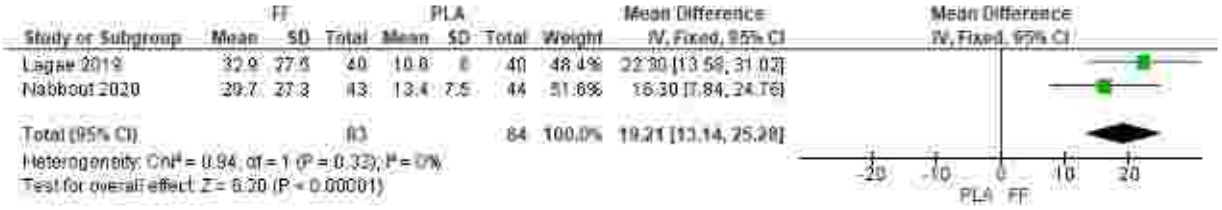
- w badaniu Nabbout 2020: 22,0 dni (zakres: 3,0-105,0) w grupie FF oraz 13,0 dnia (zakres: 1,0-40,0) w grupie PLA (p=0,004[19]) - co także potwierdzało **istotnie statystycznie większą skuteczność FF** w zakresie ocenianego punktu końcowego.

W jednym z abstraktów, dotyczących badania Lagae 2019, nadmieniono ponadto, że średni czas do wystąpienia napadu drgawkowego był istotnie statystycznie dłuższy w grupie chorych stosujących fenfluraminę w porównaniu z placebo, stosowanymi w terapiach dodanych do aktualnie przyjmowanego leczenia (>12 tyg. vs 6 tyg., p<0,001).

Tab. 41. Analiza skuteczności: FF vs PLA. Najdłuższy okres bez napadów drgawkowych.

Badanie	Ni/ Nk	MD [95%CI]	p
Średnia liczba dni			
Lagae 2019	40/ 40	22,30 [13,58; 31,02]	<0,00001
Nabbout 2020	43/44	16,30 [7,84; 24,76]	0,0002
Metaanaliza	**83/ 84**	**19,21 [13,14; 25,28]**	**<0,00001**

Ryc. 34. Analiza skuteczności: FF vs PLA. Najdłuższy okres bez napadów drgawkowych (MD).



5.2.5 Dni wolne od napadów drgawkowych

W badaniu Nabbout 2020, obejmującym stosowanie fenfluraminy w porównaniu z placebo w terapiach dodanych do aktualnie stosowanego leczenia (w tym styrypentolu) oceniano liczbę dni wolnych od napadów drgawkowych. Mediana wspomnianego punktu końcowego (na końcu badania tj. po 15 tyg. leczenia) wynosiła 24,4 dni (zakres: 1,9-28,0) w grupie FF oraz 20,3 dni (zakres: 0,0-26,4) w grupie placebo - przedstawiona różnica pomiędzy grupami, według autorów publikacji jest istotna statystycznie **na korzyść stosowania fenfluraminy** (p=0,001).

5.2.6 Napady niedrgawkowe

W przebiegu obydwu badań włączonych do niniejszego raportu, oceniano częstość występowania napadów niedrgawkowych.

Zgodnie z wynikami raportowanymi w publikacji dotyczącej badania Lagae 2019, mediana częstości napadów niedrgawkowych[20] została **istotnie statystycznie bardziej zredukowana w grupie FF (redukcja o 75,1%) w porównaniu z placebo (redukcja o 55,6%)** -oszacowana w badaniu wartość p<0,035 dla FF vs PLA, z czego mediana częstoś\ci występowania napadów

[19] Wartość p pochodzi z publikacji pełnotekstowej, dotyczącej badania Nabbout 2020.

[20] Mediana z 28 dni.

nieświadomości dla porównania FF vs PLA została zredukowana o odpowiednio 78,6% vs 54,8%.

W badaniu Nabbout 2020 procentowa zmiana mediany częstości występowania napadów niedrgawkowych[21] w odniesieniu do częstości wyjściowych wynosiła -0,5% (zakres: -100,0-611,2) w grupie fenfluraminy oraz -49,7% (zakres: -100,0-529,4) w grupie placebo (p=ns).

5.2.7 Inne typy napadów

Inne typy napadów, definiowane jako napady ogniskowe bez wyraźnie zauważalnych objawów motorycznych, napady nieświadomości, atypowe napady nieświadomości, napady mioklonicznе, atoniczne i inne nieklasyfikowalne, były oceniane jedynie w badaniu Lagae 2019. Łączna mediana[21] częstości ich występowania uległa **istotnie statystycznie (p=0,0458) większej redukcji w grupie FF** (zmiana=-76,0%; zakres:-100-69,2) w porównaniu z PLA (zmiana=-55,6%; zakres:-100-723,6). W przypadku analizy poszczególnych typów napadów mediana[21] zmiany częstości występowania:

- napadów mioklonicznych (MS) była większa w grupie FF vs PLA (-64,0% vs -34,8%);
- napadów tonicznych (TS) była **istotnie statystycznie większa w grupie FF vs PLA** (-70,1% vs -13,1%; p<0,001).

5.2.8 Dni, w których stosowano doraźne leki ratunkowe (RMs)

W badaniach Lagae 2019 i Nabbout 2020 oceniano liczbę dni, w których chorzy przyjmowali doraźne leki ratunkowe (ang. *rescue medications*, RM). Na końcu badania Lagae 2019 oszacowano, że mediana liczby dni[21] w ciągu których pacjenci stosowali doraźne leki ratunkowe wynosiła 0 dni (zakres: 0-8) w grupie fenfluraminy oraz 1,7 dni (zakres: 0-24) w grupie placebo. W przypadku średniej liczby dni, w których stosowano RMs:

- w badaniu Lagae 2019, pacjenci z grupy FF stosowali RMs z istotnie statystycznie mniejszą miesięczną częstością **w porównaniu z chorymi przyjmującymi placebo**: MD=-2,20 dni [95%CI: -3,74; -0,66], p=0,005;
- w badaniu Nabbout 2020 chorzy przyjmowali RMs przez porównywalną liczbę dni w miesiącu obydwu grupach: MD=0,20 dni [95%CI: -0,81; 1,21], p=ns.

Z uwagi na wysoką heterogeniczność (I^2=85%) zaprezentowanych powyżej danych nie przeprowadzono ich metaanalizy.

W badaniu Nabbout 2020 przeprowadzono również ocenę zmiany średniej liczby dni, w których stosowano RMs na początku vs na końcu badania w grupach FF i PLA. Oszacowana zmiana była zbliżona w obydwu grupach: MD=0,50 dni [95%CI: -0,94; 1,94], p=ns.

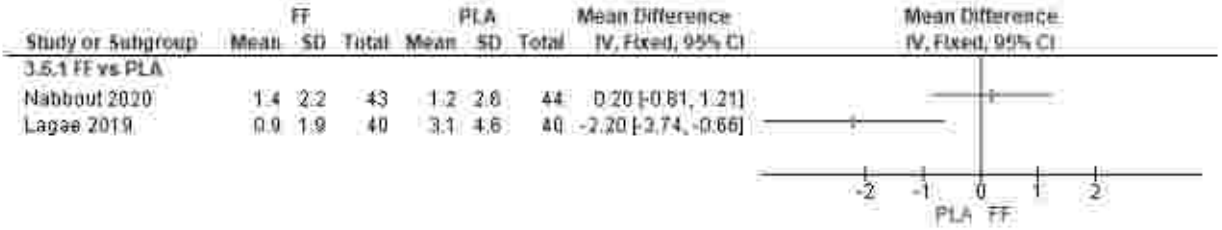
Tab. 42. Analiza skuteczności: FF vs PLA. Dni, w których stosowano doraźne leki ratunkowe (RMs).

Badanie	Ni/ Nk	MD [95%CI]	p
Liczba dni, w których stosowano RMs, końcowa średnia z 28 dni			

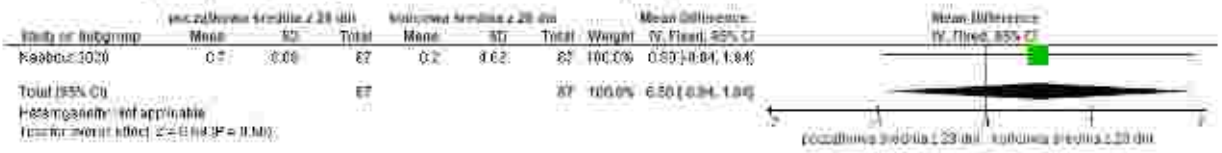
[21] Na 28 dni.

Badanie	Ni/ Nk	MD [95%CI]	p
Lagae 2019	40/ 40	-2,20 [-3,74; -0,66]	0,005
Nabbout 2020	43/44	0,20 [-0,81; 1,21]	ns
Zmiana liczby dni, w których stosowano RMs, końcowa średnia z 28 dni			
Nabbout 2020	43/44	0,50 [-0,94; 1,94]	ns

Ryc. 35. Analiza skuteczności: FF vs PLA. Dni, w których stosowano doraźne leki ratunkowe (RMs) (MD).



Ryc. 36. Analiza skuteczności: FF vs PLA. Zmiana liczby dni, w których stosowano doraźne leki ratunkowe (RMs) na początku i na końcu badania(MD).



5.2.9 Zmiana masy ciała

W badaniu Lagae 2019, w ramach oceny skuteczności dotyczącej punktów końcowych, niezwiązanych z napadami drgawkowymi, analizowano zmianę masy ciała chorych z uwzględnieniem wieku chorych. W przebiegu leczenia (15 tyg.), największą zmianę masy ciała odnotowano w populacji chorych w wieku 13-18 lat, którzy przyjmowali fenfluraminę w terapii dodanej do aktualnie stosowanego leczenia (-2,6 kg). Najmniejszą zaś u chorych w wieku 13-18 lat w grupie placebo (+0,2 kg). Fenfluramina częściej przyczyniała się do spadku masy ciała, a placebo do jej wzrostu. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 43. Analiza skuteczności: FF vs PLA. Zmiana masy ciała.

Wiek	FF	N	PLA	N
Zmiana masy ciała (w stos. do masy wyjściowej) w zależności od wieku, mediana, kg (zakres)				
2-4 lata	0,4 (-1,5-1,1)	7	1,1 (-0,2-1,4)	9
5-12 lat	-0,9 (-5,9-0,8)	23	1,0 (-1,1-3,6)	19
13-18 lat	-2,6 (-4,5-1,6)	8	0,2 (-0,6-7,6)	11

5.2.10 Jakość życia

5.2.10.1 Ocena wg skali CGI

Jakość życia w badaniu w badaniach Lagae 2019 i Nabbout 2020 oceniano m.in. za pomocą skali CGI (ang. *Clinical Global Impression*), dotyczącej poziomu poprawy stanu zdrowia.

Zarówno rodzic/opiekun, jak i badacz dokonywali Ogólnej Oceny Klinicznej stanu pacjenta w okresie badania zgodnie z przyjętym harmonogramem.

Skala CGI obejmowała pomiar zmiany w stanie klinicznym pacjenta w stosunku do określonego momentu w czasie tj. okresu przed rozpoczęciem badania i umożliwia ogólną ocenę poprawy stanu pacjenta w czasie. Ciężkość stanu pacjenta była oceniana na podstawie 7-punktowej skali - od 1 (bardzo duża poprawa) do 7 (bardzo duże pogorszenie):

- 1=bardzo duża poprawa
- 2=duża poprawa
- 3=minimalna poprawa
- 4=brak zmiany
- 5=minimalne pogorszenie
- 6=duże pogorszenie
- 7=bardzo duże pogorszenie

Rodzic/opiekun, a także badacz (lub odpowiednio przeszkolona delegowana osoba) wskazywali odpowiednią odpowiedź wskazującą na poprawę lub pogorszenie się nasilenia objawów u dziecka w stosunku do stanu przed rozpoczęciem badania (przed rozpoczęciem podawania badanego leku).

Przeprowadzona metaanaliza wykazała, że w ocenie badaczy stosowanie **fenfluraminy istotnie statystycznie częściej wiązało się z klinicznie istotną poprawą (1 lub 2 pkt.) jakości życia chorych wg oceny CGI-I w porównaniu do placebo (47% vs 15%)**: OR=6,35 [95%CI: 2,96; 13,61], p<0,00001; RD=0,36 [95%CI: 0,23; 0,49], p<0,00001; $NNT_{14-15\ tyg.}$=3 [95%CI: 3; 5].

W przypadku analizy dotyczącej klinicznie istotnej poprawy jakości życia chorych w ocenie rodziców lub opiekunów nie przeprowadzono metaanalizy z uwagi na ich wysoką heterogeniczność:

- badanie Lagae 2019 - **stosowanie FF vs PLA było istotnie statystycznie skuteczniejsze w grupie FF w zakresie ocenianej domeny (62% vs 10%)**:OR=15,00 [95%CI: 4,45; 50,57], p<0,0001; RD=0,53 [95%CI: 0,35; 0,70], p<0,00001; $NNT_{14\ tyg.}$=2 [95%CI: 2; 3];
- badanie Nabbout 2020 - w obydwu grupach zbliżony odsetek chorych uzyskał klinicznie istotną poprawę jakości życia (33% vs 21%): OR=1,88 [95%CI: 0,71; 4,96], p=ns; RD=0,12 [95%CI: -0,06; 0,30], p=ns; $NNT_{15\ tyg.}$=na.

Jakakolwiek poprawa stanu zdrowia, zarówno w ocenie badaczy jak i rodziców, występowała istotnie statystycznie częściej w grupie fenfluraminy:

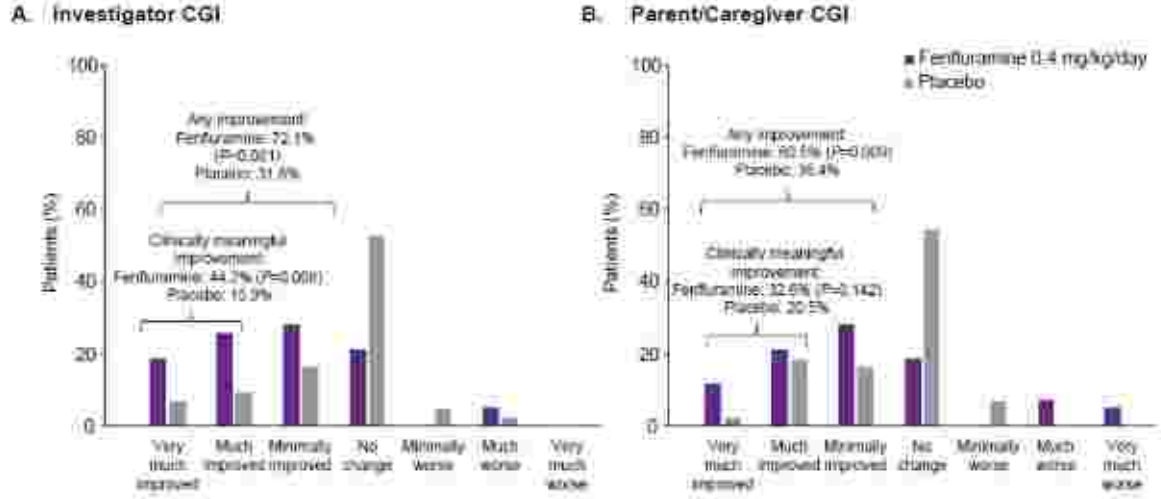
- ocena badaczy (72% vs 32%): OR=5,54 [95%CI: 2,21; 13,89], p=0,0003; RD=0,40 [95%CI: 0,21; 0,59], p<0,0001; $NNT_{15\ tyg.}$= 3 [95%CI: 2; 5];
- ocena rodziców lub opiekunów (61% vs 36%): OR=2,68 [95%CI: 1,13; 6,37], p=0,03; RD=0,24 [95%CI: 0,04; 0,44], p=0,02; $NNT_{15\ tyg.}$= 5 [95%CI: 3; 27].

Tab. 44. Analiza skuteczności: FF vs PLA. Ocena jakości życia według skali CGI-I.

Poprawa wg skali CGI-I	ni (%)/ nk (%)	Ni/ Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Bardzo duża lub duża poprawa w ocenie badaczy							
Lagae 2019	22 (55)/ 4 (10)	40/ 40	11,00 [3,29; 36,75]	<0,0001	0,45 [0,27; 0,63]	<0,00001	3 [2; 4]
Nabbout 2020	19 (44)/ 7 (16)	43/ 44	4,18 [1,53; 11,46]	0,005	0,28 [0,10; 0,47]	0,002	4 [3; 11]
Metaanaliza	39 (47)/ 13 (15)	83/ 84	6,35 [2,96; 13,61]	<0,00001	0,36 [0,23; 0,49]	<0,00001	3 [3; 5]
Bardzo duża lub duża poprawa w ocenie rodziców lub opiekunów*							
Lagae 2019	25 (62)/ 4 (10)	40/ 40	15,00 [4,45; 50,57]	<0,0001	0,53 [0,35; 0,70]	<0,00001	2 [2; 3]
Nabbout 2020	14 (33)/ 9 (21)	43/ 44	1,88 [0,71; 4,96]	ns	0,12 [-0,06; 0,30]	ns	na
Jakakolwiek poprawa w ocenie badaczy							
Nabbout 2020	31 (72)/ 14 (32)	43/ 44	5,54 [2,21; 13,89]	0,0003	0,40 [0,21; 0,59]	<0,0001	3 [2; 5]
Jakakolwiek poprawa w ocenie rodziców lub opiekunów							
Nabbout 2020	26 (61)/ 16 (36)	43/ 44	2,68 [1,13; 6,37]	0,03	0,24 [0,04; 0,44]	0,02	5 [3; 27]

* Wyniki dotyczące ww. punktu końcowego nie zostały poddane metaanalizie z uwagi na wysoką heterogeniczność (I^2=85%).

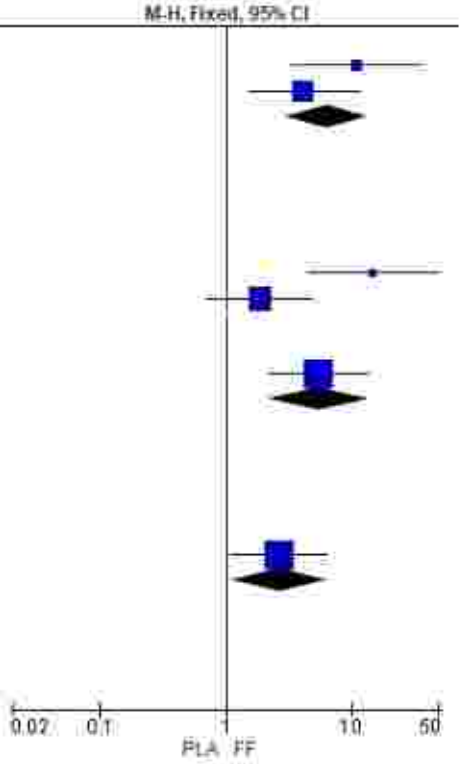
Ryc. 37. Ocena jakości życia chorych w badaniu Nabbout 2020 - skala CGI-I.



p dla porównania FF vs PLA - test Cochrana-Mentela-Haenszela.

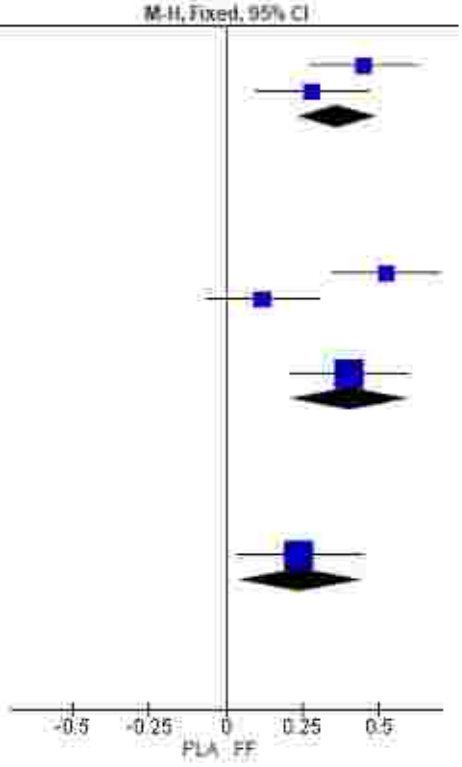
Ryc. 38. Analiza skuteczności: FF vs PLA. Ocena jakości życia według skali CGI-I (OR).

Study or Subgroup	FF Events	FF Total	PLA Events	PLA Total	Weight	Odds Ratio M-H, Fixed, 95% CI
3.7.1 Bardzo duża lub duża poprawa w ocenie badaczy						
Lagae 2019	22	40	4	40	31.8%	11.00 [3.29, 36.75]
Nabbout 2020	19	43	7	44	68.2%	4.18 [1.53, 11.46]
Subtotal (95% CI)		83		84	100.0%	**6.35 [2.96, 13.61]**
Total events	41		11			
Heterogeneity: Chi² = 1.46, df = 1 (P = 0.23); I² = 31%						
Test for overall effect: Z = 4.75 (P < 0.00001)						
3.7.2 Bardzo duża lub duża poprawa w ocenie rodziców lub opiekunów						
Lagae 2019	25	40	4	40	20.0%	15.00 [4.45, 50.57]
Nabbout 2020	14	43	9	44	80.0%	1.88 [0.71, 4.96]
3.7.3 Jakakolwiek poprawa w ocenie badaczy						
Nabbout 2020	31	43	14	44	100.0%	5.54 [2.21, 13.89]
Subtotal (95% CI)		43		44	100.0%	**5.54 [2.21, 13.89]**
Total events	31		14			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 3.65 (P = 0.0003)						
3.7.4 Jakakolwiek poprawa w ocenie rodziców lub opiekunów						
Nabbout 2020	26	43	16	44	100.0%	2.68 [1.13, 6.37]
Subtotal (95% CI)		43		44	100.0%	**2.68 [1.13, 6.37]**
Total events	26		16			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 2.23 (P = 0.03)						



Ryc. 39. Analiza skuteczności: FF vs PLA. Ocena jakości życia według skali CGI-I (RD).

Study or Subgroup	FF Events	FF Total	PLA Events	PLA Total	Weight	Risk Difference M-H, Fixed, 95% CI
3.7.1 Bardzo duża lub duża poprawa w ocenie badaczy						
Lagae 2019	22	40	4	40	47.9%	0.45 [0.27, 0.63]
Nabbout 2020	19	43	7	44	52.1%	0.28 [0.10, 0.47]
Subtotal (95% CI)		83		84	100.0%	**0.36 [0.23, 0.49]**
Total events	41		11			
Heterogeneity: Chi² = 1.63, df = 1 (P = 0.20); I² = 39%						
Test for overall effect: Z = 5.52 (P < 0.00001)						
3.7.2 Bardzo duża lub duża poprawa w ocenie rodziców lub opiekunów						
Lagae 2019	25	40	4	40	47.9%	0.53 [0.35, 0.70]
Nabbout 2020	14	43	9	44	52.1%	0.12 [-0.06, 0.30]
3.7.3 Jakakolwiek poprawa w ocenie badaczy						
Nabbout 2020	31	43	14	44	100.0%	0.40 [0.21, 0.59]
Subtotal (95% CI)		43		44	100.0%	**0.40 [0.21, 0.59]**
Total events	31		14			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 4.11 (P < 0.0001)						
3.7.4 Jakakolwiek poprawa w ocenie rodziców lub opiekunów						
Nabbout 2020	26	43	16	44	100.0%	0.24 [0.04, 0.44]
Subtotal (95% CI)		43		44	100.0%	**0.24 [0.04, 0.44]**
Total events	26		16			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 2.32 (P = 0.02)						



5.2.10.2 Ocena wg skali QoLCE

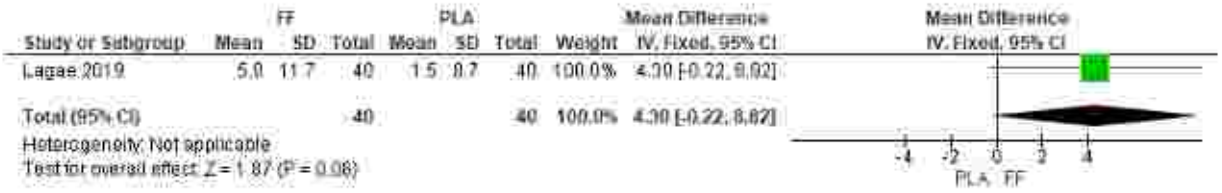
Kwestionariusz oceny jakości życia dzieci z padaczkami (ang. *Quality of Life in Childhood Epilepsy*, QoLCE) umożliwia ocenę tego w jaki sposób padaczka (w opinii rodzina/opiekuna oraz badacza) wpływa na codzienne funkcjonowanie chorego w różnych sferach życia, w tym m.in. na aktywność fizyczną, dobre samopoczucie, kontakty społeczne, zachowanie i ogólny stan zdrowia.

Analiza przeprowadzona na podstawie wyników badania Lagae 2019 wykazała, że u chorych leczonych fenfluraminą lub placebo, w terapiach dodanych do aktualnie stosowanego leczenia, odnotowano zbliżoną poprawę jakości życia zgodnie z oceną QoLCE: MD=4,30 pkt. [95%CI: -0,22; 8,82], p=ns.

Tab. 45. Analiza skuteczności: FF vs PLA. Ocena jakości życia według skali QoLCE.

Poprawa wg skali QoLCE	Ni/ Nk	MD [95%CI]	p
Lagae 2019	40 /40	4,30 [-0,22; 8,82]	ns

Ryc. 40. Analiza skuteczności: FF vs PLA. Ocena jakości życia według skali QoLCE (MD).



5.2.10.3 Ocena wg skali PedsQL

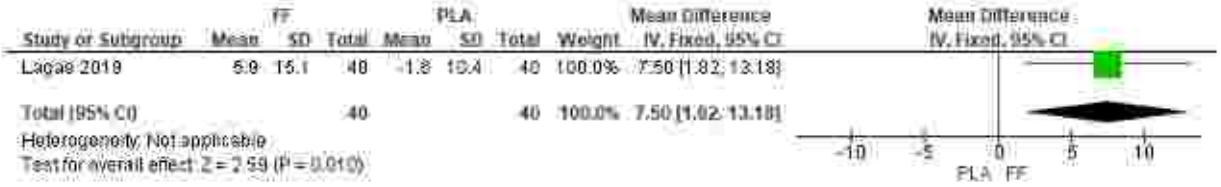
Pediatryczny kwestionariusz oceny jakości życia (ang. *Pediatric Quality of Life Inventory*, PedsQL) służy do oceny jakości życia związanej ze zdrowiem (ang. *Health-Related Quality of Life*, HRQoL) u zdrowych dzieci i młodzieży, a także u dzieci i młodzieży chorujących na przewlekłe schorzenia. Model PedsQL obejmuje zarówno skale podstawowej, jak i moduły charakterystyczne dla danej choroby. 23-punktowa główna skala oceny PedsQL, wykorzystana w tym badaniu, obejmowała 4 skale wielowymiarowe oraz 3 skale podsumowujące.

Zgodnie z oceną w skali PedsQL, stosowanie **fenfluraminy wiąże się z istotnie statystycznie większą poprawą jakości życia chorych** w porównaniu z placebo, stosowanymi w terapiach dodanych do aktualnie stosowanego leczenia u chorych z zespołem Dravet: MD=7,50 pkt. [95%CI: 1,82; 13,18], p=0,01.

Tab. 46. Analiza skuteczności: FF vs PLA. Ocena jakości życia według skali PedsQL.

Poprawa wg skali PedsQL	Ni/ Nk	MD [95%CI]	p
Lagae 2019	40 /40	7,50 [1,82; 13,18]	0,01

Ryc. 41. Analiza skuteczności: FF vs PLA. Ocena jakości życia według skali PedsQL (MD).



5.2.10.4 Ocena wg skali BRIEF

Ocena zachowania funkcji poznawczych (ang. *the Behavior Rating Inventory of Executive Function*, BRIEF) umożliwiła wielowymiarowe przedstawienie zmian w zakresie funkcji poznawczych u chorych przyjmujących fenfluraminę w odniesieniu do chorych stosujących placebo w terapiach dodanych do terapii standardowych. W badaniu Lagae 2019 raportowano wyniki dla następujących domen kwestionariusza BRIEF (Ritenour 2023):

- domena BRI - dotycząca oceny umiejętności dostosowywania zachowania (ang. *Behavior Regulation Index*);
- domena MI - dotyczący oceny zdolności do planowania, organizowania oraz samodzielnego radzenia sobie z zadaniami (ang. *Metacognition Index*);
- domena GEC - ocena łączna (ang. *Global Executive Composite*).

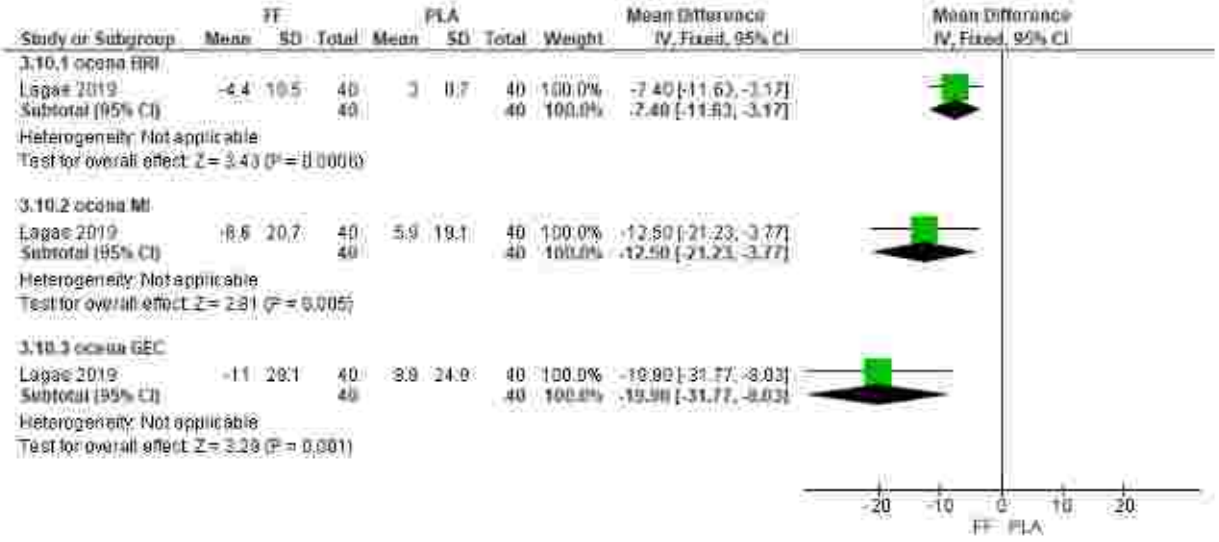
Wyniki ww. domen skali BRIEF, dla badania Lagae 2019 wykazały **istotnie statystycznie większą poprawę jakości życia chorych stosujących FF vs PLA w terapiach dodanych do aktualnie stosowanego leczenia:**

- ocena BRI: MD=-7,40 pkt. [95%CI: -11,63; -3,17], p=0,0006;
- ocena MI: MD=-12,50 pkt. [95%CI: -21,23; -3,77],p=0,005;
- ocena GEC: MD=-19,90 pkt. [95%CI: -31,77; -8,03], p=0,001.

Tab. 47. Analiza skuteczności: FF vs PLA. Ocena jakości życia według skali BRIEF.

Poprawa wg skali BRIEF w badaniu Lagae 2019	Ni/ Nk	MD [95%CI]	p
ocena BRI	40/ 40	-7,40 [-11,63; -3,17]	0,0006
ocena MI	40/ 40	-12,50 [-21,23; -3,77]	0,005
ocena GEC	40/ 40	-19,90 [-31,77; -8,03]	0,001

Ryc. 42. Analiza skuteczności: FF vs PLA. Ocena jakości życia według skali BRIEF.



6 Ocena bezpieczeństwa

6.1 Zespół Lennoxa-Gastauta

Zidentyfikowano 1 badanie kliniczne fazy III (badanie Knupp 2022) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo fenfluraminy (w dawce 0,7 mg/kg/d i 0,2 mg/kg/d) oraz placebo w terapii dodanej do aktualnie stosowanej terapii w populacji chorych z potwierdzoną diagnozą LGS, przyjmujących stałe dawki 1-4 leków przeciwpadaczkowych. Z uwagi na fakt, iż dawka 0,7 mg/kg/d jest dawką podtrzymującą, a dawka 0,2 mg/kg/d jedynie dawką inicjującą, w niniejszej analizie ograniczono się do oceny bezpieczeństwa FF podawanej w dawce podtrzymującej.

W analizie bezpieczeństwa dla porównania FF vs PLA oceniano następujące punkty końcowe:

- zdarzenia niepożądane (TEAEs) - łącznie i poszczególne;
- poważne zdarzenia niepożądane (sTEAEs);
- spadek masy ciała ≥7% masy początkowej;
- stan padaczkowy;
- choroby zastawek serca;
- nadciśnienie płucne.

Bezpieczeństwo w badaniu Knupp 2022 oceniano w populacji wszystkich chorych poddanych randomizacji, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę fenfluraminy lub placebo - czas trwania leczenia wynosił 14 tyg.

W publikacji dla badania Knupp 2022 przedstawiono poszczególne zdarzenia niepożądane występujące u ≥10% chorych w danej grupie.

Tab. 48. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Knupp 2022: $FF_{0,7}$ vs PLA.

	$FF_{0,7}$ (N=87)	PLA (N=87)
sTEAEs, n (%)	10* (11)	4 (5)
TEAEs**, n (%)	78 (90)	65 (75)
Spadek apetytu, n (%)	31 (36)	10 (11)
Senność, n (%)	15 (17)	9 (10)
Wycieńczenie, n (%)	16 (18)	9 (10)
Gorączka, n (%)	7 (8)	10 (11)
Biegunka, n (%)	11 (13)	4 (5)
Wymioty, n (%)	7 (8)	5 (6)
Spadek masy ciała ≥7% masy początkowej, n (%)	7 (8)	2 (2)
Stan padaczkowy, n (%)	3 (3)	1 (1)
Choroby zastawek serca*, n (%)	0	0
Nadciśnienie płucne, n (%)	0	0

* W tym odnotowano 1 przypadek SUDEP, który nie był związany ze stosowaniem fenfluraminy; ** Poniżej wymieniono poszczególne TEAEs występujące u ≥10% chorych; ^ u 1 pacjenta w grupie $FF_{0,7}$, ECHO wykonane na końcu badania wykazało łagodną niedomykalność zastawki aortalnej bez zmian w strukturze morfologicznej, natomiast późniejsze wyniki badania ECHO były prawidłowe.

FF – fenfluraminę; PLA – placebo; TEAE – zdarzenia niepożądane (ang. treatment-emergent adverse events); sTEAE – poważne zdarzenia niepożądane (ang. *serious treatment-emergent adverse events*).

6.1.1 Poważne zdarzenia niepożądane leczenia (sTEAEs)

Zgodnie z wynikami badania Knupp 2022 dla pierwszego okresu obserwacji trwającego 14 tygodni, poważne zdarzenia niepożądane (sTEAEs) występowały z porównywalną częstością w grupach $FF_{0,7}$ oraz PLA (111% vs 5%): OR=2,69 [95%CI: 0,81; 8,95], p=ns; RD=0,07 [95%CI: -0,01; 0,15], p=ns; $NNH_{14\ tyg.}$=na.

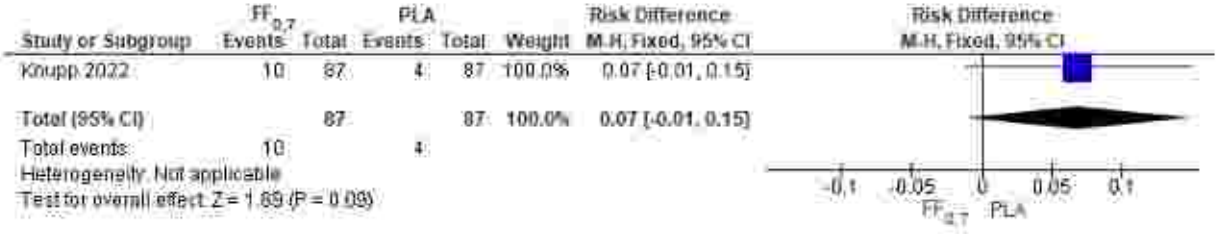
Tab. 49. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Knupp 2022: $FF_{0,7}$ vs PLA: Poważne zdarzenia niepożądane (sTEAEs).

Zdarzenie niepożądane	ni (%)/ nk (%)	Ni/ Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
sTEAEs	10* (11)/ 4 (5)	87/ 87	2,69 [0,81; 8,95]	ns	0,07 [-0,01; 0,15]	ns	na

* * W tym odnotowano 1 przypadek SUDEP, który nie był związany ze stosowaniem fenfluraminy; ** Poniżej wymieniono poszczególne TEAEs występujące u ≥10% chorych.

Ryc. 43. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Knupp 2022: $FF_{0,7}$ vs PLA: Poważne zdarzenia niepożądane (sTEAEs) (OR).

Ryc. 44. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Knupp 2022: $FF_{0,7}$ vs PLA: Poważne zdarzenia niepożądane (sTEAEs) (RD).



6.1.2 Zdarzenia niepożądane (TEAEs)

Zgodnie z wynikami analizy dla czasu obserwacji 14 tygodni, zdarzenia niepożądane (TEAEs) łącznie występowały istotnie statystycznie częściej w grupie fenfluraminy w porównaniu do placebo(90% vs 75%): OR=2,93 [95%CI: 1,26; 6,81], p=0,01; RD=0,15 [95%CI: 0,04; 0,26], p=0,009; $NNH_{14\ tyg.}$=6 [95%CI: 3; 26].

Analizując poszczególne TEAEs, z porównywalną częstością w obydwu grupach występowały:

- senność (17% vs 10%): OR=1,81 [95%CI: 0,74; 4,38], p=ns; RD=0,07 [95%CI: -0,03; 0,17], p=ns; $NNH_{14\ tyg.}$=na;
- wycieńczenie (18% vs 10%): OR=1,95 [95%CI: 0,81; 4,70], p=ns; RD=0,08 [95%CI: -0,02; 0,18], p=ns; $NNH_{14\ tyg.}$=na;
- gorączka (8% vs 11%): OR=0,67 [95%CI: 0,24; 1,86], p=ns; RD=-0,03 [95%CI: -0,12; 0,05], p=ns; $NNH_{14\ tyg.}$=na;
- biegunka (13% vs 5%): OR=3,00 [95%CI: 0,92; 9,83], p=ns; RD=0,08 [95%CI: -0,002; 0,16], p=ns; $NNH_{14\ tyg.}$=na;
- wymioty (8% vs 6%): OR=1,44 [95%CI: 0,44; 4,71], p=ns; RD=0,02 [95%CI: -0,05; 0,10], p=ns; $NNH_{14\ tyg.}$=na.

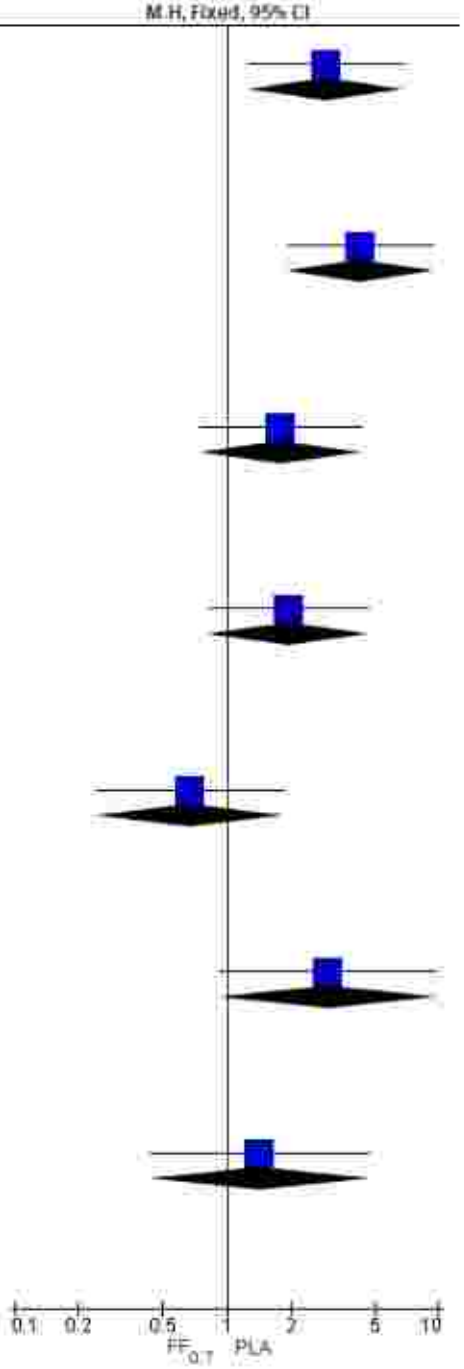
Spośród rozważanych poszczególnych TEAEs, jedynie spadek apetytu występował z istotnie statystycznie większą częstością w grupie fenfluraminy w porównaniu do placebo (36% vs 11%): OR=4,26 [95%CI: 1,93; 9,41], p=0,0003; RD=0,24 [95%CI: 0,12; 0,36], p<0,0001; $NNH_{14\ tyg}$=4 [95%CI: 2;8].

Tab. 50. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Knupp 2022: $FF_{0,7}$ vs PLA: Zdarzenia niepożądane (TEAEs).

Zdarzenie niepożądane	ni (%)/ nk (%)	Ni/ Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
TEAE łącznie	78 (90)/ 65 (75)	87/ 87	2,93 [1,26; 6,81]	0,01	0,15 [0,04; 0,26]	0,009	6 [3; 26]
Poszczególne TEAEs, które wystąpiły u ≥10% chorych							
Spadek apetytu	31 (36)/ 10 (11)	87/ 87	4,26 [1,93; 9,41]	0,0003	0,24 [0,12; 0,36]	<0,0001	4 [2; 8]
Senność	15 (17)/ 9 (10)	87/ 87	1,81 [0,74; 4,38]	ns	0,07 [-0,03; 0,17]	ns	na
Wycieńczenie	16 (18)/ 9 (10)	87/ 87	1,95 [0,81; 4,70]	ns	0,08 [-0,02; 0,18]	ns	na
Gorączka	7 (8)/ 10 (11)	87/ 87	0,67 [0,24; 1,86]	ns	-0,03 [-0,12; 0,05]	ns	na
Biegunka	11 (13)/ 4 (5)	87/ 87	3,00 [0,92; 9,83]	ns	0,08 [-0,002; 0,16]	ns	na
Wymioty	7 (8)/ 5 (6)	87/ 87	1,44 [0,44; 4,71]	ns	0,02 [-0,05; 0,10]	ns	na

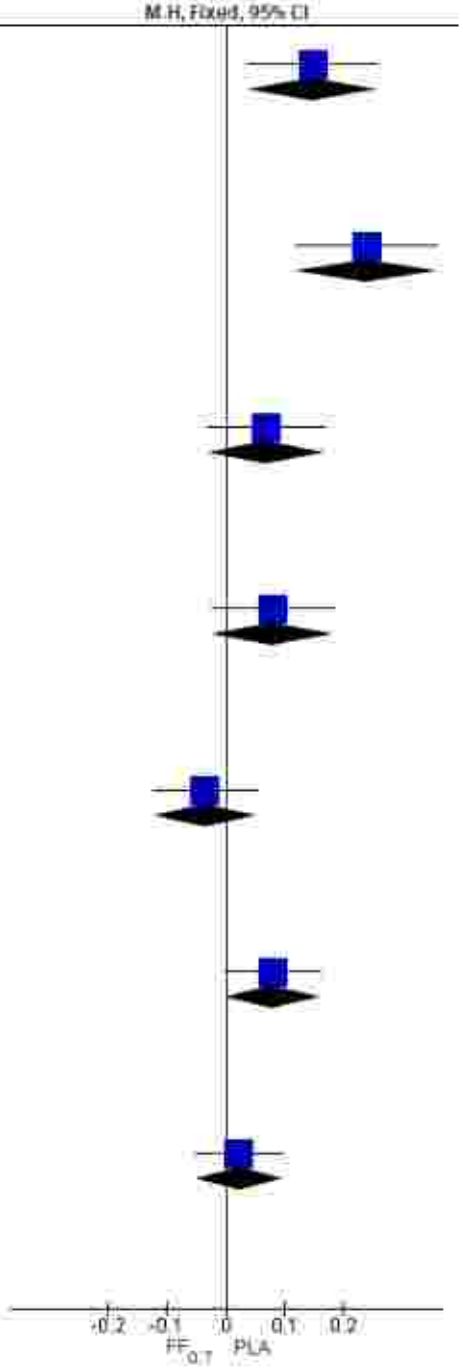
Ryc. 45. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Knupp 2022: $FF_{0,7}$ vs PLA: Zdarzenia niepożądane (TEAEs) (OR).

Study or Subgroup	$FF_{0,7}$ Events	$FF_{0,7}$ Total	PLA Events	PLA Total	Weight	Odds Ratio M-H, Fixed, 95% CI
2.2.1 TEAE łącznie						
Knupp 2022	78	87	85	87	100.0%	2.93 [1.26, 6.81]
Subtotal (95% CI)		87		87	100.0%	**2.93 [1.26, 6.81]**
Total events	78		85			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 2.50 (P = 0.01)						
2.2.2 Spadek apetytu						
Knupp 2022	31	87	10	87	100.0%	4.26 [1.93, 9.41]
Subtotal (95% CI)		87		87	100.0%	**4.26 [1.93, 9.41]**
Total events	31		10			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 3.59 (P = 0.0003)						
2.2.3 Senność						
Knupp 2022	15	87	9	87	100.0%	1.81 [0.74, 4.38]
Subtotal (95% CI)		87		87	100.0%	**1.81 [0.74, 4.38]**
Total events	15		9			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 1.31 (P = 0.19)						
2.2.4 Wyczerpanie						
Knupp 2022	16	87	9	87	100.0%	1.95 [0.81, 4.70]
Subtotal (95% CI)		87		87	100.0%	**1.95 [0.81, 4.70]**
Total events	16		9			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 1.49 (P = 0.13)						
2.2.5 Gorączka						
Knupp 2022	7	87	10	87	100.0%	0.67 [0.24, 1.86]
Subtotal (95% CI)		87		87	100.0%	**0.67 [0.24, 1.86]**
Total events	7		10			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 0.76 (P = 0.45)						
2.2.6 Biegunka						
Knupp 2022	11	87	4	87	100.0%	3.00 [0.92, 9.83]
Subtotal (95% CI)		87		87	100.0%	**3.00 [0.92, 9.83]**
Total events	11		4			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 1.82 (P = 0.07)						
2.2.7 Wymioty						
Knupp 2022	7	87	5	87	100.0%	1.44 [0.44, 4.71]
Subtotal (95% CI)		87		87	100.0%	**1.44 [0.44, 4.71]**
Total events	7		5			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 0.60 (P = 0.55)						



Ryc. 46. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Knupp 2022: $FF_{0,7}$ vs PLA: Zdarzenia niepożądane (TEAEs) (RD).

Study or Subgroup	$FF_{0,7}$ Events	$FF_{0,7}$ Total	PLA Events	PLA Total	Weight	Risk Difference M-H, Fixed, 95% CI
2.2.1 TEAE łącznie						
Knupp 2022	78	87	65	87	100.0%	0.15 [0.04, 0.26]
Subtotal (95% CI)		87		87	100.0%	0.15 [0.04, 0.26]
Total events	78		65			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 2.63 (P = 0.009)						
2.2.2 Spadek apetytu						
Knupp 2022	31	87	10	87	100.0%	0.24 [0.12, 0.36]
Subtotal (95% CI)		87		87	100.0%	0.24 [0.12, 0.36]
Total events	31		10			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 3.91 (P < 0.0001)						
2.2.3 Senność						
Knupp 2022	15	87	9	87	100.0%	0.07 [-0.03, 0.17]
Subtotal (95% CI)		87		87	100.0%	0.07 [-0.03, 0.17]
Total events	15		9			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 1.33 (P = 0.18)						
2.2.4 Wyczerpanie						
Knupp 2022	16	87	9	87	100.0%	0.08 [-0.02, 0.18]
Subtotal (95% CI)		87		87	100.0%	0.08 [-0.02, 0.18]
Total events	16		9			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 1.52 (P = 0.13)						
2.2.5 Gorączka						
Knupp 2022	7	87	10	87	100.0%	-0.03 [-0.12, 0.05]
Subtotal (95% CI)		87		87	100.0%	-0.03 [-0.12, 0.05]
Total events	7		10			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 0.77 (P = 0.44)						
2.2.6 Biegunka						
Knupp 2022	11	87	4	87	100.0%	0.08 [-0.00, 0.16]
Subtotal (95% CI)		87		87	100.0%	0.08 [-0.00, 0.16]
Total events	11		4			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 1.91 (P = 0.06)						
2.2.7 Wymioty						
Knupp 2022	7	87	5	87	100.0%	0.02 [-0.05, 0.10]
Subtotal (95% CI)		87		87	100.0%	0.02 [-0.05, 0.10]
Total events	7		5			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 0.60 (P = 0.55)						



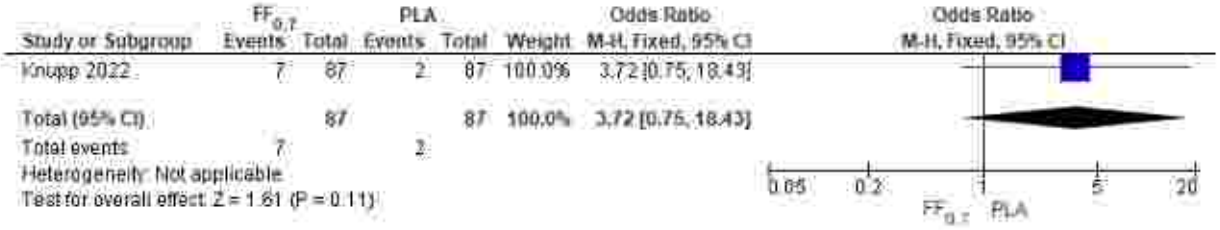
6.1.3 Redukcja masy ciała ≥7% masy początkowej

Na podstawie analizy bezpieczeństwa w badaniu Knupp 2022 oszacowano, że redukcja masy ciała ≥7% masy początkowej występował ze zbliżoną częstością w grupie $FF_{0,7}$ oraz PLA: OR=3,72 [95%CI: 0,75; 18,43], p=ns; RD=0,06 [95%CI: -0,01; 0,12], p=ns; $NNH_{14\ tyg.}$=na.

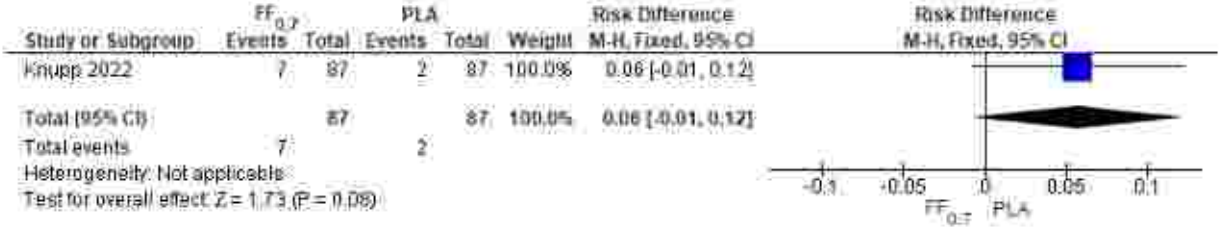
Tab. 51. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Knupp 2022: $FF_{0,7}$ vs PLA. Redukcja masy ciała ≥7% masy początkowej.

Zdarzenie niepożądane	ni (%)/ nk (%)	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
spadek masy ciała ≥7% masy początkowej	7 (8)/ 2 (2)	87/ 87	3,72 [0,75; 18,43]	ns	0,06 [-0,01; 0,12]	ns	na

Ryc. 47. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Knupp 2022: $FF_{0,7}$ vs PLA. Redukcja masy ciała ≥7% masy początkowej (OR).



Ryc. 48. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Knupp 2022: $FF_{0,7}$ vs PLA. Redukcja masy ciała ≥7% masy początkowej (RD).



6.1.4 Stan padaczkowy

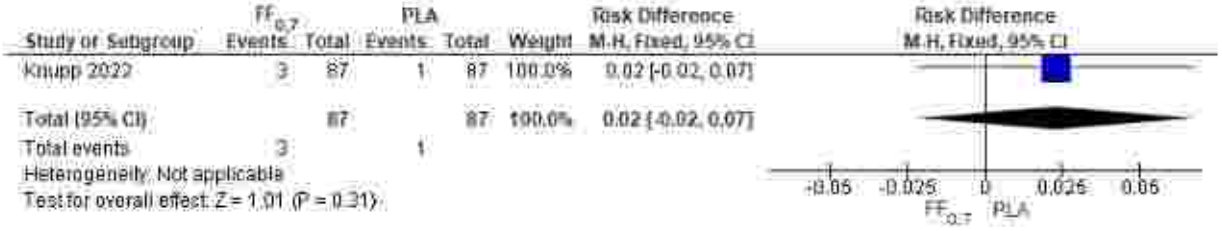
Zgodnie z wynikami badania Knupp 2022 dla pierwszego okresu obserwacji trwającego 14 tygodni, stan padaczkowy występował u porównywalnego odsetka chorych w grupach $FF_{0,7}$ oraz PLA: OR=3,07 [95%CI: 0,31; 30,12], p=ns; RD=0,02 [95%CI: -0,02; 0,07], p=ns; $NNH_{14\ tyg.}$=na.

Tab. 52. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Knupp 2022: $FF_{0,7}$ vs PLA: Stan padaczkowy.

Zdarzenie niepożądane	ni (%)/ nk (%)	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Stan padaczkowy	3 (3)/ 1 (1)	87/ 87	3,07 [0,31; 30,12]	ns	0,02 [-0,02; 0,07]	ns	na

Ryc. 49. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Knupp 2022: $FF_{0,7}$ vs PLA: Stan padaczkowy (OR).

Ryc. 50. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Knupp 2022: $FF_{0,7}$ vs PLA: Stan padaczkowy (RD).



6.2 Zespół Dravet

Zidentyfikowano 2 randomizowane badania kliniczne fazy III (Lagae 2019 i Nabbout 2020) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo fenfluraminy oraz placebo w terapiach dodanych do aktualnie stosowanej terapii w populacji chorych z potwierdzoną diagnozą zespołu Dravet. Badanie Lagae 2019 obejmowało chorych, którzy nie przyjmowali styrypentolu, a badanie Nabbout 2020 - chorych, którzy przyjmowali styrypentol. W związku z powyższym dawka fenfluraminy różniła się w zależności od badania – w obydwu przypadkach zastosowano jednak dawkę podtrzymującą (wg ChPL Fintepla podtrzymująca dawka fenfluraminy w przypadku jednoczesnego stosowania styrypentolu wynosi 0,4 mg/kg/d - max 17 mg/d, a w przypadku niestosowania styrypentolu 0,7 mg/kg/d – max 26/d).

W analizie bezpieczeństwa dla porównania FF vs PLA oceniano następujące punkty końcowe:

- poważne zdarzenia niepożądane (ang. *serious adverse events*, sAEs);
- niekardiologiczne zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*, AEs) łącznie oraz poszczególne;
- niekardiologiczne, poważne zdarzenia niepożądane wymag (ang. *serious treatment-emergent adverse events*, sTEAEs);
- niekardiologiczne zdarzenia niepożądane (ang. *treatment-emergent adverse events*, TEAEs) łącznie i poszczególne;
- spadek masy ciała ≥7% masy początkowej;
- sercowe AEs, w tym tętnicze nadciśnienie płucne oraz klinicznie istotne choroby układu krążenia (w tym m.in. choroby dotyczące zastawek serca).

Bezpieczeństwo w badaniach Lagae 2019 i Nabbout 2020 oceniano w populacji wszystkich chorych poddanych randomizacji, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę fenfluraminy lub placebo. Wyniki analizy bezpieczeństwa pochodzą z czasu trwania leczenia, a więc 14 tygodni w badaniu Lagae 2019 oraz w przypadku badania Nabbout 2020 - 15 tygodni.

Tab. 53. Analiza bezpieczeństwa w badaniach włączonych do analizy: FF vs PLA.

Zdarzenia niepożądane	Lagae 2019		Nabbout 2020	
	FF (N=40)	PLA (N=40)	FF (N=43)	PLA (N=44)
sTEAEs łącznie, n (%)	5 (13)	4 (10)	-	-
Hospitalizacja z powodu stanu padaczkowego, n (%)	2 (5)	2 (5)	-	-

Zdarzenia niepożądane	Lagae 2019		Nabbout 2020	
	FF (N=40)	PLA (N=40)	FF (N=43)	PLA (N=44)
Niekardiologiczne TEAEs łącznie, n (%)*	38 (95)	26 (65)		
AEs o łagodnej lub umiarkowanej ciężkości łącznie, n (%)	35 (88)	24 (60)	-	-
Spadek apetytu, n (%)	15 (38)	2 (5)	-	-
Senność, n (%)	4 (10)	4 (10)	-	-
Wycieńczenie, n (%)	4 (10)	1 (2)	-	-
Gorączka, n (%)	2 (5)	8 (20)	-	-
Biegunka, n (%)	7 (18)	3 (8)	-	-
Wymioty, n (%)	3 (8)	4 (10)	-	-
Upadki, n (%)	0	2 (5)	-	-
Letarg, n (%)	7 (18)	2 (5)	-	-
Zapalenie nosogardła, n (%)	7 (18)	2 (5)	-	-
Drgawki, n (%)	3 (8)	5 (12)	-	-
Infekcja górnych dróg oddechowych, n (%)	0	5 (12)	-	-
Spadek masy ciała, n (%)	2 (5)	0	-	-
Niekardiologiczne sTEAEs łącznie, n (%)*	-	-	6 (14)	7 (16)
Niekardiologiczne TEAEs łącznie, n (%)*	-	-	42 (98)	42 (96)
Spadek apetytu, n (%)	-	-	19 (44)	5 (11)
Wycieńczenie, n (%)	-	-	11 (26)	2 (5)
Gorączka, n (%)	-	-	11 (26)	4 (9)
Biegunka, n (%)	-	-	10 (23)	3 (7)
Letarg, n (%)	-	-	6 (14)	2 (5)
Zapalenie nosogardła, n (%)	-	-	7 (16)	15 (34)
Drgawki, n (%)	-	-	2 (5)	7 (16)
Spadek poziomu glukozy we krwi, n (%)	-	-	6 (14)	2 (5)
Zapalenie oskrzeli, n (%)	-	-	5 (12)	2 (5)
Spadek masy ciała ≥7% masy początkowej, n (%)	8 (20)	1 (3)	9 (21)	2 (5)
Sercowe AEs				
Tętnicze nadciśnienie płucne, n (%)	0^,^^	0^,^^	0^	0^
Klinicznie istotne choroby układu krążenia (m.in. choroby dotyczące zastawek serca), n (%)	0^,^^	0^,^^	0^	0^
Zgon, n (%)	0	0	-	-

AEs - zdarzenia niepożądane (ang. *adverse-events*); FF - fenfluramina; PLA - placebo; sAEs - poważne zdarzenia niepożądane (ang. *serious adverse events*); sTEAEs - poważne zdarzenia niepożądane (ang. *serious treatment-emergent adverse events*); TEAEs - zdarzenia niepożądane (ang. *treatment-emergent adverse events*).

* Występujące u ≥10% chorych w co najmniej 1 z ocenianych grup; * badania ECHO wykazywały poprawne funkcjonowanie zastawek serca; ** co najmniej jedno badanie ECHO wykazało śladową niedomykalność zastawki mitralnej lub aortalnej u 9 chorych z grupy fenfluraminy i u 5 chorych z grupy placebo - jest to jednak fizjologicznie prawidłowe i normalne zjawisko obserwowane u zdrowych dzieci i młodzieży.

6.2.1 Poważne zdarzenia niepożądane (sAEs)

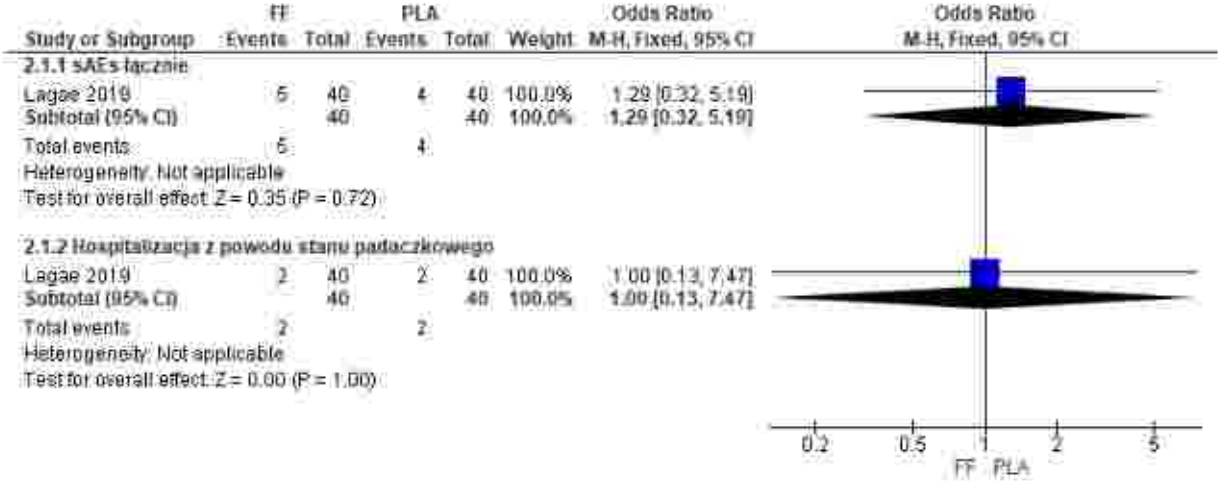
Zgodnie z wynikami analizy dla czasu trwania leczenia wynoszącego 14 tygodni (badanie Lagae 2019), poważne zdarzenia niepożądane (ang. *serious adverse-events*, sAEs) występowały u zbliżonego odsetka chorych w grupie fenfluraminy oraz placebo (13% vs 10%): OR=1,29 [95%CI: 0,32; 5,19], p=ns; RD=0,02 [95%CI: -0,11; 0,16], p=ns; $NNH_{14\ tyg.}$=na. Spośród poszczególnych sAEs, hospitalizacja z powodu stanu padaczkowego również występowała u porównywalnego odsetka chorych w obydwu ocenianych grupach (5% vs 5%): OR=1,00 [95%CI: 0,13; 7,47], p=ns; RD=0,00 [95%CI: -0,10; 0,10], p=ns; $NNH_{14\ tyg.}$=na.

Tab. 54. Analiza bezpieczeństwa FF vs PLA. Poważne zdarzenia niepożądane (sAEs).

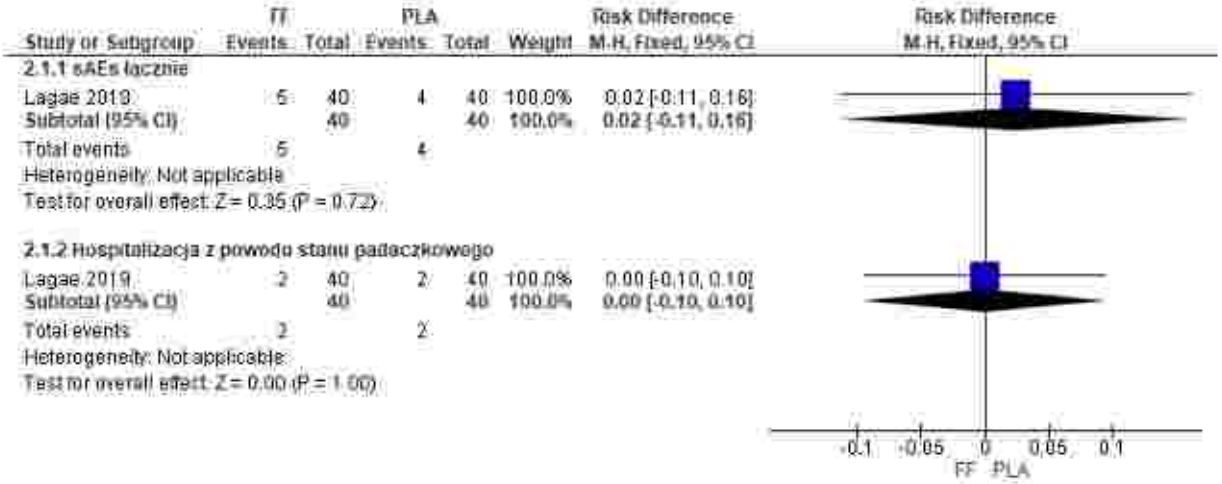
Zdarzenia niepożądane*	ni (%)/ nk (%)	Ni/ Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
sAEs łącznie	5 (13)/ 4 (10)	40/ 40	1,29 [0,32; 5,19]	ns	0,02 [-0,11; 0,16]	ns	na
Hospitalizacja z powodu stanu padaczkowego	2 (5)/ 2 (5)	40/ 40	1,00 [0,13; 7,47]	ns	0,00 [-0,10; 0,10]	ns	na

* Dane uwzględnione w analizie pochodzą z badania Lagae 2019.

Ryc. 51. Analiza bezpieczeństwa FF vs PLA. Poważne zdarzenia niepożądane (sAEs) (OR).



Ryc. 52. Analiza bezpieczeństwa FF vs PLA. Poważne zdarzenia niepożądane (sAEs) (RD).



6.2.2 Niekardiologiczne zdarzenia niepożądane

Zgodnie z wynikami analizy, przeprowadzonej na podstawie wyników uzyskanych w badaniu Lagae 2019, niekardiologiczne zdarzenia niepożądane łącznie występowały u istotnie statystycznie większego odsetka chorych leczonych fenfluraminą (95% vs 65%): OR=10,23 [95%CI: 2,14; 48,85], p=0,004; RD=0,30 [95%CI: 0,14; 0,46], p=0,0003; $NNH_{14\ tyg.}$=3 [95%CI: 2; 7].

Spośród wszystkich niekardiologicznych AEs, statystycznie istotnej różnicy pomiędzy grupami FF oraz PLA nie zaobserwowano w zakresie występowania następujących zdarzeń:

- senność (10% vs 10%): OR=1,00 [95%CI: 0,23; 4,31], p=ns; RD=0,00 [95%CI: -0,13; 0,13], p=ns; $NNH_{14\ tyg.}$=na;
- wycieńczenie (10% vs 2%): OR=4,33 [95%CI: 0,46; 40,61], p=ns; RD=0,08 [95%CI: -0,03; 0,18], p=ns; $NNH_{14\ tyg.}$=na;
- biegunka (18% vs 8%): OR=2,62 [95%CI: 0,63; 10,95], p=ns; RD=0,10 [95%CI: -0,04; 0,24], p=ns; $NNH_{14\ tyg.}$=na;
- wymioty (8% vs 10%): OR=0,73 [95%CI: 0,15; 3,49], p=ns; RD=-0,03 [95%CI: -0,15; 0,10], p=ns; $NNH_{14\ tyg.}$=na;
- upadki (0 vs 5%): OR=0,19 [95%CI: 0,01; 4,09], p=ns; RD=-0,05 [95%CI: -0,13; 0,03], p=ns; $NNH_{14\ tyg.}$=na;
- letarg (18% vs 5%): OR=4,03 [95%CI: 0,78; 20,76], p=ns; RD=0,12 [95%CI: -0,01; 0,26], p=ns; $NNH_{14\ tyg.}$=na;
- zapalenie nosogardła (18% vs 5%): OR=4,03 [95%CI: 0,78; 20,76], p=ns; RD=0,12 [95%CI: -0,01; 0,26], p=ns; $NNH_{14\ tyg.}$=na;
- drgawki (8% vs 12%): OR=0,57 [95%CI: 0,13; 2,55], p=ns; RD=-0,05 [95%CI: -0,18; 0,08], p=ns; $NNH_{14\ tyg.}$=na;
- spadek masy ciała (5% vs 0): OR=5,26 [95%CI: 0,24; 113,11], p=ns; RD=0,05 [95%CI: -0,03; 0,13], p=ns; $NNH_{14\ tyg.}$=na.

W przypadku występowania gorączki (5% vs 20%: OR=0,21 [95%CI: 0,04; 1,06], p=ns; RD=-0,15 [95%CI: -0,29; -0,01], p=0,04; $NNH_{14\ tyg.}$=na) oraz infekcji górnych dróg oddechowych (0% vs 12%: OR=0,08 [95%CI: 0,004; 1,49], p=ns; RD=-0,13 [95%CI: -0,23; -0,02], p=0,03; $NNH_{14\ tyg.}$=na), stosowanie fenfluraminy okazało się być istotnie statystycznie mniej bezpieczne w zakresie parametru bezwzględnego.

Rozpatrując poszczególne, niekardiologiczne zdarzenia niepożądane, z istotnie statystycznie większą częstością w grupie fenfluraminy vs placebo występowały zdarzenia niepożądane o łagodnej lub umiarkowanej ciężkości (88% vs 60%): OR=4,67 [95%CI: 1,51; 14,45], p=0,008; RD=0,28 [95%CI: 0,09; 0,46], p=0,003; $NNH_{14\ tyg.}$=3 [95%CI: 2; 10] oraz spadek apetytu (38% vs 5%): OR=11,40 [95%CI: 2,40; 54,22], p=0,002; RD=0,33 [95%CI: 0,16; 0,49], p=0,0001; $NNH_{14\ tyg.}$=3 [95%CI: 2; 6].

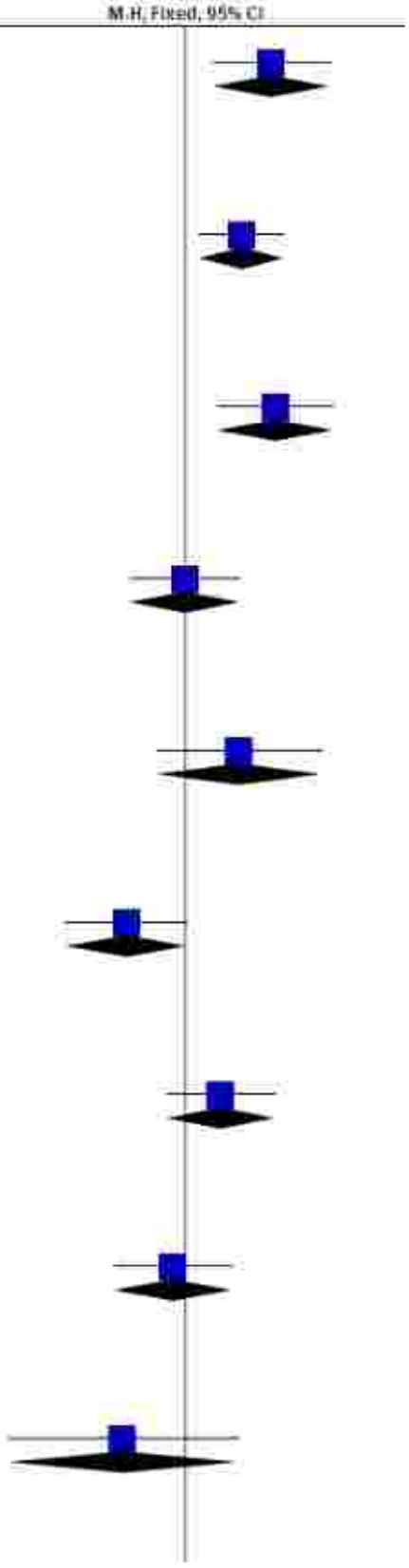
Tab. 55. Analiza bezpieczeństwa FF vs PLA. Niekardiologiczne zdarzenia niepożądane (AEs).

Zdarzenia niepożądane*	ni (%)/ nk (%)	Ni/ Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Niekardiologiczne AEs łącznie**	38 (95)/ 26 (65)	40/ 40	10,23 [2,14; 48,85]	0,004	0,30 [0,14; 0,46]	0,0003	3 [2; 7]
AEs o łagodnej lub umiarkowanej ciężkości łącznie	35 (88)/ 24 (60)	40/ 40	4,67 [1,51; 14,45]	0,008	0,28 [0,09; 0,46]	0,003	3 [2; 10]
Spadek apetytu	15 (38)/ 2 (5)	40/ 40	11,40 [2,40; 54,22]	0,002	0,33 [0,16; 0,49]	0,0001	3 [2; 6]
Senność	4 (10)/ 4 (10)	40/ 40	1,00 [0,23; 4,31]	ns	0,00 [-0,13; 0,13]	ns	na
Wycieńczenie	4 (10)/ 1 (2)	40/ 40	4,33 [0,46; 40,61]	ns	0,08 [-0,03; 0,18]	ns	na
Gorączka	2 (5)/ 8 (20)	40/ 40	0,21 [0,04; 1,06]	ns	-0,15 [-0,29; -0,01]	0,04	na
Biegunka	7 (18)/ 3 (8)	40/ 40	2,62 [0,63; 10,95]	ns	0,10 [-0,04; 0,24]	ns	na
Wymioty	3 (8)/ 4 (10)	40/ 40	0,73 [0,15; 3,49]	ns	-0,03 [-0,15; 0,10]	ns	na
Upadki	0/ 2 (5)	40/ 40	0,19 [0,01; 4,09]	ns	-0,05 [-0,13; 0,03]	ns	na
Letarg	7 (18)/ 2 (5)	40/ 40	4,03 [0,78; 20,76]	ns	0,12 [-0,01; 0,26]	ns	na
Zapalenie nosogardła	7 (18)/ 2 (5)	40/ 40	4,03 [0,78; 20,76]	ns	0,12 [-0,01; 0,26]	ns	na
Drgawki	3 (8)/ 5 (12)	40/ 40	0,57 [0,13; 2,55]	ns	-0,05 [-0,18; 0,08]	ns	na
Infekcja górnych dróg oddechowych	0/ 5 (12)	40/ 40	0,08 [0,004; 1,49]	ns	-0,13 [-0,23; -0,02]	0,03	na
Spadek masy ciała	2 (5)/ 0	40/ 40	5,26 [0,24; 113,11]	ns	0,05 [-0,03; 0,13]	ns	na

* Dane uwzględnione w analizie pochodzą z badania Lagae 2019; ** występujące u ≥10% chorych w co najmniej 1 z ocenianych grup.

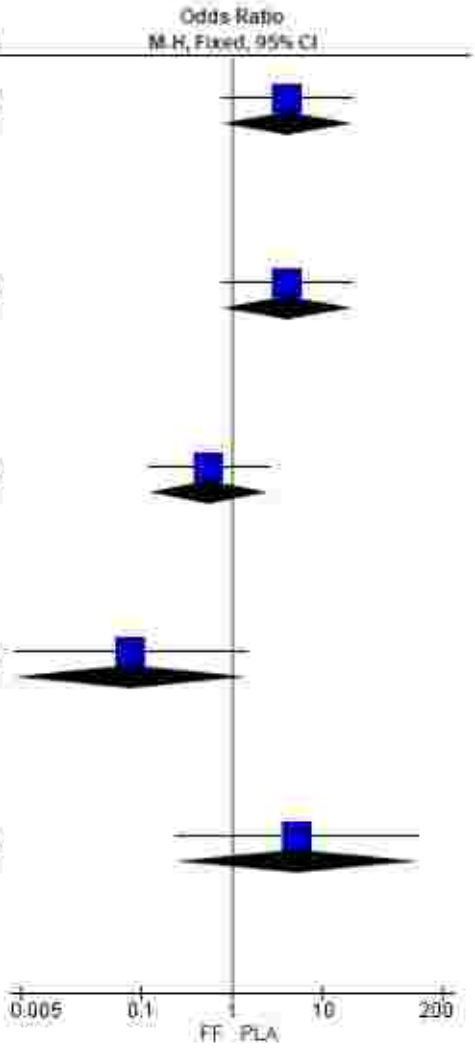
Ryc. 53. Analiza bezpieczeństwa FF vs PLA. Niekardiologiczne zdarzenia niepożądane (AEs) (OR) cz. 1.

Study or Subgroup	FF Events	FF Total	PLA Events	PLA Total	Weight	Odds Ratio M-H, Fixed, 95% CI
2.2.1 Niekardiologiczne AEs łącznie						
Lagae 2019	38	40	26	40	100.0%	10.23 [2.14, 48.85]
Subtotal (95% CI)		40		40	100.0%	**10.23 [2.14, 48.85]**
Total events	38		26			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 2.92 (P = 0.004)						
2.2.2 AEs o łagodnej lub umiarkowanej ciężkości łącznie						
Lagae 2019	35	40	24	40	100.0%	4.67 [1.51, 14.45]
Subtotal (95% CI)		40		40	100.0%	**4.67 [1.51, 14.45]**
Total events	35		24			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 2.67 (P = 0.008)						
2.2.3 Spadek apetytu						
Lagae 2019	16	40	2	40	100.0%	11.40 [2.40, 54.22]
Subtotal (95% CI)		40		40	100.0%	**11.40 [2.40, 54.22]**
Total events	16		2			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 3.08 (P = 0.002)						
2.2.4 Senność						
Lagae 2019	4	40	4	40	100.0%	1.00 [0.23, 4.31]
Subtotal (95% CI)		40		40	100.0%	**1.00 [0.23, 4.31]**
Total events	4		4			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 0.00 (P = 1.00)						
2.2.5 Wycieńczenie						
Lagae 2019	4	40	1	40	100.0%	4.33 [0.46, 40.61]
Subtotal (95% CI)		40		40	100.0%	**4.33 [0.46, 40.61]**
Total events	4		1			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 1.26 (P = 0.20)						
2.2.6 Gorączka						
Lagae 2019	2	40	8	40	100.0%	0.21 [0.04, 1.06]
Subtotal (95% CI)		40		40	100.0%	**0.21 [0.04, 1.06]**
Total events	2		8			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 1.89 (P = 0.06)						
2.2.7 Biegunka						
Lagae 2019	7	40	3	40	100.0%	2.62 [0.63, 10.95]
Subtotal (95% CI)		40		40	100.0%	**2.62 [0.63, 10.95]**
Total events	7		3			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 1.32 (P = 0.19)						
2.2.8 Wymioty						
Lagae 2019	3	40	4	40	100.0%	0.73 [0.15, 3.49]
Subtotal (95% CI)		40		40	100.0%	**0.73 [0.15, 3.49]**
Total events	3		4			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 0.39 (P = 0.69)						
2.2.9 Upadki						
Lagae 2019	0	40	2	40	100.0%	0.19 [0.01, 4.09]
Subtotal (95% CI)		40		40	100.0%	**0.19 [0.01, 4.09]**
Total events	0		2			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 1.06 (P = 0.29)						



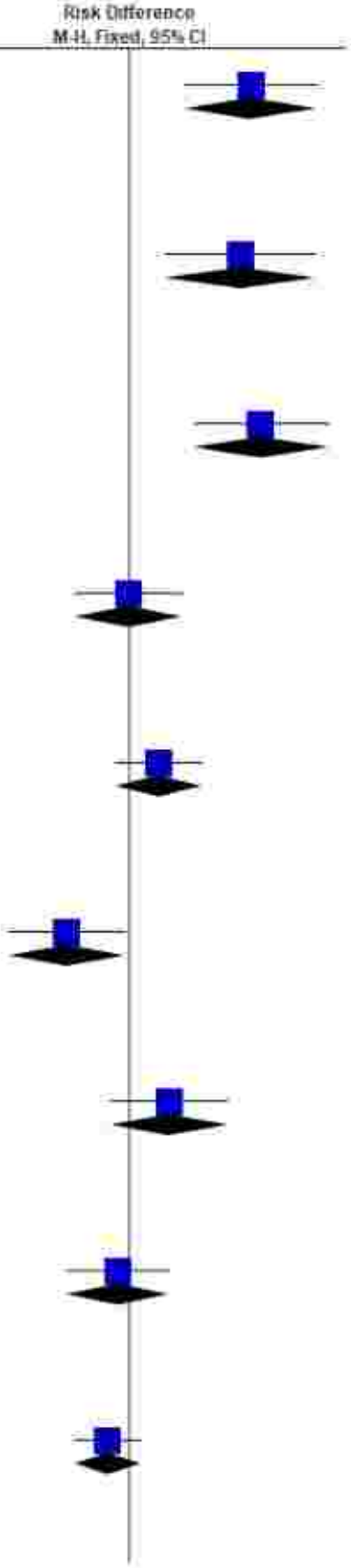
Ryc. 54. Analiza bezpieczeństwa FF vs PLA. Niekardiologiczne zdarzenia niepożądane (AEs) (OR) cz.2.

Study or Subgroup	FF Events	FF Total	PLA Events	PLA Total	Weight	Odds Ratio M-H, Fixed, 95% CI
2.2.10 Letarg						
Lagae 2019	7	40	2	40	100.0%	4.03 [0.78, 20.76]
Subtotal (95% CI)		40		40	100.0%	4.03 [0.78, 20.76]
Total events	7		2			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 1.67 (P = 0.10)						
2.2.11 Zapalenie nosogardła						
Lagae 2019	7	40	2	40	100.0%	4.03 [0.78, 20.76]
Subtotal (95% CI)		40		40	100.0%	4.03 [0.78, 20.76]
Total events	7		2			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 1.67 (P = 0.10)						
2.2.12 Drgawki						
Lagae 2019	3	40	5	40	100.0%	0.57 [0.13, 2.55]
Subtotal (95% CI)		40		40	100.0%	0.57 [0.13, 2.55]
Total events	3		5			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 0.74 (P = 0.46)						
2.2.13 Infekcja górnych dróg oddechowych						
Lagae 2019	0	40	5	40	100.0%	0.08 [0.00, 1.49]
Subtotal (95% CI)		40		40	100.0%	0.08 [0.00, 1.49]
Total events	0		5			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 1.69 (P = 0.09)						
2.2.14 Spadek masy ciała						
Lagae 2019	2	40	0	40	100.0%	5.26 [0.24, 113.11]
Subtotal (95% CI)		40		40	100.0%	5.26 [0.24, 113.11]
Total events	2		0			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 1.06 (P = 0.29)						

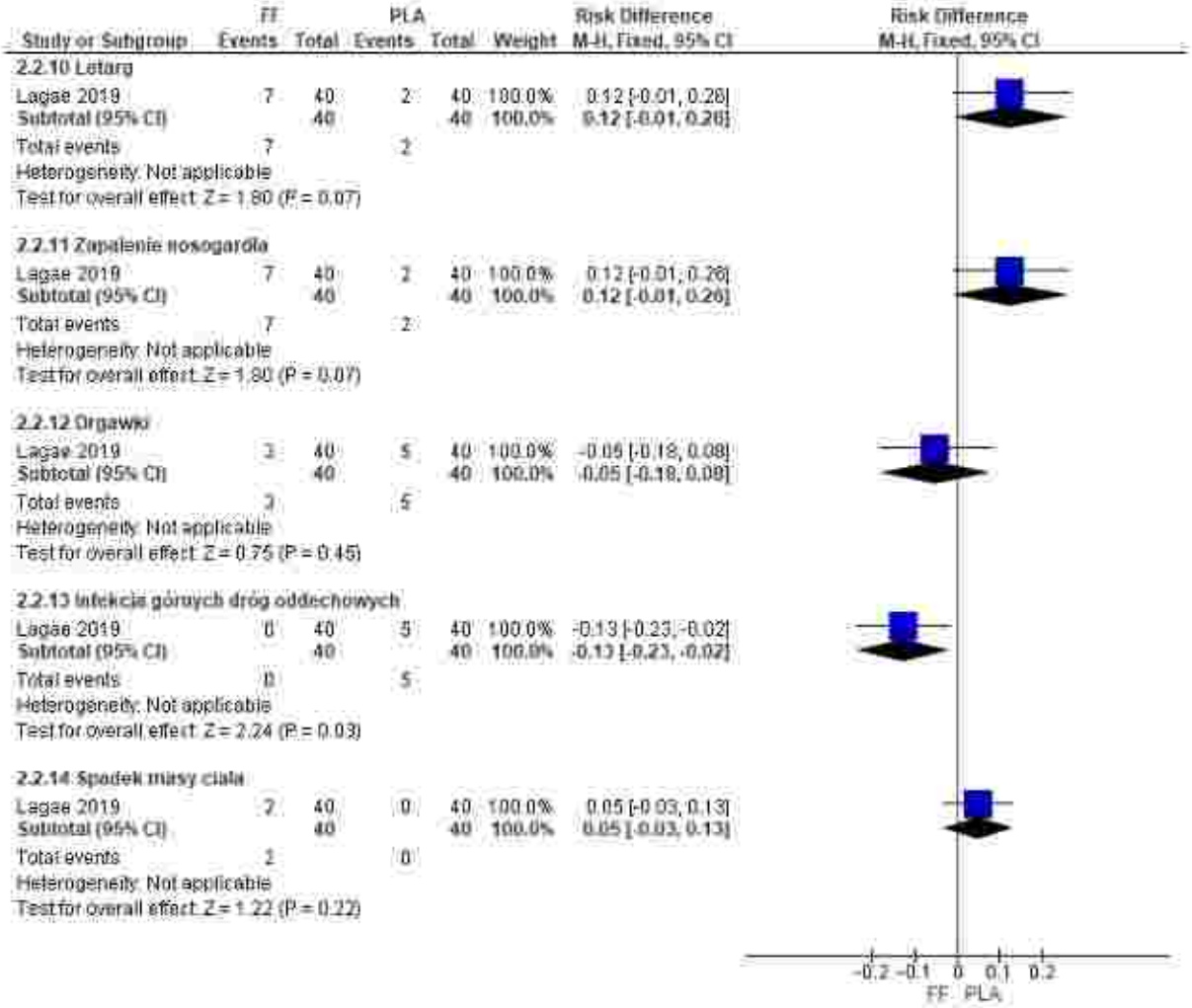


Ryc. 55. Analiza bezpieczeństwa FF vs PLA. Niekardiologiczne zdarzenia niepożądane (AEs) (RD) cz. 1.

Study or Subgroup	FF Events	FF Total	PLA Events	PLA Total	Weight	Risk Difference M-H, Fixed, 95% CI
2.2.1 Niekardiologiczne AEs łącznie						
Lagae 2019	38	40	26	40	100.0%	0.30 [0.14, 0.46]
Subtotal (95% CI)		**40**		**40**	**100.0%**	**0.30 [0.14, 0.46]**
Total events	38		26			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 3.62 (P = 0.0003)						
2.2.2 AEs o łagodnej lub umiarkowanej ciężkości łącznie						
Lagae 2019	36	40	24	40	100.0%	0.28 [0.09, 0.46]
Subtotal (95% CI)		**40**		**40**	**100.0%**	**0.28 [0.09, 0.46]**
Total events	36		24			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 2.94 (P = 0.003)						
2.2.3 Spadek apetytu						
Lagae 2019	15	40	2	40	100.0%	0.33 [0.16, 0.49]
Subtotal (95% CI)		**40**		**40**	**100.0%**	**0.33 [0.16, 0.49]**
Total events	15		2			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 3.87 (P = 0.0001)						
2.2.4 Senność						
Lagae 2019	4	40	4	40	100.0%	0.00 [-0.13, 0.13]
Subtotal (95% CI)		**40**		**40**	**100.0%**	**0.00 [-0.13, 0.13]**
Total events	4		4			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 0.00 (P = 1.00)						
2.2.5 Wycieńczenie						
Lagae 2019	4	40	1	40	100.0%	0.08 [-0.03, 0.18]
Subtotal (95% CI)		**40**		**40**	**100.0%**	**0.08 [-0.03, 0.18]**
Total events	4		1			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 1.40 (P = 0.16)						
2.2.6 Gorączka						
Lagae 2019	2	40	8	40	100.0%	-0.15 [-0.29, -0.01]
Subtotal (95% CI)		**40**		**40**	**100.0%**	**-0.15 [-0.29, -0.01]**
Total events	2		8			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 2.06 (P = 0.04)						
2.2.7 Biegunka						
Lagae 2019	7	40	3	40	100.0%	0.10 [-0.04, 0.24]
Subtotal (95% CI)		**40**		**40**	**100.0%**	**0.10 [-0.04, 0.24]**
Total events	7		3			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 1.37 (P = 0.17)						
2.2.8 Wymioty						
Lagae 2019	3	40	4	40	100.0%	-0.03 [-0.15, 0.10]
Subtotal (95% CI)		**40**		**40**	**100.0%**	**-0.03 [-0.15, 0.10]**
Total events	3		4			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 0.40 (P = 0.69)						
2.2.9 Upadki						
Lagae 2019	0	40	2	40	100.0%	-0.05 [-0.13, 0.03]
Subtotal (95% CI)		**40**		**40**	**100.0%**	**-0.05 [-0.13, 0.03]**
Total events	0		2			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 1.22 (P = 0.22)						



Ryc. 56. Analiza bezpieczeństwa FF vs PLA. Niekardiologiczne zdarzenia niepożądane (AEs) (RD) cz.2.



6.2.3 Poważne niekardiologiczne zdarzenia niepożądane (sTEAEs)

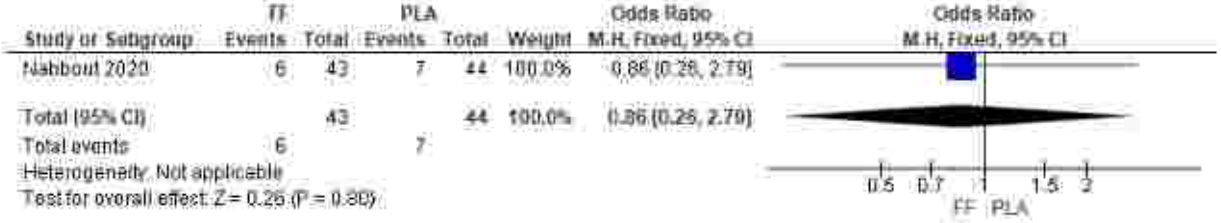
W badaniu Nabbout 2020 oceniano poważne niekardiologiczne zdarzenia niepożądane (sTEAEs). Analiza wspomnianego punktu końcowego wykazała porównywalną częstość ich występowania w grupie FF oraz PLA (14% vs 16%): OR=0,86 [95%CI: 0,26; 2,79], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,17; 0,13], p=ns; $NNH_{15\ tyg.}$=na.

Tab. 56. Analiza bezpieczeństwa FF vs PLA. Poważne niekardiologiczne zdarzenia niepożądane (sTEAEs).

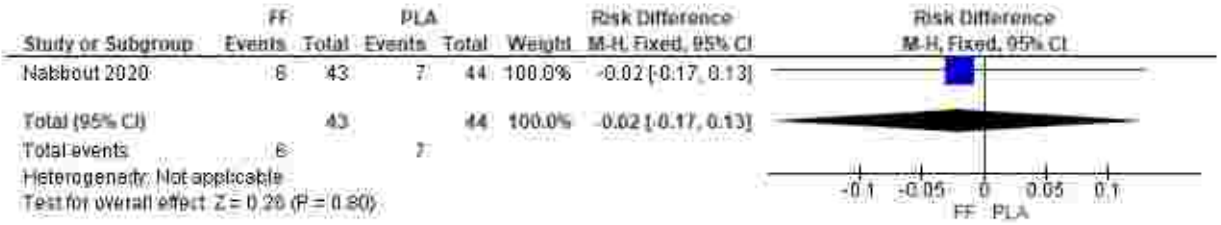
Zdarzenia niepożądane*	ni (%)/ nk (%)	Ni/ Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Niekardiologiczne sTEAEs	6 (14)/ 7 (16)	43/ 44	0,86 [0,26; 2,79]	ns	-0,02 [-0,17; 0,13]	ns	na

* Dane uwzględnione w analizie pochodzą z badania Nabbout 2020.

Ryc. 57. Analiza bezpieczeństwa FF vs PLA.Poważne niekardiologiczne zdarzenia niepożądane (sTEAEs) (OR).



Ryc. 58. Analiza bezpieczeństwa FF vs PLA.Poważne niekardiologiczne zdarzenia niepożądane (sTEAEs) (RD).



6.2.4 Niekardiologiczne zdarzenia niepożądane (TEAEs)

Na podstawie analizy, dotyczącej niekardiologicznych zdarzeń niepożądanych (TEAEs) w populacji chorych z zespołem Dravet, stosujących FF vs PLA (badania Nabbout 2020) dowiedziono, że niekardiologiczne TEAEs występowały z porównywalną częstością w obydwu grupach (98% vs 96%): OR=2,00 [95%CI: 0,17; 22,91], p=ns; RD=0,02 [95%CI: -0,05; 0,10], p=ns; $NNH_{15\ tyg.}$=na.

Spośród poszczególnych TEAEs, ze zbliżoną częstością w obydwu grupach występowały następujące zdarzenia:

- letarg (14% vs 5%): OR=3,41 [95%CI: 0,65; 17,91], p=ns; RD=0,09 [95%CI: -0,03; 0,21], p=ns; $NNH_{15\ tyg.}$=na;
- zapalenie nosogardła (16% vs 34%): OR=0,38 [95%CI: 0,14; 1,04], p=ns; RD=-0,18 [95%CI: -0,36; 0,0002], p=ns; $NNH_{15\ tyg.}$=na;
- drgawki (5% vs 16%): OR=0,26 [95%CI: 0,05; 1,32], p=ns; RD=-0,11 [95%CI: -0,24; 0,01], p=ns; $NNH_{15\ tyg.}$=na;
- spadek poziomu glukozy we krwi (14% vs 5%): OR=3,41 [95%CI: 0,65; 17,91], p=ns; RD=0,09 [95%CI: -0,03; 0,21], p=ns; $NNH_{15\ tyg.}$=na;
- zapalenie oskrzeli (12% vs 5%): OR=2,76 [95%CI: 0,51; 15,09], p=ns; RD=0,07 [95%CI: -0,04; 0,18], p=ns; $NNH_{15\ tyg.}$=na.

Z istotnie statystycznie większą częstością w grupie fenfluraminy w porównaniu z placebo występowały:

- spadek apetytu (44% vs 11%): OR=6,17 [95%CI: 2,04; 18,71], p=0,001; RD=0,33 [95%CI: 0,15; 0,50], p=0,0002; $NNH_{15\ tyg.}$=3 [95%CI: 1;6];
- wycieńczenie (26% vs 5%): OR=7,22 [95%CI: 1,49; 34,88], p=0,01; RD=0,21 [95%CI: 0,07; 0,35], p=0,004; $NNH_{15\ tyg.}$=4 [95%CI: 2; 15];

- gorączka (26% vs 9%) – różnica była istotna statystycznie jedynie w zakresie parametru bezwzględnego: OR=3,44 [95%CI: 1,00; 11,82], p=ns; RD=0,16 [95%CI: 0,01; 0,32], p=0,04; $NNH_{15\ tyg.}$=na;
- biegunka (23% vs 75): OR=4,14 [95%CI: 1,05; 16,29], p=0,04; RD=0,16 [95%CI: 0,02; 0,31], p=0,03; $NNH_{15\ tyg.}$=6 [95%CI: 3; 56].

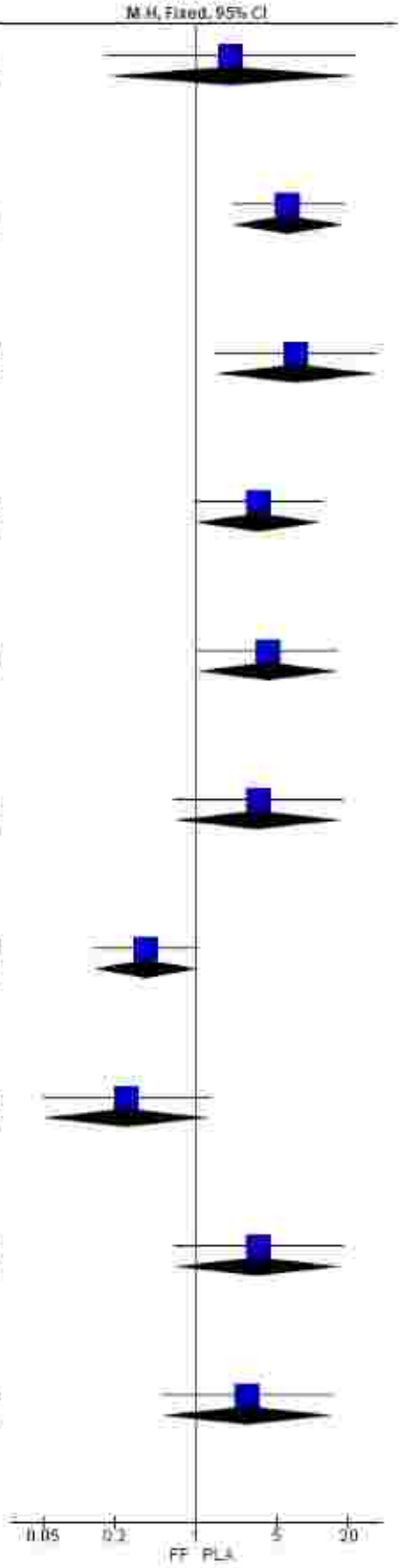
Tab. 57. Analiza bezpieczeństwa FF vs PLA: niekardiologiczne zdarzenia niepożądane (TEAEs).

Zdarzenia niepożądane*	ni (%)/ nk (%)	Ni/ Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Niekardiologiczne TEAEs łącznie**	42 (98)/ 42 (96)	43/ 44	2,00 [0,17; 22,91]	ns	0,02 [-0,05; 0,10]	ns	na
Spadek apetytu	19 (44)/ 5 (11)	43/ 44	6,17 [2,04; 18,71]	0,001	0,33 [0,15; 0,50]	0,0002	3 [1; 6]
Wycieńczenie	11 (26)/ 2 (5)	43/ 44	7,22 [1,49; 34,88]	0,01	0,21 [0,07; 0,35]	0,004	4 [2; 15]
Gorączka	11 (26)/ 4 (9)	43/ 44	3,44 [1,00; 11,82]	ns	0,16 [0,01; 0,32]	0,04	na
Biegunka	10 (23)/ 3 (7)	43/ 44	4,14 [1,05; 16,29]	0,04	0,16 [0,02; 0,31]	0,03	6 [3; 56]
Letarg	6 (14)/ 2 (5)	43/ 44	3,41 [0,65; 17,91]	ns	0,09 [-0,03; 0,21]	ns	na
Zapalenie nosogardła	7 (16)/ 15 (34)	43/ 44	0,38 [0,14; 1,04]	ns	-0,18 [-0,36; 0,0002]	ns	na
Drgawki	2 (5)/ 7 (16)	43/ 44	0,26 [0,05; 1,32]	ns	-0,11 [-0,24; 0,01]	ns	na
Spadek poziomu glukozy we krwi	6 (14)/ 2 (5)	43/ 44	3,41 [0,65; 17,91]	ns	0,09 [-0,03; 0,21]	ns	na
Zapalenie oskrzeli	5 (12)/ 2 (5)	43/ 44	2,76 [0,51; 15,09]	ns	0,07 [-0,04; 0,18]	ns	na

* Dane uwzględnione w analizie pochodzą z badania Nabbout 2020.

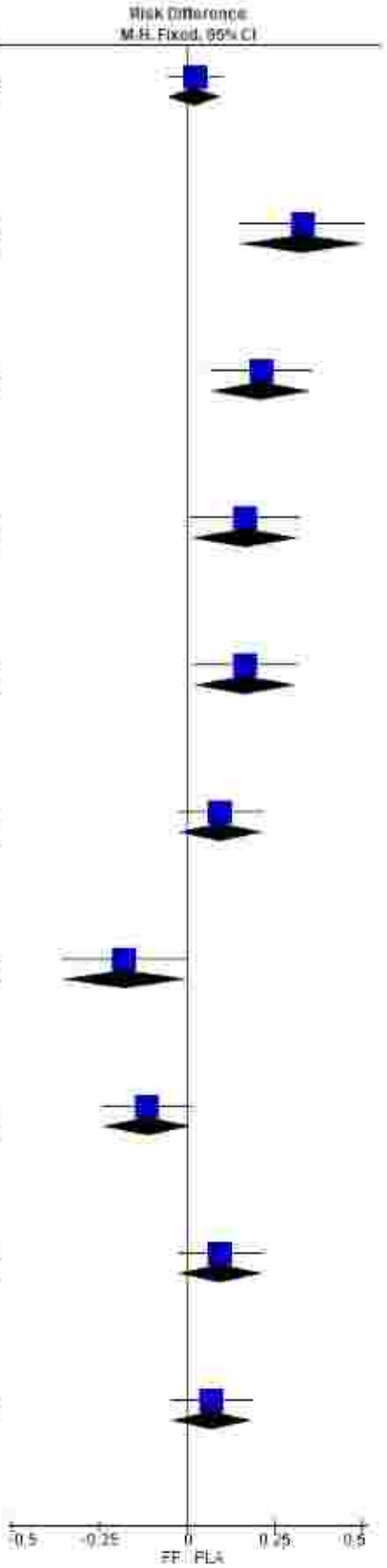
Ryc. 59. Analiza bezpieczeństwa FF vs PLA: niekardiologiczne zdarzenia niepożądane (TEAEs) (OR).

Study or Subgroup	FF Events	FF Total	PLA Events	PLA Total	Weight	Odds Ratio M-H, Fixed, 95% CI
2.4.1 Niekardiologiczne TEAEs łącznie						
Nabbout 2020	42	43	42	44	100.0%	2.00 [0.17, 22.91]
Subtotal (95% CI)		43		44	100.0%	2.00 [0.17, 22.91]
Total events	42		42			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 0.56 (P = 0.58)						
2.4.2 Spadek apetytu						
Nabbout 2020	10	43	5	44	100.0%	6.17 [2.04, 18.71]
Subtotal (95% CI)		43		44	100.0%	6.17 [2.04, 18.71]
Total events	10		5			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 3.22 (P = 0.001)						
2.4.3 Wycieńczenie						
Nabbout 2020	11	43	2	44	100.0%	7.22 [1.49, 34.88]
Subtotal (95% CI)		43		44	100.0%	7.22 [1.49, 34.88]
Total events	11		2			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 2.46 (P = 0.01)						
2.4.4 Gorączka						
Nabbout 2020	11	43	4	44	100.0%	3.44 [1.00, 11.82]
Subtotal (95% CI)		43		44	100.0%	3.44 [1.00, 11.82]
Total events	11		4			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 1.96 (P = 0.05)						
2.4.5 Biegunka						
Nabbout 2020	10	43	3	44	100.0%	4.14 [1.05, 16.29]
Subtotal (95% CI)		43		44	100.0%	4.14 [1.05, 16.29]
Total events	10		3			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 2.03 (P = 0.04)						
2.4.6 Letarg						
Nabbout 2020	6	43	2	44	100.0%	3.41 [0.65, 17.91]
Subtotal (95% CI)		43		44	100.0%	3.41 [0.65, 17.91]
Total events	6		2			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 1.46 (P = 0.16)						
2.4.7 Zapalenie nosogardła						
Nabbout 2020	7	43	15	44	100.0%	0.38 [0.14, 1.04]
Subtotal (95% CI)		43		44	100.0%	0.38 [0.14, 1.04]
Total events	7		15			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 1.88 (P = 0.06)						
2.4.8 Ospawki						
Nabbout 2020	2	43	7	44	100.0%	0.26 [0.05, 1.32]
Subtotal (95% CI)		43		44	100.0%	0.26 [0.05, 1.32]
Total events	2		7			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 1.63 (P = 0.10)						
2.4.9 Spadek poziomu glukozy we krwi						
Nabbout 2020	6	43	2	44	100.0%	3.41 [0.65, 17.91]
Subtotal (95% CI)		43		44	100.0%	3.41 [0.65, 17.91]
Total events	6		2			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 1.45 (P = 0.15)						
2.4.10 Zapalenie oskrzeli						
Nabbout 2020	5	43	2	44	100.0%	2.76 [0.51, 15.09]
Subtotal (95% CI)		43		44	100.0%	2.76 [0.51, 15.09]
Total events	5		2			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 1.17 (P = 0.24)						



Ryc. 60. Analiza bezpieczeństwa FF vs PLA: niekardiologiczne zdarzenia niepożądane (TEAEs) (RD).

Study or Subgroup	FF Events	FF Total	PLA Events	PLA Total	Weight	Risk Difference M-H, Fixed, 95% CI
2.4.1 Niekardiologiczne TEAEs łącznie						
Nabbout 2020	42	43	42	44	100.0%	0.02 [-0.05, 0.10]
Subtotal (95% CI)		43		44	100.0%	0.02 [-0.05, 0.10]
Total events	42		42			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 0.57 (P = 0.57)						
2.4.2 Spadek apetytu						
Nabbout 2020	19	43	5	44	100.0%	0.33 [0.15, 0.50]
Subtotal (95% CI)		43		44	100.0%	0.33 [0.15, 0.50]
Total events	19		5			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 3.66 (P = 0.0002)						
2.4.3 Wyciieńczenie						
Nabbout 2020	11	43	2	44	100.0%	0.21 [0.07, 0.35]
Subtotal (95% CI)		43		44	100.0%	0.21 [0.07, 0.35]
Total events	11		2			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 2.86 (P = 0.004)						
2.4.4 Gorączka						
Nabbout 2020	11	43	4	44	100.0%	0.16 [0.01, 0.32]
Subtotal (95% CI)		43		44	100.0%	0.16 [0.01, 0.32]
Total events	11		4			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 2.08 (P = 0.04)						
2.4.5 Biegunka						
Nabbout 2020	10	43	3	44	100.0%	0.16 [0.02, 0.31]
Subtotal (95% CI)		43		44	100.0%	0.16 [0.02, 0.31]
Total events	10		3			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 2.20 (P = 0.03)						
2.4.6 Letarg						
Nabbout 2020	6	43	2	44	100.0%	0.09 [-0.03, 0.21]
Subtotal (95% CI)		43		44	100.0%	0.09 [-0.03, 0.21]
Total events	6		2			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 1.53 (P = 0.13)						
2.4.7 Zapalenie nosogardła						
Nabbout 2020	7	43	15	44	100.0%	-0.18 [-0.36, 0.00]
Subtotal (95% CI)		43		44	100.0%	-0.18 [-0.36, 0.00]
Total events	7		15			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 1.96 (P = 0.05)						
2.4.8 Drgawki						
Nabbout 2020	2	43	7	44	100.0%	-0.11 [-0.24, 0.01]
Subtotal (95% CI)		43		44	100.0%	-0.11 [-0.24, 0.01]
Total events	2		7			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 1.76 (P = 0.08)						
2.4.9 Spadek poziomu glukozy we krwi						
Nabbout 2020	6	43	2	44	100.0%	0.09 [-0.03, 0.21]
Subtotal (95% CI)		43		44	100.0%	0.09 [-0.03, 0.21]
Total events	6		2			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 1.53 (P = 0.13)						
2.4.10 Zapalenie oskrzeli						
Nabbout 2020	5	43	2	44	100.0%	0.07 [-0.04, 0.18]
Subtotal (95% CI)		43		44	100.0%	0.07 [-0.04, 0.18]
Total events	5		2			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 1.22 (P = 0.22)						



6.2.5 Spadek masy ciała ≥7% masy początkowej

Spadek masy ciała ≥7% masy początkowej uznawany jest za klinicznie istotną utratę masy ciała. Zgodnie z wynikami metaanalizy (przeprowadzonej w oparciu o badania Lagae 2019 i Nabbout 2020) oszacowano, że istotnie statystycznie częściej występował on w grupie fenfluraminy w porównaniu z placebo (21% vs 4%): OR=6,98 [95%CI: 1,96; 24,89], p=0,003; RD=0,17 [95%CI: 0,07; 0,26], p=0,0005; $NNH_{14-15\ tyg.}$=5 [95%CI: 3; 23].

Tab. 58. Analiza bezpieczeństwa FF vs PLA: spadek masy ciała ≥7% masy początkowej.

Zdarzenia niepożądane*	ni (%)/ nk (%)	NI/ Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Spadek masy ciała ≥7% masy początkowej	17 (21)/ 3 (4)	83/ 84	6,98 [1,96; 24,89]	0,003	0,17 [0,07; 0,26]	0,0005	5 [3; 23]

* Wyniki metaanalizy badań Lagae 2019 i Nabbout 2020.

Ryc. 61. Analiza bezpieczeństwa FF vs PLA: spadek masy ciała ≥7% masy początkowej (OR).

Ryc. 62. Analiza bezpieczeństwa FF vs PLA: spadek masy ciała ≥7% masy początkowej (RD).

7 Analiza efektywności praktycznej

W celu oceny efektywności praktycznej poszukiwano badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w których oceniano stosowanie fenfluraminy w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Dravet i zespołem Lennoxa-Gastauta jako dodatek do leczenia innymi lekami przeciwpadaczkowymi u pacjentów w wieku od 2 lat. Nie wprowadzono żadnych kryteriów ograniczających ze względu na typ komparatora lub jego brak.

Przegląd dowodów naukowych przeprowadzono w bazach MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library* i *Centre for Reviews and Dissemination* z datą odcięcia 26 września 2023 r. (patrz rozdz. 3.2).

Do analizy włączono 4 badania efektywności praktycznej dla fenfluraminy stosowanej w leczeniu napadów padaczkowych, związanych z zespołem Dravet.

Nie włączono żadnych badań efektywności praktycznej dla fenfluraminy stosowanej w leczeniu zespołu Lennoxa-Gastauta.

Listę publikacji włączonych do opracowania przedstawiono w aneksie 14.6. (brak badań oceny efektywności praktycznej).

Listę publikacji wykluczonych z opracowania przedstawiono w aneksie 14.9.

Tab. 59. Charakterystyka włączonych do przeglądu badań efektywności praktycznej dla fenfluraminy w leczeniu zespołu Dravet.

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji, N	Czas obserwacji	Populacja	Interwencje
EU EAP	RWE	prospek-tywne	Ośrodki m.in. w Niemczech, Hiszpanii, Wielkiej Brytanii i we Włoszech	149 chorych	data odcięcia: marzec 2021 - czas obserwacji: min. 3 mies. (93% chorych), min. 6 mies. (79% chorych), min. 12 mies. (54% mies.)	chorzy ze zdiagnozowanym zespołem Dravet, którzy nie uczestniczyli w badaniach klinicznych	FF (średnia dawka w przebiegu badania: 0,39 mg/kg/d), N=149
Specchio 2020 (EAP - Włochy)	obserwacyjne	prospek-tywne	4 ośrodki we Włoszech	52 chorych	mediana czasu obserwacji 9,0 mies. (IQR=3,6-9,5, zakres=3,0-14,9)	chorzy ze zdiagnozowanym zespołem Dravet	FF (średnia dawka początkowa: 0,46 mg/kg/d), N=52
Jensen 2022	obserwacyjne z wywiadami semi-ustrukturyzo-wanymi	prospek-tywne	Ośrodki w USA	65 chorych	średni czas trwania leczenia 22,7 mies.	chorzy w wieku 2-33 lata ze zdiagnozowanym zespołem Dravet oraz ich opiekunowie	FF, N=65
Strzelczyk 2021	obserwacyjne	retrospek-tywne	Kliniki leczenia padaczki w Niemczech tj. w Bielefeldzie, Erlangen, Fryburgu, Frankfurcie, Gießen, Radebergu, Kilonii, Tybingii i Vogtareuth.	78 chorych	średni czas trwania leczenia: (MD=278 dni (SD=155,9), mediana: 255,5 dni (zakres:31-572)).	chorzy z klinicznie potwierdzonym zespołem Dravet, uczestniczący w programie CUP w Niemczech	FF (średnia dawka początkowa: 0,12 mg/kg/d), N=78

Tab. 60. Główne wyniki włączonych do przeglądu badań efektywności praktycznej dla fenfluraminy w leczeniu zespołu Dravet.

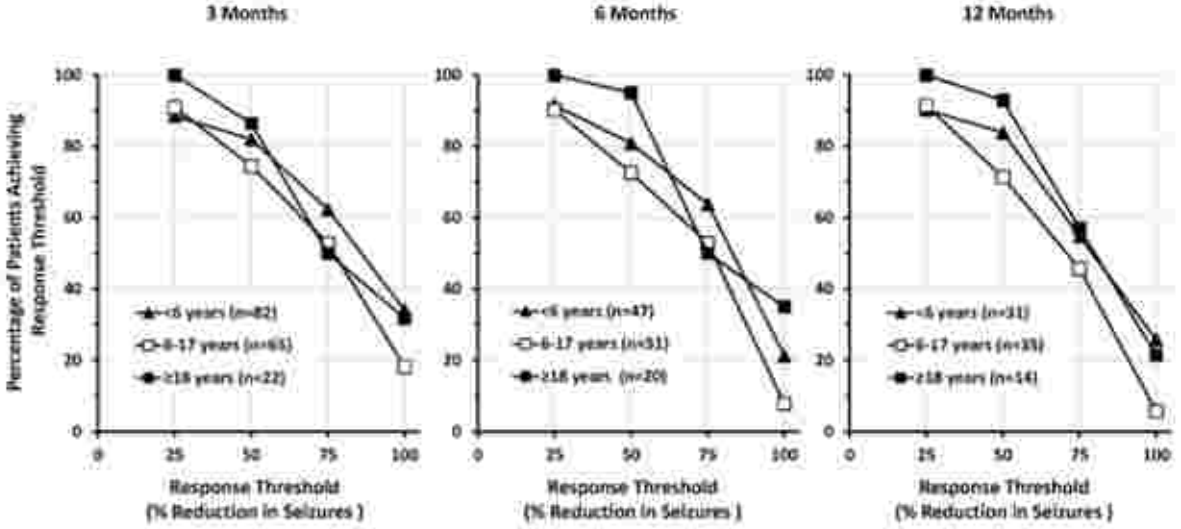
Ocena skuteczności		Ocena bezpieczeństwa	
Punkt końcowy	**Wyniki**	**Zdarzenia niepożądane**	**Wyniki, n (%)**
Badanie EU EAP			
W przebiegu badania odnotowano redukcję częstości napadów drgawkowych. Poziom redukcji z uwzględnieniem wieku chorych oraz czasu trwania leczenia przedstawiono na Ryc. 63. Ogółem ponad połowa pacjentów doświadczyła pogłębionej redukcji MCSF (tj. >75%). Po dodaniu FF do stosowanej terapii, ok. 50% chorych było w stanie zredukować dawkę stosowanych ASMs, a 30% było w stanie odstawić co najmniej jeden stosowany ASM. Klinicznie istotną poprawę jakości życia (bardzo duża poprawa lub duża poprawa) w ocenie badaczy wg skali CGI-I uzyskało 61,5% pacjentów. Generalnie wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa były spójne pomiędzy poszczególnymi grupami wiekowymi.		sAEs	1 (<1)
		AEs	70 (47)
		Utrata apetytu	31 (21)
		Senność	24 (16)
		Psychiatryczne/ behawioralne AEs	13 (9)
		Ataksja/ zaburzenia chodu	6 (4)
		Zaburzenia snu	6 (4)
		SUDEP, przedwczesny zgon	0
Badanie Specchio 2020 (EAP - Włochy)			
Redukcja CSF w stos. do wyjściowej częstości		Spadek apetytu	7 (13)
średnia, % (SD)	57,1 (54,4)	śródmiąższowe zapalenie płuc (sAEs)	1 (2)
mediana, % (zakres)	77,4 (53,6-93,6)	lekooporny stan padaczkowy	1 (2)
<25% redukcja CSF, n (%)	8 (17,8)	tymczasowa sinica okołopaznokciowa (umiarkowane AEs)	1 (2)
≥25% redukcja CSF, n (%)	37 (82,2)	drgawki miokloniczne (wcześniej nie obserwowane; umiarkowane AEs)	1 (2)
≥50% redukcja CSF, n (%)	34 (75,6)	wzrost częstości napadów	1 (2)
≥75% redukcja CSF, n (%)	25 (55,6)	-	
100% redukcja CSF, n (%)	5 (11,1)		
Brak napadów w ciągu 6 mies.	5 (11,1)		
1 napad w ciągu 6 mies.	4 (8,9)		
Badanie Jensen 2022			
Ocena dotycząca chorych z DS		-	
co najmniej 1 korzyść związana z napadami drgawkowymi w ocenie opiekunów*, n (%)	60# (92)		
co najmniej 1 korzyść w zakresie QoL** u dziecka – opinia rodzica/opiekuna, n (%)	56 (86)		
co najmniej 1 korzyść w zakresie QoL odnotowana przez chorego, n (%)	56 (86)		

Ocena skuteczności		Ocena bezpieczeństwa	
Punkt końcowy	**Wyniki**	**Zdarzenia niepożądane**	**Wyniki, n (%)**
poprawa relacji chorego z rodzeństwem	34# (52)		
Ocena dotycząca rodziców/ opiekunów chorych z DS			
zmniejszone poczucie przytłoczenia	47# (72)		
redukcja stresu	45# (69)		
mniejszy lęk i depresja	45# (69)		
poprawa jakości snu	48# (74)		
poprawa relacji z partnerem/partnerką	30# (46)		
opuszczanie mniejszej liczby dni w pracy	40# (62)		
Strzelczyk 2021			
Zmiana częstości napadów po 12. mies. terapii, n (%)/ N		AEs, n (%)/ N	44 (56)
≥25% redukcja	30 (69,8)/ 43	senność	28 (36)
≥50% redukcja	27 (62,8)/ 43	spadek apetytu	17 (22)
≥75% redukcja	16 (37,2)/ 43	ataksja	6 (8)
100% redukcja	4 (9,3)/ 43	zwiększenie problemów behawioralnych	5 (6)
brak zmiany	3 (7,0)/ 43	zachowania agresywne	3 (4)
wzrost częstości	1 (2,3)/ 43	zaburzenia żołądkowo-jelitowe	2 (3)
Zmiana częstości GTCS po 12. mies. terapii, n (%)		obrzęk	1 (1)
≥25% redukcja	27 (62,7)	choroby zastawek serca, nadciśnienie tętnicze	0
≥50% redukcja	23 (53,5)	zgon	0
≥75% redukcja	16 (37,2)	-	
100% redukcja	5 (11,6)		
brak zmiany	2 (4,7)		
wzrost częstości	0 (0)		
Liczba dni w których występowały napady w ciągu 3. mies. przed terapią, dni/mies.			
mediana (zakres)	10,0 (0,5-30)		
średnia (SD)	12,9 (9,2)		
Liczba dni w których występowały napady w ciągu ostatnich 3. mies. terapii, dni/mies.			
mediana (zakres)	3,0 (0-30)		
średnia (SD)	7,1 (9,1)†		

AEs - zdarzenia niepożądane (ang. *adverse-events*); ASMs - leki przeciwdrgawkowe (ang. *anti-seizures medications*); CGI-I - skala oceny jakości życia (ang. *Clinical Global Impression-Improvement*); CSF - częstość występowania napadów drgawkowych (ang. *convulsive seizures frequency*); FF -fenfluramina; GTCS - uogólnione napady toniczno-kloniczne (ang. *generalized tonic-clonic seizures*); MCSF - miesięczna częstość występowania napadów drgawkowych (ang. *monthly convulsive seizure frequency*); QoL - jakość życia (ang. *quality of life*); sAEs - poważne zdarzenia niepożądane (ang. *serious adverse-events*); SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); SUDEP - nagła nieoczekiwana śmierć w padaczce (ang. *sudden unexpected death in epilepsy*).

† p <0,001 dla średniej z pierwszych oraz ostatnich 3 mies. terapii; * 4 najczęściej występujące korzyści związane z napadami drgawkowymi oraz odnotowane przez opiekunów to: zmniejszenie częstości występowania napadów padaczkowych (91%), ograniczenie liczby czynników wyzwalających napady (66%), krótszy czas rekonwalescencji po napadzie (51%) oraz poprawa funkcjonowania po napadzie drgawkowym (49%); ** do najczęściej wymienianych w zakresie QoL u chorych z DS należały korzyści związane z: funkcjami poznawczymi (79%), czujnością (71%), wydajnością w nauce (64%), koncentracją (60%), mową (49%), funkcjami motorycznymi (48%), jakością snu (48%) oraz nastrojem (45%); # obliczono na podstawie przedstawionych wartości procentowych.

Ryc. 63. Redukcja częstości występowania napadów drgawkowych odpowiednio w 3., 6. i 12. miesiącu terapii z uwzględnieniem przynależności do poszczególnych grup wiekowych w badaniu EU-EAP.



Tab. 61. Wnioski autorów publikacji włączonych do przeglądu badań efektywności praktycznej dla fenfluraminy w leczeniu zespołu Dravet.

Badanie	Wnioski autorów
EU EAP	Wyniki przeprowadzonego badania potwierdzają rezultaty badania klinicznego fazy III - **fenfluramina stosowana w warunkach RWE charakteryzuje się wysoką skutecznością w zakresie redukcji częstości występowania napadów w leczeniu chorych z zespołem Dravet.** Zaobserwowano, że jej skuteczność była porównywalna zarówno w populacji chorych pediatrycznych jak i dorosłych. Warty podkreślenia jest fakt, iż **ok. 50% chorych po dodaniu fenfluraminy do aktualnie stosowanej terapii przeciwpadaczkowej, było w stanie zredukować dawkę lub całkowicie wyeliminować co najmniej 1 ASMs, przy zachowaniu wysokich poziomów redukcji częstości napadów.** Powyższe dowody sugerują, że fenfluramina może stanowić terapię pierwszego rzutu u pacjentów z tym wyniszczającym rodzajem padaczki.
Specchio 2020 (EAP - Włochy)	W analizowanym badaniu wykazano **wysoką skuteczność fenfluraminy w zakresie redukcji częstości napadów drgawkowych.** Autorzy sugerują, że jeśli wyniki te zostaną potwierdzone w przyszłych badaniach RCT, w niedalekiej przyszłości być może stosowanie fenfluraminy będzie rekomendowane już od pierwszej linii leczenia. Podkreślają także, że **niskie dawki FF były równie skuteczne co te stosowane w poprzednich badaniach RCT.** W przebiegu badania udało się również zredukować liczbę jednocześnie przyjmowanych leków. Nie zidentyfikowano dowodów wskazujących na wchodzenie fenfluraminy w interakcje z walproinianem. Podsumowując, fenfluramina jest bezpieczną opcją terapeutyczną, której stosowanie związane jest z **klinicznie istotną redukcją częstości występowania napadów drgawkowych** w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.
Jensen 2022	Wyniki badania wskazują na **mnogość korzyści zarówno związanych jak i niezwiązanych z napadami, które zostały zaobserwowane w czasie terapii fenfluraminą.** Odnotowane benefity dotyczyły bezpośrednio chorych, rodziców i opiekunów, a także ich całych rodzin. Wielu opiekunów przyznało, że po raz pierwszy

Badanie	Wnioski autorów
	od narodzin dziecka/diagnozy zespołu Dravet poczuło nadzieję. Na podstawie zaprezentowanych doniesień, autorzy publikacji sugerują, że przyszłe badania kliniczne powinny obejmować ocenę jakości życia chorych - jako co najmniej drugorzędowych punktów końcowych.
Strzelczyk 2021	W przebiegu badania, przeprowadzonego w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, fenfluramina wykazała skuteczność w zakresie szeregu ocenianych parametrów, istotnych z punktu widzenia chorych na zespół Dravet. Fenfluramina wykazała m.in. **klinicznie istotną redukcję częstości napadów drgawkowych oraz dobrą tolerancję**.

ASMs - leki przeciwdrgawkowe (ang. *anti-seizures medications*).

7.1 Ocena jakości badań

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT (AOTMiT 2016): „badania prospektywne z grupą kontrolną i randomizacją należy oceniać za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration dla badań z randomizacją, w innych przypadkach (badania bez randomizacji lub badania retrospektywne) za pomocą kwestionariusza NOS (ang. *Newcastle Ottawa Scale*), natomiast badania jednoramienne w skali NICE.

Z uwagi na fakt, iż wszystkie włączone w tej części analizy badania były jednoramienne, ocenę ich jakości przeprowadzono w oparciu o skalę NICE.

Maksymalną liczbę punktów uzyskało badanie Specchio 2020 (8 pkt.), a co za tym idzie charakteryzowało się ono najwyższą jakością. Badania EU EAP i Jensen 2022 zostały ocenione na 7 pkt. wg skali NICE z powodu braku jednoznacznej informacji czy rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny. Badanie Strzelczyk 2021 oceniono z kolei na 6 pkt., ponieważ oprócz wspomnianego w poprzednim zdaniu ograniczenia, badanie było retrospektywne.

Tab. 62. Arkusz oceny badań jednoramiennych wg NICE.

Pytanie	Ocena TAK=1/ NIE=0			
Badanie	EU EAP	Specchio 2020	Jensen 2022	Strzelczyk 2021
> 1 ośrodek	1	1	1	1
Hipoteza/ cel badania	1	1	1	1
Kryteria włączenia/ wykluczenia	1	1	1	1
Definicja punktów końcowych	1	1	1	1
Dane zbierane prospektywnie	1	1	1	0
Pacjenci rekrutowani kolejno	0	1	0	0
Główne wnioski z badania	1	1	1	1
Grupowanie wyników	1	1	1	1
Suma	**7**	**8**	**7**	**6**
Podtyp badania wg wytycznych AOTM	IID	IID	IID	IID

8 Dodatkowe dowody naukowe

8.1 Zespół Lennoxa-Gastauta

W ramach przeglądu systematycznego zidentyfikowano 2 jednoramienne badania kliniczne, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo fenfluraminy w populacji chorych z zespołem Lennoxa-Gastauta - badanie Knupp 2022 oraz badanie Lagae 2018. Badanie Knupp 2022 zostało już włączone w ramach części głównej niniejszego raportu w ramach badań pierwotnych, ponieważ pierwszy etap badania Knupp 2022 obejmował porównanie skuteczności i bezpieczeństwa fenfluraminy m.in. w dawce 0,7 mg/kg/d w porównaniu do placebo. W ramach dodatkowych dowodów naukowych skupiono się więc na analizie drugiej części wspomnianego badania, w której wszyscy chorzy byli leczeni fenfluraminą w indywidualnie dobranych dawkach.

8.1.1 Knupp 2022 - ocena OLE

W ramach dodatkowych dowodów naukowych, włączono jednoramienną część OLE badania Knupp 2022.

Schemat badania Knupp 2022 obejmował 2 etapy. Etap 1. (ang. *core study*) uwzględniał porównanie FF vs PLA, z tego powodu został włączony do głównej części niniejszego raportu. Etap drugi (ang. *open-label extension*, OLE) miał charakter jednoramienny, a co za tym idzie nie spełniał kryteriów włączenia według PICO. Jego wyniki wydają się jednak mieć znaczący wpływa w kontekście szczegółowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa chorych z LGS, z tego względu w niniejszym rozdziale skupiono się na opisie dotyczącym 2. części badania Knupp 2022. Etap 2 miał charakter otwarty i obejmował stosowanie zmiennej dawki fenfluraminy w populacji chorych, którzy ukończyli etap 1. Celem etapu 2. była długoterminowa ocena bezpieczeństwa FF w populacji chorych, którzy pomyślnie ukończyli 14-tygodniowy 1. etap badania, spełniały odpowiednie kryteria włączenia do 2. części badania i wyraziły świadomą, pisemną zgodę na uczestnictwo w tym etapie badania. Chorzy, którzy nie ukończyli całego 14-tygodniowego okresu mogli wziąć udział w tym etapie leczenia, jedynie po indywidualnym zaakceptowaniu przez sponsora badania. 2. etapu 2. badania obejmował:

- 12-miesięczny okres przedłużenia leczenia (charakter otwarty, OLE). Chorych początkowo leczono dawką 0,2 mg FF/kg/d przez 1 miesiąc, a następnie dawka, w zależności od osiąganej skuteczności i tolerancji, była dostosowywana indywidualnie do każdego pacjenta. Dzienne przyrosty dawki nie mogły przekraczać 0,2 mg/kg/d (maksymalnie do 26 mg/d). Szczegółowe postępowanie dotyczące dostosowywania dawki opisano poniżej - patrz *Algorytmy zwiększania i zmniejszania dawki*.

  EKG i ECHO przeprowadzono w 1., 3., 6. i 9. miesiącu oraz na wizycie końcowej.

- 2-tygodniowy okres obserwacji po terapii.

Szczegółowy opis metodyki, oceniane punkty końcowe oraz kryteria włączenia i wykluczenia w badaniu Knupp 2022 zaprezentowano w rozdz. 4.2.1.1.

Dnia 19 października 2020 r. do części OLE włączono 247 pacjentów, którzy przyjęli następnie co najmniej jedną dawkę FF i prowadzili dzienniczek przez co najmniej 1 miesiąc. Charakterystykę pacjentów włączonych do części OLE badania Knupp 2022 przedstawiono w Tab. 63.

Tab. 63. Charakterystyka pacjentów włączonych do części OLE badania Knupp 2022.

	Knupp 2022 - OLE (N=247)
Wiek, lata, średnia (SD)	14 (8)
Grupa wiekowa, n (%)	
2-<18 lat	168 (68)
6-12 lat	79 (32)
Płeć męska, n (%)	136 (55)
Rasa, n (%)	
azjatycka	8 (3)
afroamerykańska	12 (5)
kaukaska	199 (81)
nie podano	20 (8)
inna, nieznana lub złożona	8 (3)
Region, n (%)	
Północna Ameryka	122 (49)
Europa	117 (47)
Australia	8 (3)
Wyjściowa mediana częstości występowania napadów/28 dni, n (zakres)^	75 (4; 2 943)
Wcześniej stosowane leki przeciwpadaczkowe, mediana n (zakres)	3 (1-7)
Jednocześnie stosowane leki przeciwpadaczkowe, mediana, n (zakres)	3 (1-7)
Jednocześnie stosowane leki przeciwpadaczkowe, n (%)	
walproinian (wszystkie formy)	141 (57)
klobazam	112 (45)
lamotrygina	87 (35)
lewetyracetam	57 (23)
rufinamid	52 (21)
kannabidiol	12 (5)

BMI - wskaźnik masy ciała (ang. *body mass index*); FF - fenfluramina; PLA - placebo; SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*).

* W niektórych regionach i krajach przepisy dotyczące prywatności nie zezwalają na ujawnienie niektórych informacji osobistych; ^ oszacowana w przebiegu *core study*.

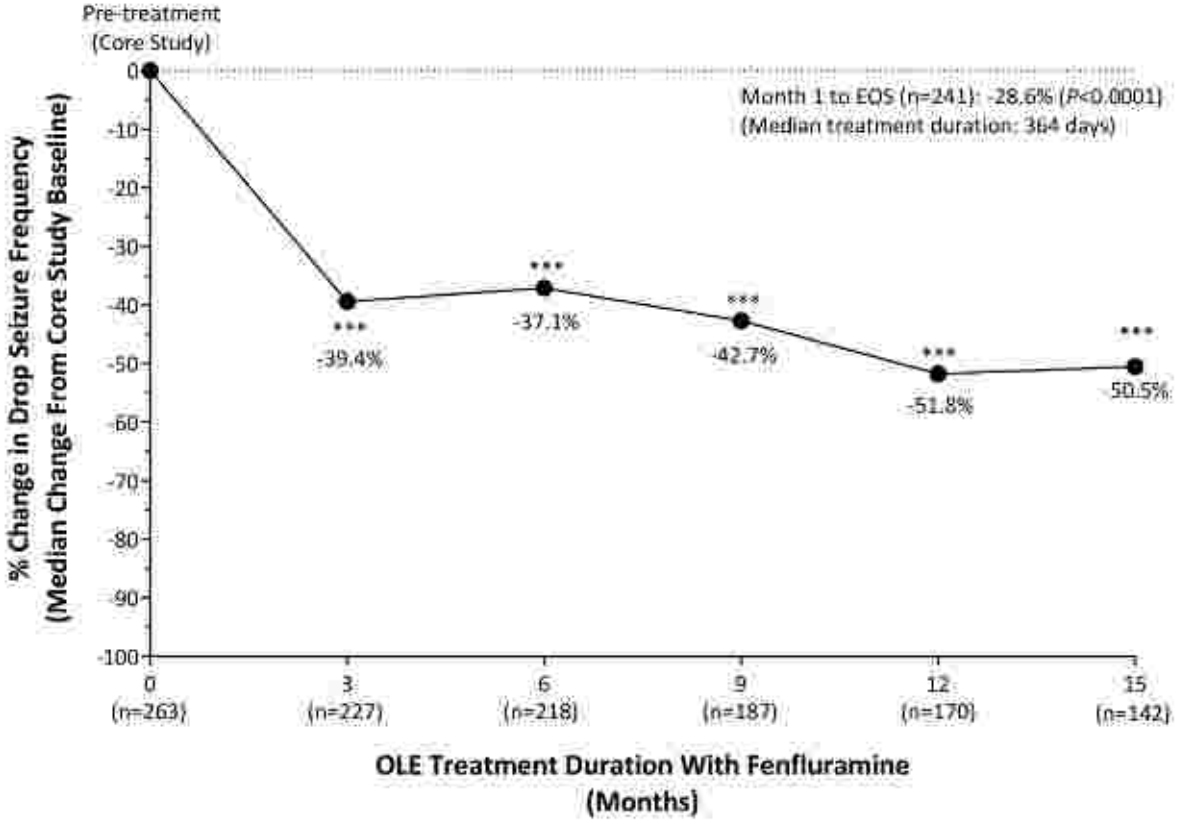
W kolejnych rozdziałach zaprezentowano wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa w badaniu OLE. Raportowane zmiany mediany częstości napadów odnosiły się do początkowych median częstości napadów w randomizowanej części badania (*core study*). Mediana czasu trwania leczenia w badaniu Knupp 2022 – ocena OLE wynosiła 364 dni.

8.1.1.1 Ocena skuteczności

8.1.1.1.1 Napady prowadzące do upadku (DSs)

Pod koniec randomizowanej części badania, u chorych przyjmujący fenfluraminę w dawce 0,7 mg/kg/d odnotowano 26,5% redukcję częstości występowania drgawek prowadzących do upadku, w grupie FF podawanej w dawce 0,2 mg/kg/d - wspomniana redukcja wynosiła 14,2%, a w grupie placebo 7,6%. W części OLE, od 3. miesiąca fenfluramina zapewniła istotą poprawę (p<0,0001 we wszystkich ocenianych punktach czasowych) w zakresie redukcji[22] mediany częstości występowania DSs, początkowo wynoszącą 39,4% (n=227) (patrz Ryc. 64). Dla całego okresu OLE, procentowa zmiana mediany częstości napadów DSs wynosiła -28,6% (n=241, p<0,0001).

Ryc. 64. Zmiana częstości napadów prowadzących do upadku w przebiegu OLE.



EOS - koniec badania tj. czas trwania OLE (ang. *end of study*); OLE - obserwacja przedłużona o charakterze otwartym (ang. *Open-Label Extension*).

*** p<0,0001 według testu rang znakowanych Wilcoxona.

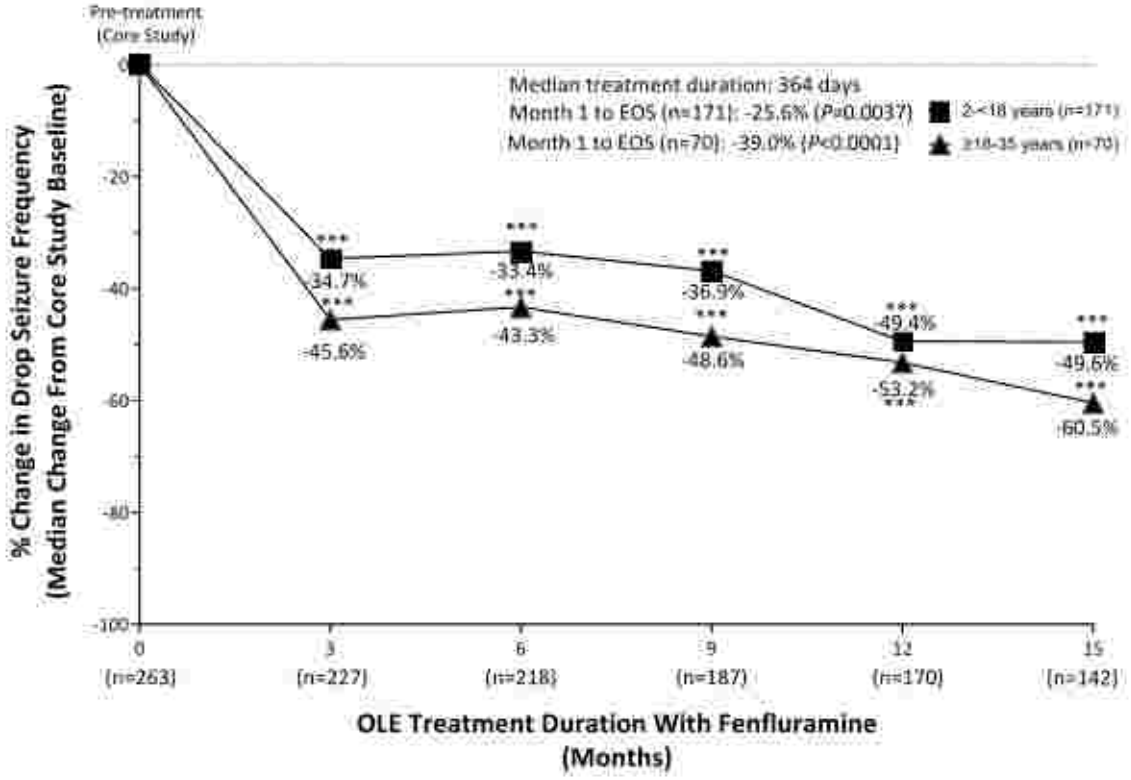
Procentowa zmiana mediany częstości dla 6., 9., 12. i 15. miesiąca została wyliczona na podstawie częstości występowania DSs w ostatnich 3. miesiącach w odniesieniu do wyjściowej częstości DSs odnotowanej w randomizowanej części badania (*core study*). Zmiany procentowe dla czasu trwania leczenia >15 miesięcy nie zostały uwzględnione z uwagi na niewielką liczbę ocenianych w tym okresie chorych.

[22] W odniesieniu do częstości wyjściowej na etapie *core study*.

Zmiany mediany częstości występowania napadów prowadzących do upadku do upadku były porównywalne w populacjach pacjentów pediatrycznych oraz dorosłych. Uwzględniając przynależność do grup wiekowych, zmiany mediany częstości występowania DSs wynosiły:

- -25,6% w grupie wiekowej 2 - <18 lat (n=171, p<0,0037);
- -39,0% w grupie wiekowej ≥18 - 35 lat (n=70, p<0,0001).

Ryc. 65. Zmiana częstości napadów prowadzących do upadku w zależności od grupy wiekowej w badaniu OLE.



EOS - koniec badania tj. czas trwania OLE (ang. *end of study*); OLE - obserwacja przedłużona o charakterze otwartym (ang. *Open-Label Extension*).

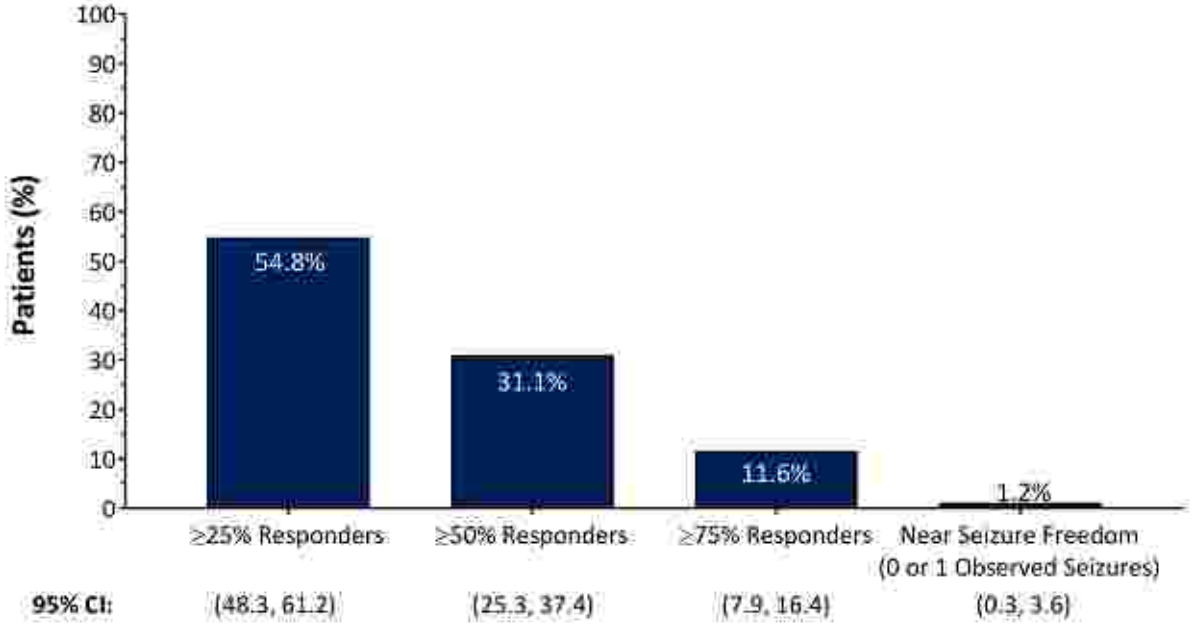
***p<0,0001 według testu rang znakowanych Wilcoxona.

Procentowa zmiana mediany częstości dla 6., 9., 12. i 15. miesiąca została wyliczona na podstawie częstości występowania DSs w ostatnich 3. miesiącach w odniesieniu do wyjściowej częstości DSs odnotowanej w randomizowanej części badania (*core study*). Zmiany procentowe dla czasu trwania leczenia >15 miesięcy nie zostały uwzględnione z uwagi na niewielką liczbę ocenianych w tym okresie chorych.

Procentowa redukcja mediany, u chorych, przyjmujących FF w dawce 26 mg/d była porównywalna w populacji pacjentów o masie <37,5 kg (28%) oraz ≥37,5 kg (29,0%).

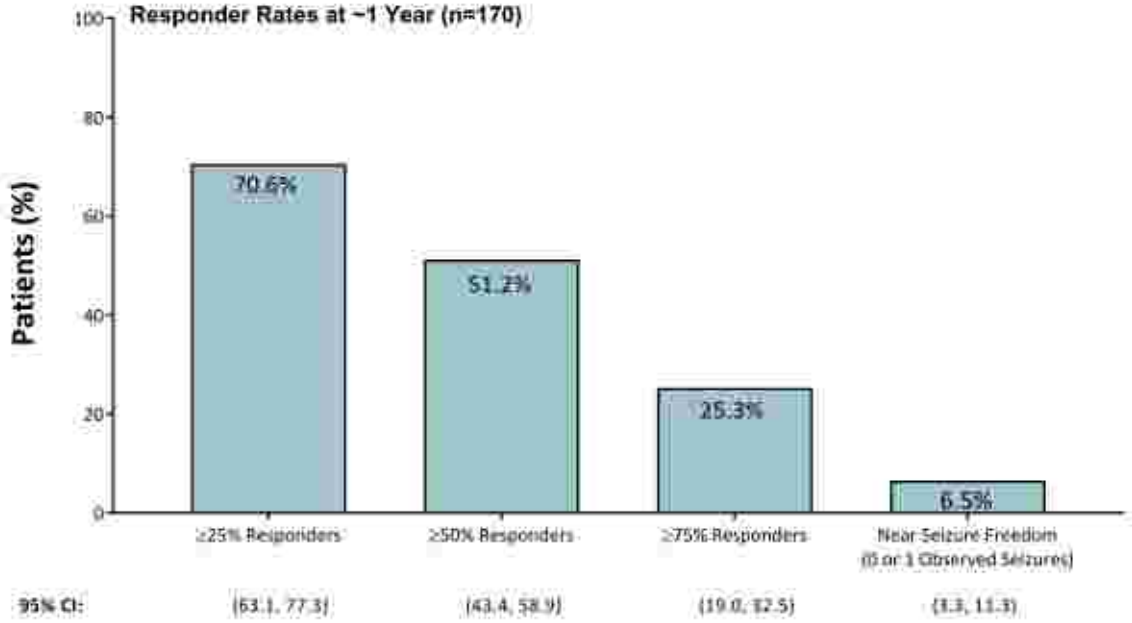
W przebiegu badania OLE u 31,1% (wskaźnik odpowiedzi (ang. *responder rate*) ResR [95%CI: 25,3%; 37,4%], p<0,05; u 75 z 241 chorych) wystąpiło istotne statystycznie ≥50% zmniejszenie częstości napadów DSs. Z kolei u 11,6% pacjentów (ResR [95%CI: 7,9%; 16,4%], p<0,05; u 28 z 241 chorych) odnotowano istotną statystycznie ≥75% redukcję częstości napadów DSs (patrz Ryc. 66).

Ryc. 66. Odsetki chorych z LGS, którzy uzyskali redukcję napadów padaczkowych podczas terapii fenfluraminą w przebiegu badania OLE (N=241).



Na Ryc. 67 przedstawiono dodatkowo odsetki chorych, którzy uzyskali redukcję napadów padaczkowych podczas terapii fenfluraminą po roku uczestnictwa w badaniu OLE. Zgodnie otrzymanymi wynikami, u 51,2% (ResR [95%CI: 43,4%; 58,9%], p<0,05) wystąpiło istotne statystycznie ≥50% zmniejszenie częstości napadów DSs. Z kolei u 25,3% pacjentów (ResR [95%CI: 19,0%; 32,5%], p<0,05) zaobserwowano istotną statystycznie ≥75% redukcję częstości napadów DSs po ok. 1 roku terapii.

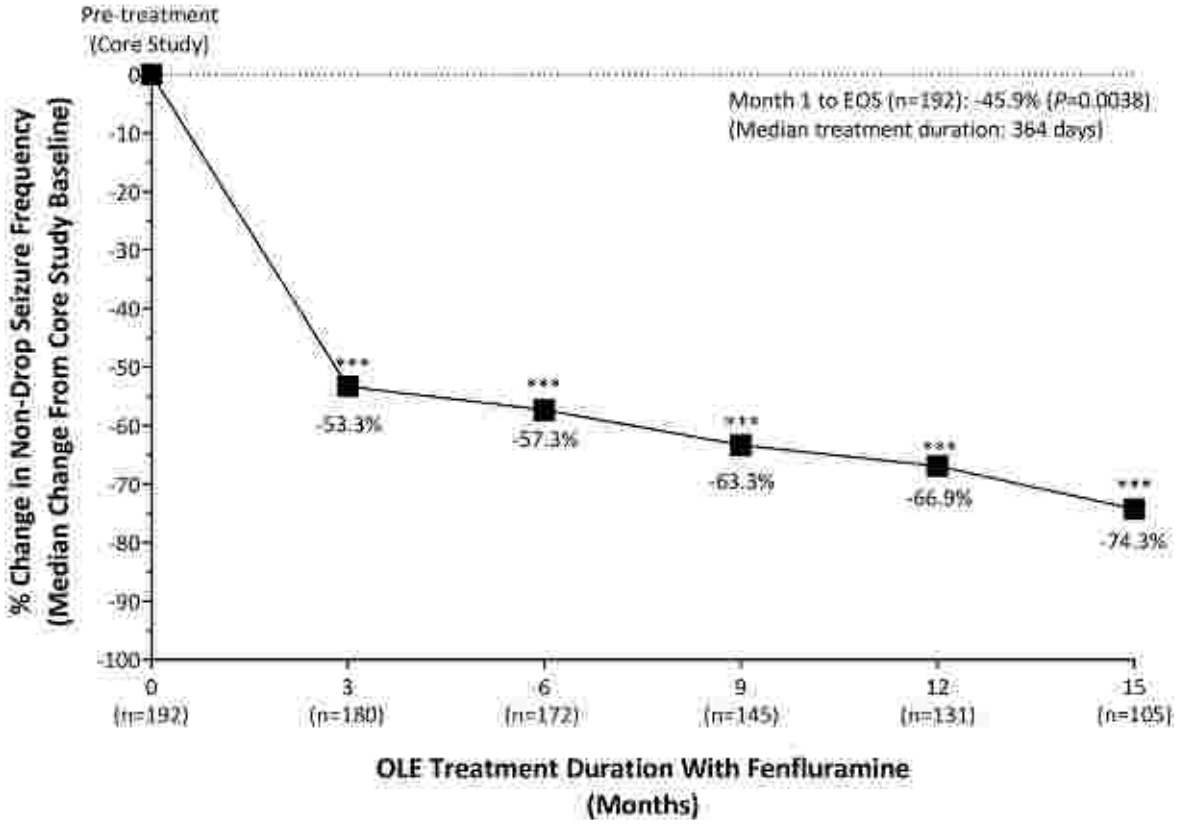
Ryc. 67. Odsetki chorych z LGS, którzy uzyskali redukcję napadów padaczkowych podczas terapii fenfluraminą po roku uczestnictwa w badaniu OLE (N=170).



8.1.1.1.2 Napady nieprowadzące do upadku

Zmiana mediany częstości występowania wszystkich napadów nieprowadzących do upadku w przebiegu badania OLE wynosiła -45,9% (n=192, p=0,0038) - patrz .Ryc. 68.

Ryc. 68. Zmiana częstości napadów nieprowadzących do upadku w przebiegu OLE.



EOS - koniec badania tj. czas trwania OLE (ang. *end of study*); OLE - obserwacja przedłużona o charakterze otwartym (ang. *Open-Label Extension*).

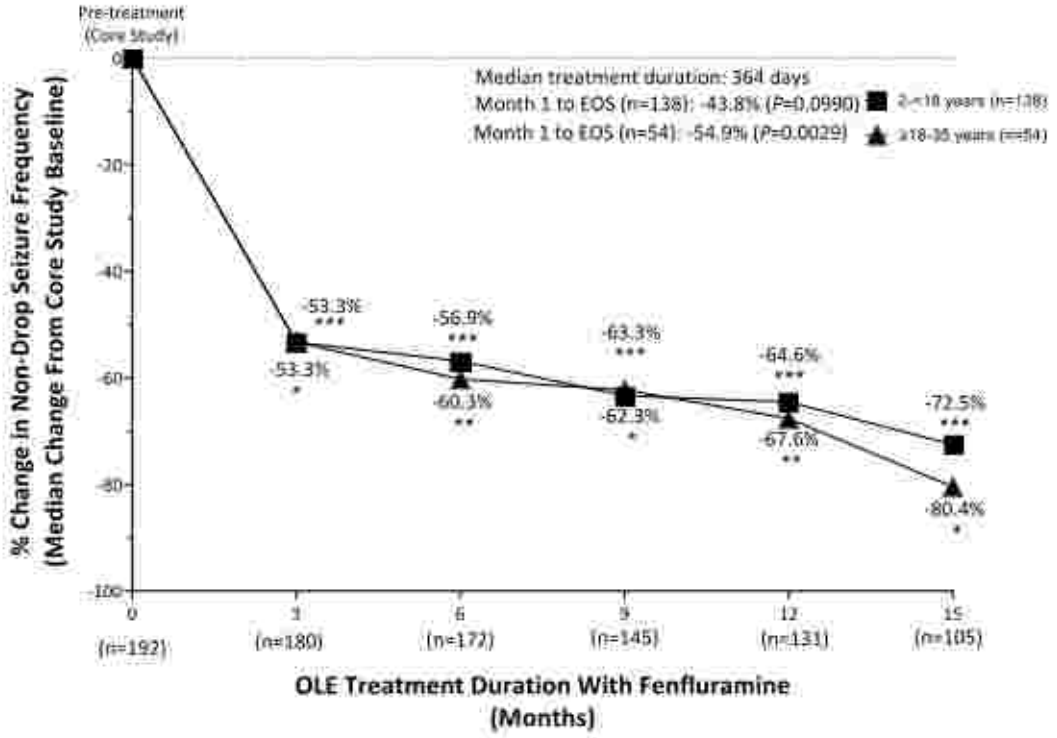
*** p<0,0001 według testu rang znakowanych Wilcoxona.

Procentowa zmiana mediany częstości dla 6., 9., 12. i 15. miesiąca została wyliczona na podstawie częstości występowania napadów nieprowadzących do upadku w ostatnich 3. miesiącach w odniesieniu do wyjściowej częstości napadów nieprowadzących do upadku odnotowanej w randomizowanej części badania (*core study*). Zmiany procentowe dla czasu trwania leczenia >15 miesięcy nie zostały uwzględnione z uwagi na niewielką liczbę ocenianych w tym okresie chorych.

Zmiany mediany częstości występowania napadów nieprowadzących do upadku były porównywalne w populacjach pacjentów pediatrycznych oraz dorosłych. Biorąc pod uwagę przynależność chorych do wyodrębnionych grup wiekowych, zmiany mediany częstości występowania napadów nieprowadzących do upadku wynosiły:

- -43,8% w grupie wiekowej 2 - <18 lat (n=138, p=ns);
- -54,9% w grupie wiekowej ≥18 - 35 lat (n=54, p=0,0029).

Ryc. 69. Zmiana częstości napadów nieprowadzących do upadku w zależności od grupy wiekowej w badaniu OLE.



EOS – koniec badania tj. czas trwania OLE (ang. *end of study*); OLE – obserwacja przedłużona o charakterze otwartym (ang. *Open-Label Extension*).

***p<0,001; **p≤0,01; *p<0,05 według testu rang znakowanych Wilcoxona.

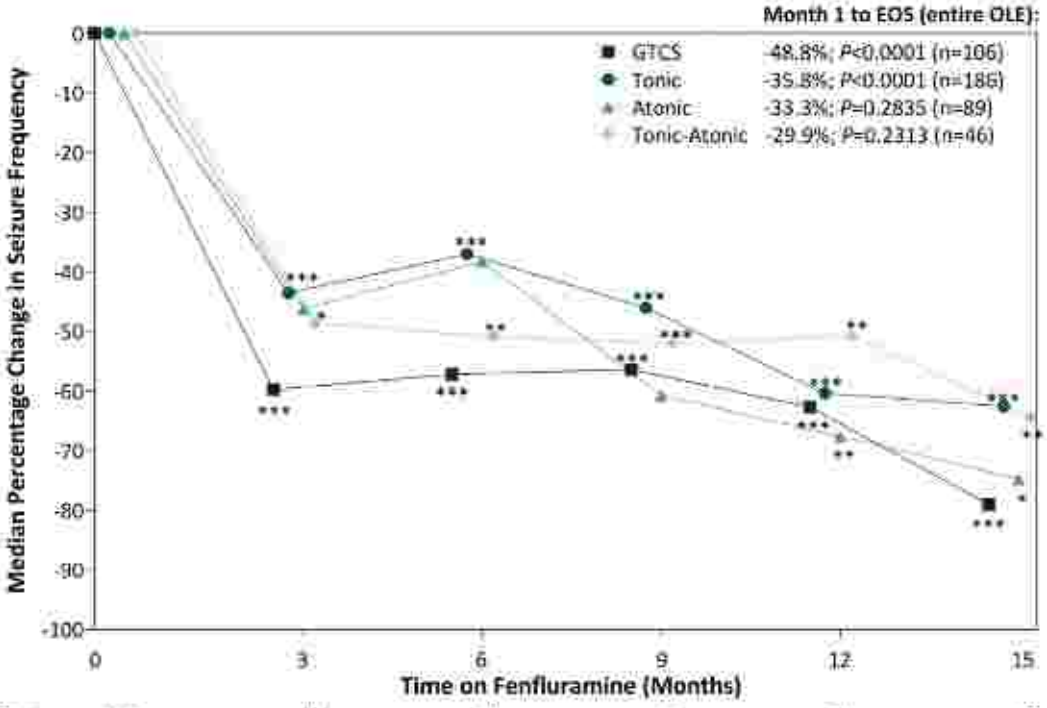
Procentowa zmiana mediany częstości dla 6., 9., 12. i 15. miesiąca została wyliczona na podstawie częstości występowania napadów nieprowadzących do upadku w ostatnich 3. miesiącach w odniesieniu do wyjściowej częstości napadów nieprowadzących do upadku odnotowanej w randomizowanej części badania (*core study*). Zmiany procentowe dla czasu trwania leczenia >15 miesięcy nie zostały uwzględnione z uwagi na niewielką liczbę ocenianych w tym okresie chorych.

8.1.1.1.3 Pozostałe typy napadów

Procentowa zmiana (stan początkowy vs końcowy) mediany częstości występowania pozostałych ocenianych w całym przebiegu OLE typów napadów wynosiła (Ryc. 70):

- dla napadów GTCS: -48,8% (IQR: -14,9%; -83,7%; n=106; p<0,0001) – wynik istotny statystycznie;
- dla napadów TS: -35,8% (IQR: -65,9%;13,4%, n=186; p<,0001);
- dla napadów AS: -33,3% (IQR:-78.1%; 44.8%; n = 89; p =ns);
- dla napadów TA: -29,9% (IQR: -66,8%; 25,5%; n=46; p=ns).

Ryc. 70. Zmiana częstości poszczególnych typów napadów w przebiegu OLE.



GTCS, n:	114	98	95	85	78	62
Tonic, n:	204	172	165	142	129	105
Atonic, n:	95	83	78	70	64	56
Tonic-Atonic, n:	54	40	37	31	30	26

*** p<0,001; **p≤0,01; *p<0,05 według testu rang znakowanych Wilcoxona.

Procentowa zmiana mediany częstości dla 6., 9., 12. i 15. miesiąca została wyliczona na podstawie częstości występowania DSs w ostatnich 3. miesiącach w odniesieniu do wyjściowej częstości DSs odnotowanej w randomizowanej części badania (*core study*). Zmiany procentowe dla czasu trwania leczenia >15 miesięcy nie zostały uwzględnione z uwagi na niewielką liczbę ocenianych w tym okresie chorych.

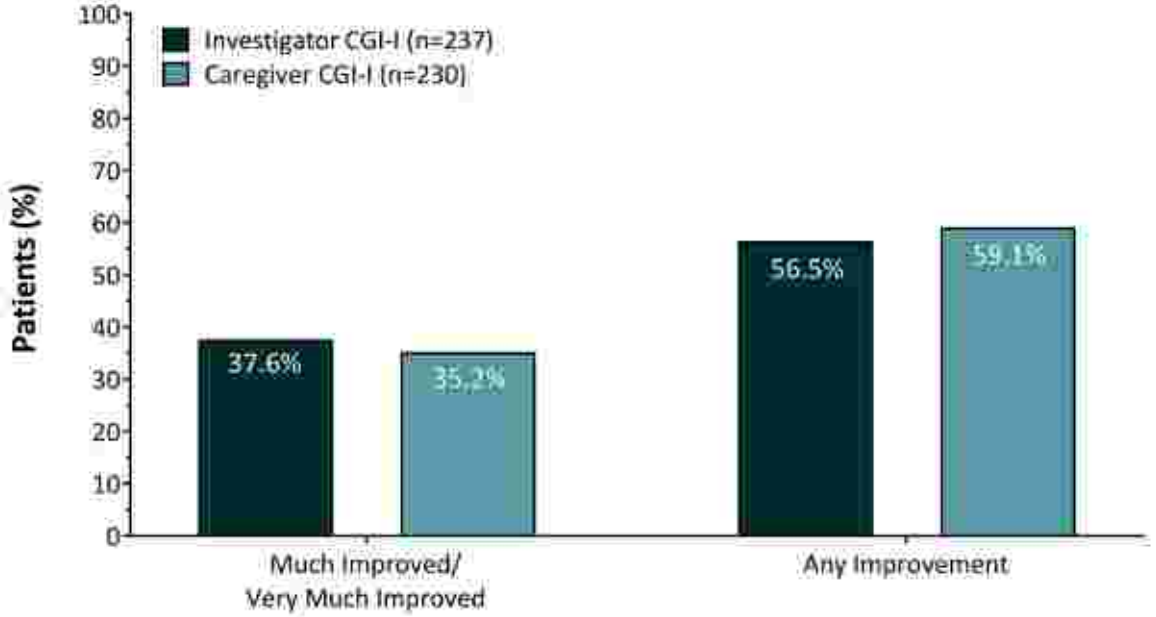
8.1.1.1.4 Dni wolne od napadów prowadzących do upadku

Zgodnie z wynikami badania OLE, fenfluramina przyczyniła się do zwiększenia liczby dni wolnych od napadów DSs o 41,6% (w odniesieniu do początku etapu *core study*). Bezwzględna zmiana mediany wynosiła 1,93 dnia na 28 dni (p<0,0001). Mediana najdłuższego czasu wolnego od napadów DSs wzrosła z 2,0 dni (zakres: 1-17 dni) do 6,0 dni (zakres: 1-365 dni).

8.1.1.1.5 Jakość życia

Zgodnie z wynikami ostatniej oceny CGI-I, ok. 1/3 badaczy (89/237, ResR=37,6% [95%CI: 31,4%; 44,1%], p <0,05) i opiekunów (81/230, ResR=35,2% [95%CI: 29,1%; 41,8%], p<0,05) odnotowała klinicznie istotną poprawę jakości życia (duża poprawa lub bardzo duża poprawa) - patrz Ryc. 71.

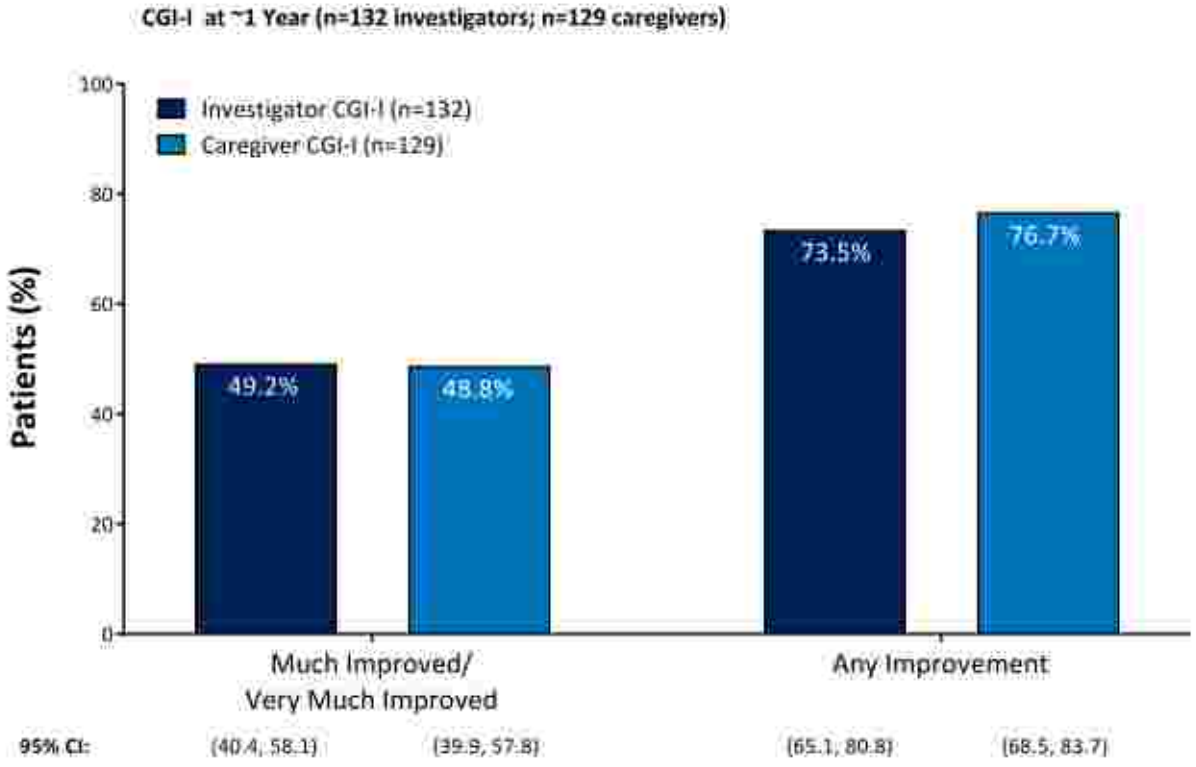
Ryc. 71. Poprawa jakości życia chorych z LGS leczonych fenfluraminą, na podstawie kwestionariusza CGI-I w ocenie badaczy (N=237) lub opiekunów (N=230).



95% CI: (31.4%, 44.1%) (29.1%, 41.8%) (50.0%, 62.9%) (52.5%, 65.5%)

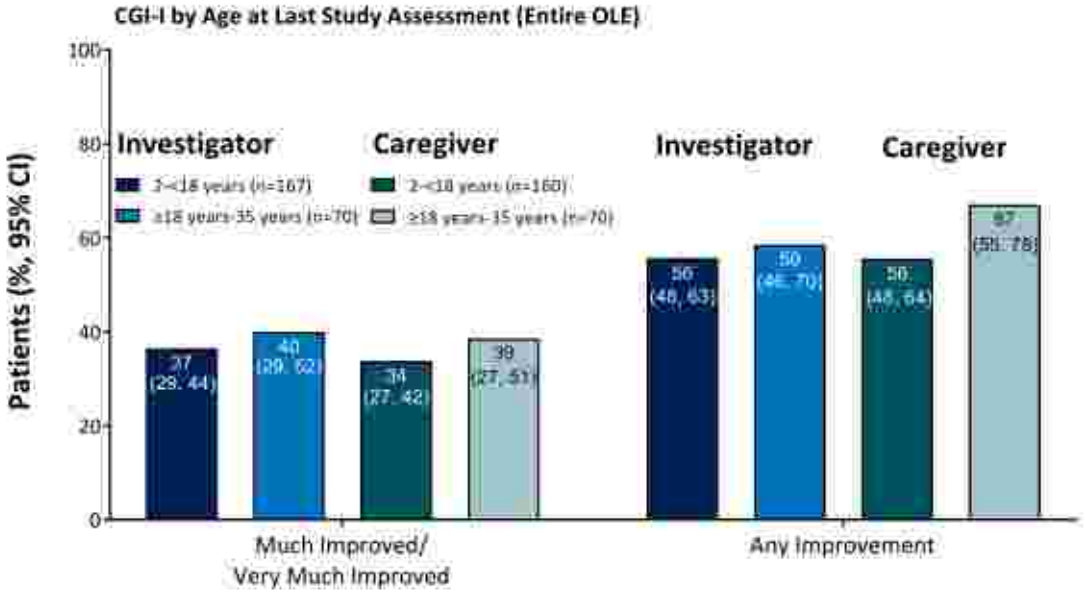
W przypadku oceny po ok. 1. roku terapii fenfluraminą 49,2% badaczy (ResR [95%CI: 40,4%; 58,1%], p<0,05) oraz 48,8% opiekunów(ResR [95%CI: 39,9%; 57,8%], p<0,05) zaobserwowało istotną kliniczne poprawę jakości życia chorych (duża poprawa lub bardzo duża poprawa) - patrz Ryc. 72.

Ryc. 72. Poprawa jakości życia chorych z LGS leczonych fenfluraminą, na podstawie kwestionariusza CGI-I w ocenie badaczy (N=132) lub opiekunów (N=129) po ok. 1. roku terapii FF.



Zarówno w ocenie badaczy jak i opiekunów nie odnotowano istotnych różnic w jakości życia chorych w zależności od przynależności do danej grupy wiekowej (Ryc. 73).

Ryc. 73. Poprawa jakości życia chorych z LGS leczonych fenfluraminą, na podstawie kwestionariusza CGI-I w ocenie badaczy lub opiekunów w zależności od przynależności do grupy wiekowej.



8.1.1.2 Ocena bezpieczeństwa

8.1.1.2.1 Zdarzenia niepożądane (TEAEs)

U większość pacjentów (203/247, 82,2%) wystąpiły zdarzenia niepożądane, z czego w większości przypadków miały one charakter łagodny lub umiarkowany (188/247, 76,1%). Najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym był spadek apetytu.

Porównywalne odsetki dzieci oraz dorosłych doświadczały TEAEs i sTEAEs.

Tab. 64. Analiza bezpieczeństwa w badaniu OLE. Zdarzenia niepożądane (TEAEs).

Zdarzenia niepożądane*	Wiek 2-<18 lat** (N=174)	Wiek 18-36 lat** (N=73)	Ogółem (N=247)
TEAEs, n (%)	138 (79)	65 (89)	203 (82)
sTEAEs, n (%)	29 (17)	11 (15)	40 (16)
Spadek apetytu, n (%)	28 (16)	12 (16)	40 (16)
Wycieńczenie, n (%)	23 (13)	10 (14)	33 (13)
Zapalenie nosogardła, n (%)	23 (13)	8 (11)	31 (13)
Drgawki, n (%)	16 (9)	11 (15)	27 (11)

*W powyższej tabeli raportowano jedynie TEAEs występujące z częstością ≥10%; ** przynależność do danej grupy wiekowej określono na początku randomizowanej części badania (*core study*).

TEAEs - zdarzenia niepożądane (ang. *treatment-emergent adverse events*); sTEAEs - poważne zdarzenia niepożądane (ang. *serious treatment-emergent adverse events*).

8.1.1.2.2 Inne zdarzenia niepożądane

U 12 (4,9%) chorych wystąpiły zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia.

Redukcja masy ciała ≥7% masy początkowej wystąpiła u 42 (17,0%) chorych (u 28 dzieci w wieku 2-18 lat oraz u 14 dorosłych). 14 (33,3%) z tych pacjentów przybrało na wadze do czasu zakończenia badania.

Jeden pacjent umarł. Przyczyną był ciężki stan padaczkowy i zachłystowe zapalenie płuc. Zidentyfikowana przyczyna zgonu została uznana za niezwiązaną z badanym lekiem.

8.1.1.3 Wnioski

W przebiegu badania OLE, dla mediany czasu trwania leczenia fenfluraminą wynoszącej 364 dni, u chorych z LGS wystąpiła utrzymująca się 28,6% redukcja napadów prowadzących do upadku. Podobnie jak w przypadku randomizowanej części badania Knupp 2022, chorzy u których na początku występowały GTCS doświadczyli znaczącej i utrzymującej się redukcji częstości GTCS w całym przebiegu części OLE. Fenfluramina była ogólnie dobrze tolerowana. Podsumowując, autorzy części OLE badania Knupp 2022 stwierdzają, że fenfluramina, dzięki swojemu innowacyjnemu mechanizmowi działania, może być istotną, nową opcją terapeutyczną dla pacjentów z zespołem Lennoxa-Gastauta.

8.1.2 Lagae 2018

Drugim z włączonych w ramach dodatkowych dowodów naukowych badań jest jednoramienne badanie Lagae 2018. Charakteryzowane badanie było jednoośrodkowym, otwartym badaniem klinicznym, którego celem było ustalenie dawki fenfluraminy w terapii dodanej u pacjentów z LGS. Obejmowało ono 2 etapy: główną część badania (20 tygodni, *core study*) oraz obserwację przedłużoną (do 15 miesięcy, *extension study*). Po zarejestrowaniu chorego do udziału w badaniu, w celu ustalenia wyjściowej częstości napadów, przez 4 tygodnie dokumentowano częstość występowania napadów u chorego (prowadzenie dzienniczka). Następnie czynność tę powtarzanie co 4 tygodnie pomiędzy wizytami kontrolnymi. Co 4 tygodnie po inicjacji fenfluraminy (2x dziennie w dawce początkowej 0,2 mg/kg/d), chorzy u których uzyskano ≥50% redukcję częstości CS w ciągu ostatnich 28 dni przed każdą wizytą (co 3 miesiące) w ramach badania w porównaniu z częstością wyjściową pozostawali na skutecznej dawce. W przypadku chorych, u których nie odnotowano poprawy rozważano zwiększenie dawki o 0,2 mg/kg/d do osiągnięcia 0,8 mg/kg/d (maksymalna dawka 30 mg/d). Pod koniec głównej części badania, chorym z ≥50% redukcją CS proponowano przejście do etapu obserwacji długoterminowej. Pacjenci kontynuowali udział w 2. części badania, o ile terapia obniżała częstość napadów drgawkowych lub na prośbę rodzica. O ile w głównej części badania jednocześnie stosowane schematy terapeutyczne pozostawały niezmienne, w przypadku drugiej części badania dopuszczano zmiany. Bezpieczeństwo w badaniu Lagae 2018 oceniano podczas każdej wizyty zarówno w części głównej jak i dotyczącej przedłużonej obserwacji. Sercowo-naczyniowy profil bezpieczeństwa oceniano na podstawie ECHO, przeprowadzonego na początku i na końcu części głównej oraz następnie co 3 miesiące (według uznania badacza) w rozszerzonej części badania (ale co najmniej raz w roku).

Do udziału w badaniu włączano dzieci i młodzież w wieku 3-18 lat płci żeńskiej lub męskiej, u których zdiagnozowano LGS zgodnie z kryteriami diagnostycznymi ILAE oraz wspomniana

choroba nie była wystarczająco kontrolowana po zastosowaniu wielu terapii przeciwpadaczkowych. Kolejnymi z kryteriów włączenia były: wystąpienie ≥4 udokumentowanych napadów klonicznych (CS) (uogólnionych napadów toniczno-klonicznych, tonicznych atonicznych i ogniskowych z wyraźnie rozpoznanym komponentem ruchowym w ciągu ostatnich 4 tygodni) oraz przyjmowanie ≥2 leków przeciwpadaczkowych w stałych dawkach przez co najmniej 4 tygodnie przed włączeniem do badania. Włączeni do badania chorzy w momencie rozpoczęcia badania najczęściej stosowali następujące podejścia terapeutyczne: walproinian (n=11), VNS (n=7), klobazam (n=5), lamotrygina (n=5) oraz rufinamid (n=4). Szczegółowa charakterystyka pacjentów włączonych do badania została zaprezentowana w Tab. 63.

Tab. 65. Charakterystyka pacjentów w badaniu Lagae 2018.

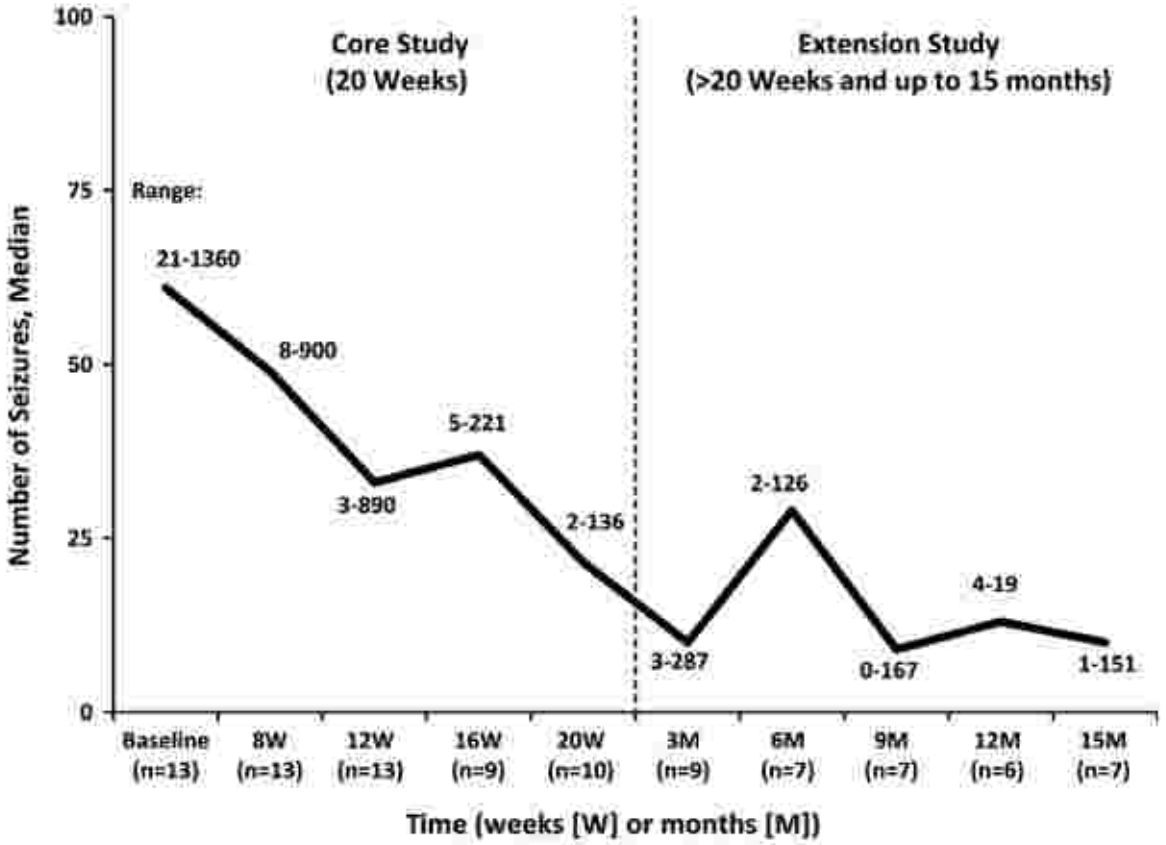
	Lagae 2018 (N=13)
Wiek, lata, średnia (SD)	11,7 (4,4)
Płeć, n (%)	
męska	9
żeńska	4
Średnia masa ciała, kg (SD)	45,4 (20,2)
Wyjściowa mediana częstości występowania napadów/miesiąc, n (zakres)	61 (21-1 360)
Czas trwania dotychczasowego leczenia, mediana, lata (zakres)	8 (2-15)
Aktualnie stosowane leki przeciwpadaczkowe, mediana, n (zakres)	4 (2-4)
Przyczyna choroby, n (%)	
nieznana	7
strukturalna	2
genetyczna	4

8.1.2.1 Ocena skuteczności

Mediana dawki fenfluraminy wynosiła 0,4 mg/kg/d.

W przebiegu badania Lagae 2018, fenfluramina powodowała **istotną statystycznie redukcję mediany częstości napadów drgawkowych u chorych z zespołem Lennoxa-Gastauta** - patrz Ryc. 74. Na etapie *core study*, mediana częstości napadów występujących w trakcie pierwszych 4. tygodni wynosiła 61 (zakres: 21; 1 360, N=13). 4 pacjentów włączonych do badania przerwało leczenie przed włączeniem do jego drugiej części (*extension study*). W chwili zakończenia pierwszej części badania (*core study*), oceniana na ostatniej wizycie mediana częstości występowania napadów w populacji ITT (N=13) wynosiła 31 napady/miesiąc (zakres: 2-890). Uzyskana mediana była zredukowana o 53% w odniesieniu do wyjściowej mediany częstości napadów. W przypadku 10 chorych, którzy ukończyli 20-tygodniowe leczenie fenfluraminą, wspomniana mediana wynosiła 22 napady/miesiąc (zakres: 2-136), a więc została zredukowana o 60% w odniesieniu do stanu wyjściowego.

Ryc. 74. Mediana częstości napadów w przebiegu badania Lagae 2018.



Na pierwszym etapie badania, 8 z 13 chorych (62%) doświadczyło ≥50% redukcji mediany częstości napadów. U 6 z nim osiągnięta redukcja utrzymała się po 15. miesiącach. W drugiej części badania (*extension study*) procentowa redukcja mediany częstości napadów (oszacowana między ostatnią wizytą a wizytą przesiewową) wynosiła 58% (N=9). 6 chorych (66,7%) osiągnęło ≥50% redukcję mediany częstości napadów w 15 miesiącu *extension study* (w odniesieniu do częstości wyjściowej), a 3 pacjentów (33,3%) ≥75%. Jeden chory był nieco poniżej progu ≥50%, ponieważ uzyskał 47% redukcję wspomnianej mediany.

8.1.2.2 Ocena bezpieczeństwa

Częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych były porównywalne na obydwu etapach badania. Profil bezpieczeństwa fenfluraminy podawanej w różnych dawkach był zbliżony. Najczęstszym zdarzeniem niepożądanym był spadek apetytu (n=3), który powrócił do normy u 2 pacjentów, którzy kontynuowali udział w drugim etapie badania. U dwóch chorych, spadek apatytu spowodował redukcję dawki FF. Żaden z pacjentów nie oświadczył klinicznie lub echokardiograficznie znaczących objawów wskazujących na problemy z zastawkami serca czy nadciśnienie płucne. Wszystkie zdarzenia niepożądane, które wystąpiły w przebiegu badania Lagae 2018 zestawiono w tabeli poniżej.

Tab. 66. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Lagae 2018. Zdarzenia niepożądane występujące w całym przebiegu badania (*core and extension studies*).

Zdarzenia niepożądane	FF (N=13)
Spadek apetytu*, n (%)	4 (31)
Zmniejszona czujność, n (%)	2 (15)

Zdarzenia niepożądane	FF (N=13)
Problemy ze snem, n (%)	1 (8)
Wycieńczenie, n (%)	1 (8)
Zmęczenie, n (%)	1 (8)
Senność**, n (%)	1 (8)
Zaburzenia pracy serca, n (%)	0

* Problem rozwiązany u 2 pacjentów w ciągu 3 miesięcy; ** problem rozwiązany w ciągu 3 miesięcy.

8.1.2.3 Wnioski

Podsumowując wyniki badania Lagae 2018, niska dawka fenfluraminy zapewniła trwałą, klinicznie istotną redukcję częstości napadów padaczkowych w populacji chorych z opornym na leczenie zespołem Lennoxa-Gastauta, którzy zostali włączeni do części głównej badania (*core study* trwającego 10 tygodni), a następnie drugiej części badania (*extension study* trwającego do 15 miesięcy). Fenfluramina była ogólnie dobrze tolerowana i nie powodowała występowania klinicznych i/lub echokardiograficznych objawów patologii zastawek serca lub nadciśnienia płucnego. Przedstawione wyniki mogą przyczynić się do wdrożenia jej jako nowej opcji terapeutycznej stosowanej w leczeniu chorych z LGS.

8.2 Zespół Dravet

W ramach przeglądu systematycznego zidentyfikowano 1 jednoramienne badanie kliniczne (badanie Sullivan 2020), w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo fenfluraminy w populacji chorych z zespołem Dravet, które obejmowało pacjentów włączonych do badań Lagae 2019 i Nabbout 2020, które zostały uwzględnione w głównej części niniejszej analizy.

8.2.1 Badanie Sullivan 2020

Do udziału w badaniu Sullivan 2020 włączano chorych z zespołem Dravet, którzy ukończyli jedno z badań włączonych do części głównej niniejszej analizy - Lagae 2019 lub Nabbout 2020 - oraz spełniali odpowiednio zdefiniowane kryteria włączenia. Do dnia 30 listopada 2020 w badaniu uczestniczyło 327 chorych, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę fenfluraminy. Wyniki dotyczące punktów końcowych związanych z napadami raportowano dla daty odcięcia 13 marca 2018 r. - w tym czasie do badania włączono 232 chorych, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę fenfluraminy. Główne wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa (punkty końcowe istotne z punktu widzenia omawianej jednostki chorobowej) fenfluraminy w leczeniu zespołu Dravet raportowano dla daty odcięcia 13 marca 2018 r.

Główne kryteria włączenia obejmowały wykazanie w badaniu podwójnie zaślepionym bardzo dobrej współpracy pacjenta z lekarzem (ang. *compliance*) m.in. w zakresie uzupełniania dzienniczka elektronicznego, obecności na wizytach kontrolnych oraz stosowania badanego leku zgodnie z zaleceniami. Kluczowe kryteria wykluczenia obejmowały: obecność zastawkowej choroby serca (ang. *valvular heart disease*, VHD), nadciśnienia płucnego, aktualną lub przebytą chorobę sercowo-naczyniową lub chorobę naczyń mózgowych, bądź nadwrażliwość na fenfluraminą lub jakąkolwiek substancję pomocniczą zawartą w formulacji.

Charakterystykę pacjentów włączonych do badania Sullivan 2020 przedstawiono w Tab. 63.

Tab. 67. Charakterystyka pacjentów włączonych do badania Sullivan 2020†.

	FF (N=232)
Wiek, lata, średnia (SD)	9,1 (4,7)
Wiek, lata, mediana (zakres)	9,0 (2-19)
Grupa wiekowa, n (%)	
2-<6 lat	65 (25,0)
6-18 lat	166 (71,6)
>18 lat	1 (0,4)
Płeć męska, n (%)	
męska	128 (55,2)
żeńska	104 (44,8)
Rasa, n (%)	
azjatycka	9 (3,9)
afroamerykańska	1 (0,4)
kaukaska	172 (74,1)
Indianie Amerykańscy lub Rdzenni Mieszkańcy Alaski	2 (0,9)
inna	13 (5,6)
nie podano*	35 (15,1)
Pochodzenie etniczne, n (%)	
hiszpańskie lub latynoskie	23 (9,9)
niehiszpańskie i nielatynoski	159 (68,5)
nie podano*	47 (20,3)
nieznane	3 (1,3)
Region, n (%)	
Północna Ameryka	111 (47,8)
Europa i Australia	121 (52,2)
BMI, kg/m^2	
średnia (SD)	17,9 (4,2)
mediana (zakres)	17,0 (11,8-39,7)
Jednocześnie stosowane leki przeciwpadaczkowe, n (%)	
walproinian (wszystkie formy)	173 (74,6)
klobazam	159 (68,5)
styrypentol	63 (27,2)
topiramat	63 (27,2)
lewetyracetam	58 (25,0)
klonazepam	33 (14,2)
bromiany (wszystkie formy)	24 (10,3)
zonisamid	21 (9,1)
Terapia stosowana w badaniach RCT, n (%)	
placebo	64 (27,6)
FF 0,7 mg/kg/d	35 (15,1)
FF 0,7 mg/kg/d	21 (9,1)

	FF (N=232)
FF 0,7 mg/kg/d	54 (23,3)
nie podano**	58 (25,0)

BMI - wskaźnik masy ciała (ang. *body mass index*); FF - fenfluramina; SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*).

† Przedstawiona w oparciu o publikację Sullivan 2020.; * w niektórych regionach i krajach przepisy dotyczące prywatności nie zezwalają na ujawnienie niektórych informacji osobistych; ** pacjenci, którzy zostali włączeni w badaniu fazy 3 przed połączeniem badań.

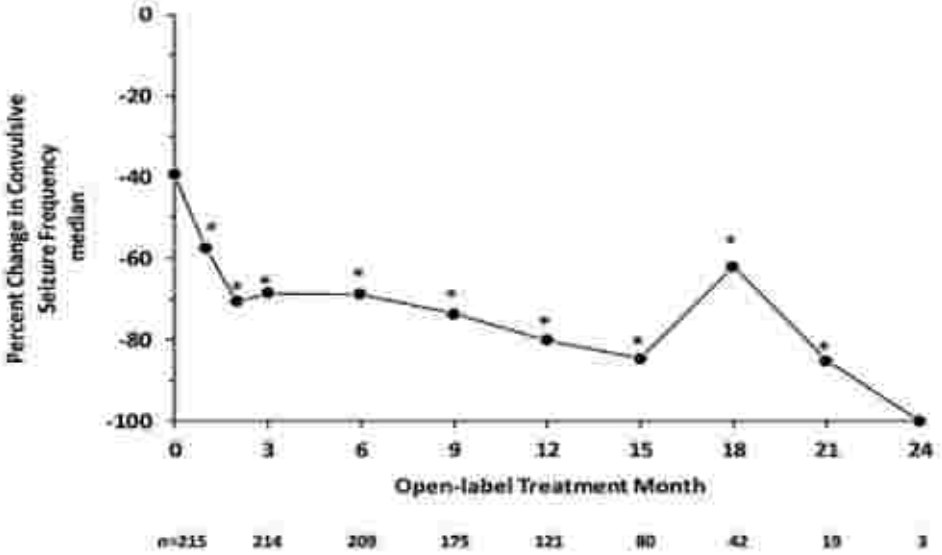
Wszyscy pacjenci, włączeni do badania Sullivan 2020, rozpoczynali przyjmowanie fenfluraminy od dawki 0,2 mg/kg/d, podawanej w dwóch jednakowych porcjach co 12 godzin - niezależnie od stosowanej we wcześniejszym badaniu RCT terapii. Taki schemat leczenia umożliwił utrzymanie ślepej próby, ponieważ w momencie rozpoczynania badania Sullivan 2020, badania podwójnie zaślepione były nadal w toku. Po 4 tygodniach dawkę zwiększano, dostosowując ją do indywidualnych potrzeb i tolerancji pacjenta. Maksymalna dawka fenfluraminy w przypadku jednoczesnego przyjmowania styrypentolu wynosiła 0,4 mg/kg/d (max 17 mg/d), w przeciwnym przypadku chorzy przyjmowali maksymalnie 0,7 mg/kg/d fenfluraminy (max 26 mg/d).

Wyniki badania Sullivan 2020 w publikacjach pełnotekstowych raportowano dla mediany czasu trwania leczenia wynoszącej: 23,9 mies. (zakres: 0,2-42,6 mies.; data odcięcia: 30 listopada 2020 r.), ok. 12 mies. oraz 256 dni =8,5 mies. (data odcięcia 13 marca 2018).

8.2.1.1 Ocena skuteczności

Po 2. miesiąca udziału w badaniu Sullivan 2020, **fenfluramina przyczyniła się do klinicznie istotnej 70,6%** [23] **redukcji CSF**. Wspomniany poziom redukcji utrzymywał się przez cały okres trwania terapii (mediana=256 dni; zakres: 57-634 dni) - patrz Ryc. 75 i Ryc. 76. Mediana procentowej redukcji CSF była zbliżona u pacjentów w wieku <6 lat (75,7%) i ≥6 lat (64,7%) - patrz Ryc. 77.

Ryc. 75. Procentowa zmiana mediany CSF od częstości wyjściowej w całej populacji chorych z zespołem Dravet w badaniu Sullivan 2020.

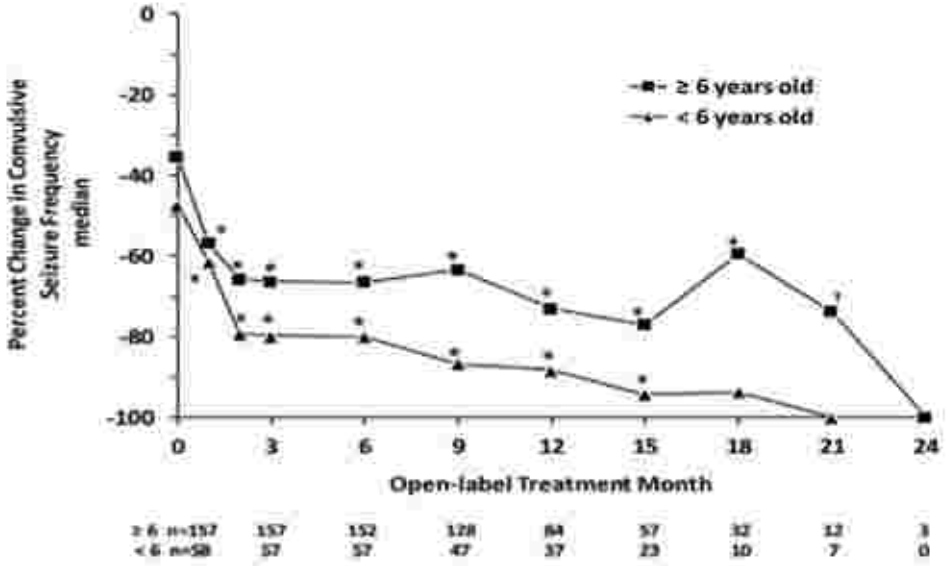


[23] Mediana

*p<0,001.

Liczbę pacjentów ocenianych w danym punkcie czasowym przedstawiono pod osią x. Każdy z punktów reprezentuje skumulowaną zmianę (w stosunku do stanu wyjściowego). Spadek liczby pacjentów wynika głównie z nierównomiernego dołączania liczby chorych - nie z wycofywania się chorych z udziału w badaniu.

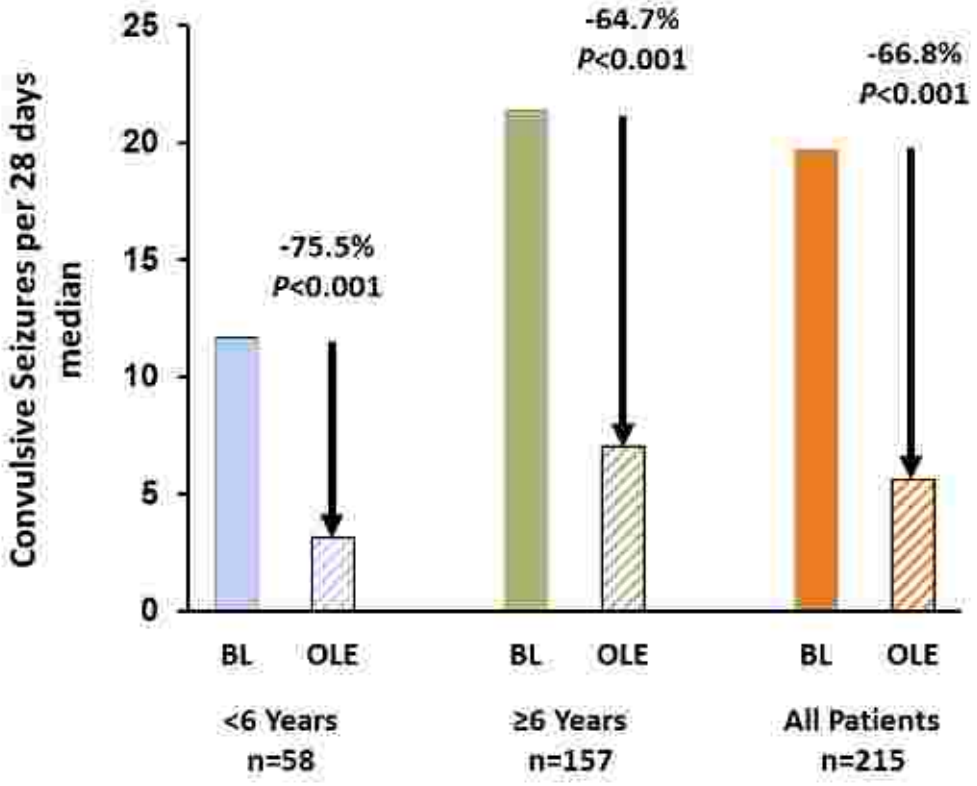
Ryc. 76. Procentowa zmiana mediany CSF od częstości wyjściowej u chorych w wieku <6 lat oraz ≥6 lat w badaniu Sullivan 2020.



*p<0,001; † p=0,002 (test znakowanych rang Wilcoxona).

Liczbę pacjentów ocenianych w danym punkcie czasowym przedstawiono pod osią x. Każdy z punktów reprezentuje skumulowaną zmianę (w stosunku do stanu wyjściowego). Spadek liczby pacjentów wynika głównie z nierównomiernego dołączania liczby chorych - nie z wycofywania się chorych z udziału w badaniu.

Ryc. 77. Zmiana MCSF w trakcie leczenia fenfluraminą w zależności od wieku chorych w badaniu Sullivan 2020.



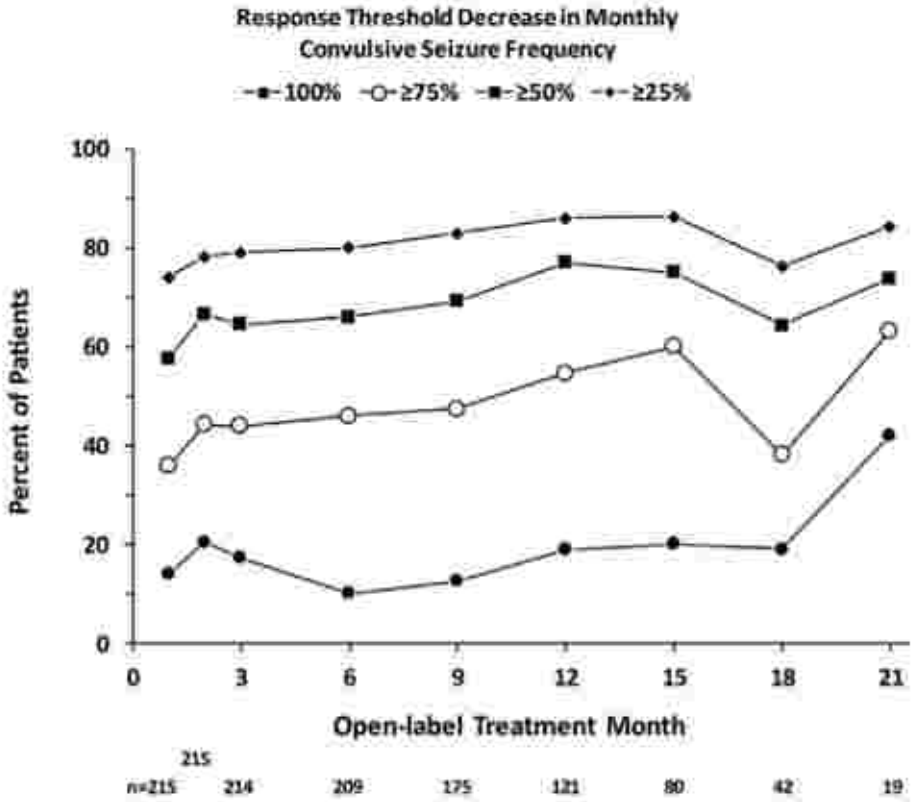
BL – stan wyjściowy (ang. *baseline*).

Redukcję częstości napadów drgawkowych na poszczególnych poziomach odnotowano u:

- ≥25% redukcja CSF: 77,8% chorych;
- ≥50% redukcja CSF: 64,4% chorych;
- ≥75% redukcja CSF: 41,2% chorych.

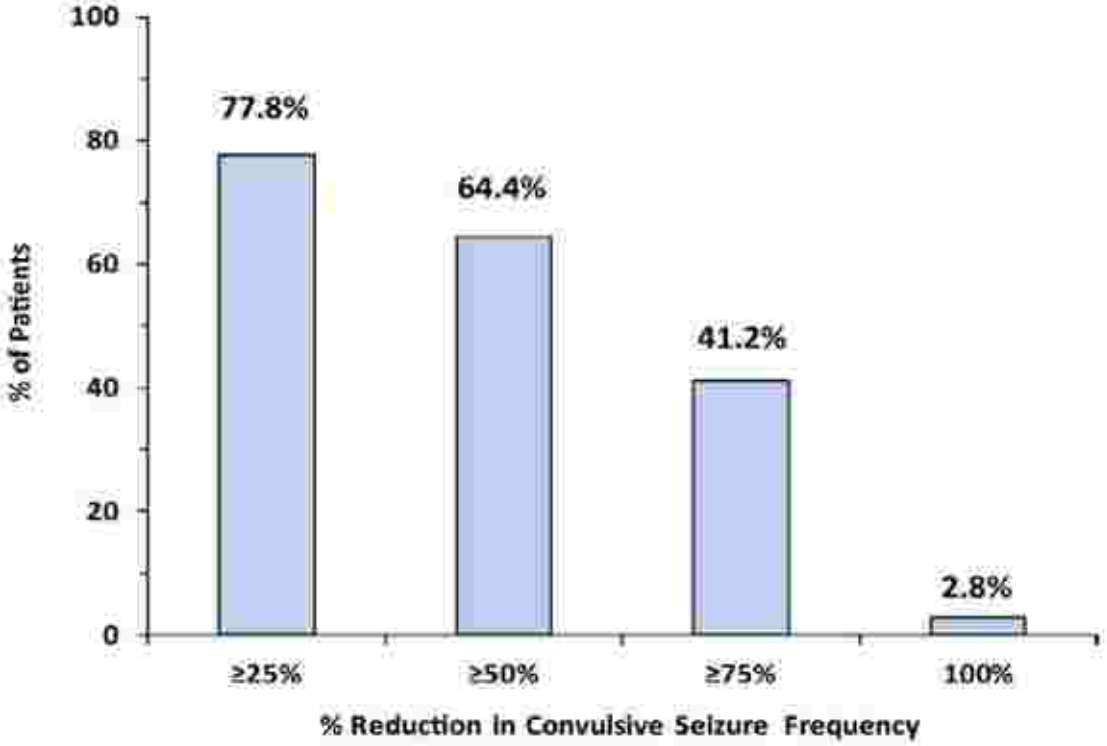
Utrzymywanie się wspomnianej redukcji na danym poziomie było oceniane na dwa sposoby. Na Ryc. 78 przedstawiono odsetki pacjentów, którzy osiągnęli ≥25%, ≥50% i ≥75% redukcję częstości napadów drgawkowych w każdym ocenianym punkcie czasowym badania Sullivan 2020. Z kolei na poziomie pacjenta oceniano odsetek dni, w których chory doświadczył redukcji napadów na danym poziomie w całym przebiegu badania. ≥50% redukcja CSF występowała przez 80% dni, a ≥75% redukcja – przez 68% dni udziału w badaniu Sullivan 2020 (spośród pacjentów, którzy osiągnęli dany poziom redukcji CSF) – patrz Ryc. 79.

Ryc. 78. Odsetki chorych, którzy osiągnęli redukcję CSF na poszczególnych poziomach w czasie trwania badania Sullivan 2020.



Liczbę pacjentów ocenianych w danym punkcie czasowym przedstawiono pod osią x. Każdy z punktów reprezentuje skumulowaną zmianę (w stosunku do stanu wyjściowego). Spadek liczby pacjentów wynika głównie z nierównomiernego dołączania liczby chorych - nie z wycofywania się chorych z udziału w badaniu. Wyniki dla 24 mies. terapii zostały pominięte z uwagi na zachowanie przejrzystości wykresu. We wspomnianym punkcie czasowym u 3 pacjentów odnotowano 100% redukcję częstości występowania napadów.

Ryc. 79. Analiza dotycząca redukcji częstości napadów w przebiegu badania Sullivan 2020.

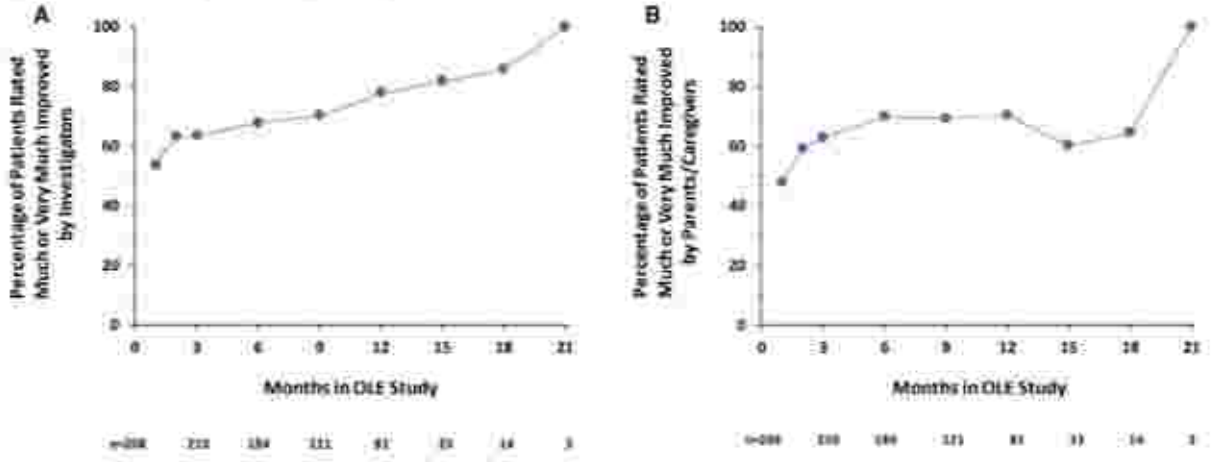


	Percentage of Days at or Above Response Threshold			
Mean	86.7%	79.5%	68.0%	100%
(median)	(100%)	(94.4%)	(73.9%)	(100%)

U 6 pacjentów (2,8%) nie wystąpił ani jeden napad drgawkowy w czasie całego czasu obserwacji (zakres: 62-545 dni). Od 2. miesiąca do końca czasu obserwacji u 14 pacjentów (6,5%) nie wystąpiły napady drgawkowe. Doraźne leki ratunkowe stosowano przez 0,3 dnia w miesiącu (mediana) . 34,9% chorych nie stosowało żadnych RMs w całym przebiegu badania.

W badaniu Sullivan 2020 porównywalny odsetek chorych uzyskał dużą lub bardzo dużą poprawę jakości życia wg skali CGI-I w najaktualniejszej ocenie opiekunów (61,1%) oraz badaczy (65,9%) - patrz Ryc. 80.

Ryc. 80. Ocena jakości życia wg skali CGI-I w badaniu Sullivan 2020.



8.2.1.2 Ocena bezpieczeństwa

Zgodnie z wynikami dla daty odcięcia 18 marca 2018 r., u większość pacjentów (89,7%) wystąpiły zdarzenia niepożądane. Zestawienie TEAEs, występujących u ≥10% pacjentów, biorących udział w badaniu Sullivan 2020 przedstawiono w Tab. 68. 1 pacjent umarł w czasie trwania badania - przyczyna zgonu, raportowana jako SUDEP, została uznana za niezwiązaną z analizowanym leczeniem. U 31 chorych (13,4%) odnotowano spadek masy ciała ≥7% masy początkowej. U 4 pacjentów (1,7%) wystąpił z kolei wzrost masy ciała. Badania ECHO wykazały, że u wszystkich pacjentów w całym przebiegu badania, funkcjonowanie i morfologia zastawek serca były prawidłowe. U żadnego chorego nie rozwinęło się nadciśnienie płucne. Brak wspomnianych schorzeń w badaniu ECHO został potwierdzony również w przypadku analizy dla daty odcięcia 30 listopada 2020 r.

Tab. 68. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Sullivan 2020. Zdarzenia niepożądane (TEAEs) oraz występujące u ≥10% pacjentów.

TEAE	FF (N=232)
Gorączka	50 (22)
Zapalenie nosogardła, n (%)	45 (19)
Spadek apetytu, n (%)	37 (16)
Grypa	27 (12)
Drgawki, n (%)	26 (11)
Biegunka	25 (11)
Infekcje górnych dróg oddechowych	24 (10)

TEAEs - zdarzenia niepożądane (ang. *treatment-emergent adverse events*); sTEAEs - poważne zdarzenia niepożądane (ang. *serious treatment-emergent adverse events*).

8.2.1.3 Wnioski

Jak nadmieniają autorzy publikacji pełnotekstowej, w przebiegu badania Sullivan 2020 (mediana czasu trwania leczenia: 256 dni) fenfluramina zapewniła klinicznie istotną (≥50%) redukcję częstości napadów drgawkowych u chorych z zespołem Dravet. Uwzględniając negatywne konsekwencje częstych napadów padaczkowych na długoterminowe skutki neurorozwojowe, wykazana w niniejszym badaniu klinicznie istotna oraz utrzymująca się redukcja częstości napadów po zastosowaniu fenfluraminy może odgrywać znaczącą rolę w leczeniu zespołu Dravet. Ponadto tak jak wykazano w badaniach randomizowanych, fenfluramina również i w tym badaniu była dobrze tolerowana. U żadnego z chorych poddanych analizie nie rozwinęły się choroby zastawek serca ani nadciśnienie płucne.

9 Informacje dotyczące bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

W niniejszym rozdziale przedstawiono odnalezione informacje dotyczące bezpieczeństwa na stronach URPL, EMA i FDA dla fenfluraminy bez względu na skojarzenie.

9.1 Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Na stronie internetowej Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) - dostęp 02.08.2023 r. - nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa związanego ze stosowaniem fenfluraminy.

9.2 Europejska Agencja Leków

Na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa fenfluraminy (EMA) — dostęp 02.08.2023 r.

W poniższej tabeli przedstawiono zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących fenfluraminę odnalezione w bazie *European database of suspected adverse drug reaction report* (EudraVigilance 2023) prowadzonej przez EMA - dostęp 02.08.2023 r.

Tab. 69. EMA - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących fenfluraminę (Fintepla).

Rodzaj zdarzenia	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby wykonujące zawody medyczne	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby nie wykonujące zawody medyczne	Łącznie
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	2	0	2
Zaburzenia serca	9	3	12
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	1	0	1
Zaburzenia ucha i błędnika	0	0	0
Zaburzenia endokrynologiczne	0	0	0
Zaburzenia oka	0	0	0
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	11	10	21
Ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania	38	20	58
Zaburzenia wątroby	2	0	2
Zaburzenia układu immunologicznego	1	0	1
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	17	22	39

Rodzaj zdarzenia	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby wykonujące zawody medyczne	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby nie wykonujące zawody medyczne	Łącznie
Zranienia, zatrucia i powikłania związane z procedurami	33	25	58
Nieprawidłowe wyniki badań	22	10	32
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	23	11	34
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	1	2	3
Choroby nowotworowe	3	0	3
Zaburzenia układu nerwowego	63	63	126
Ciąża, stan połogowy i okołoporodowy	1	0	1
Problemy związane z produktem	1	4	5
Zaburzenia psychiczne	14	6	20
Zaburzenia nerek i układu moczowego	2	4	6
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	0	0	0
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	10	5	15
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	1	4	5
Okoliczności społeczne	1	0	1
Procedury chirurgiczne i medyczne	6	8	14
Zaburzenia naczyniowe	5	3	8
Łącznie	**135**	**85**	**220**

Źródło: *EMA European Database of ADR*; dostęp 02.08.2023 r.

9.3 Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków

Na stronie oświadczeń Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA) do dnia 02.08.2023 r. nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa fenfluraminy.

9.4 Profil zgłoszeń podejrzewanych działań niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiono zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących fenfluraminę odnalezione w bazie *VigiAccess*™ (WHO-UMC 2023) prowadzonej przez *WHO Uppsala Monitoring Center* - dostęp 25.10.2023 r.

Fenfluramina została zatwierdzona w Europie w latach 60. oraz w Stanach Zjednoczonych w latach 70. jako środek hamujący apetyt w dawce **od 60 do 120 mg/dzień** w leczeniu otyłości u dorosłych. Fenfluramina była powszechnie stosowana w kombinacji z fenterminą w sposób niewskazany w etykiecie. Izomer d (lub (+)) fenfluraminy, zwany również deksfenfluraminą, został również zatwierdzony i wprowadzony na rynek (Adifax®, Redux® i inne) jako lek anorektyczny. Fenfluramina (racemat) była sprzedawana w 118 krajach i była używana klinicznie przez 20-30 lat. Około 50 milionów Europejczyków było leczonych

fenfluraminą w celu hamowania apetytu między 1963 a 1996 rokiem, a Departament Zdrowia i Opieki Społecznej USA szacował, że przed jej wycofaniem globalnym w 1997 roku było to ponad 61 milionów pacjento-miesięcy. Pod koniec lat 90. fenfluramina została wycofana z rynków na całym świecie ze względu na związek z nieprawidłowościami zastawki serca. W swojej recenzji w 1999 roku EMA uznała, że profil bezpieczeństwa fenfluraminy w leczeniu otyłości jest nieakceptowalny w warunkach przepisanych do stosowania, a stosunek korzyści do ryzyka jest niekorzystny (EMA 2020b).

Od 1968 r. do dnia 25.10.2023 r. zarejestrowano 15 844 raporty. Szczyt zgłaszalności przypadał na lata 1997-2001 r. dla wskazań związanych z leczeniem otyłości. W tym okresie zgłoszono 81,9% wszystkich raportów.

Od 2020 r., to jest od momentu rejestracji nowych wskazań dla fenfluraminy (przy innym sposobie dawkowania **do 26 mg/dzień**), liczba raportów o podejrzewanych działaniach niepożądanych wyniosła 1551, co stanowi 9,7% wszystkich raportów uwzględnionych w bazie.

Tab. 70. *WHO Uppsala Monitoring Center* - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących fenfluraminę.

Rodzaj zdarzenia	Zgłoszona liczba wystąpień
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	96
Zaburzenia serca	8 8348
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	77
Zaburzenia ucha i błędnika	91
Zaburzenia endokrynologiczne	36
Zaburzenia oka	326
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	1 390
Ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania	6 743
Zaburzenia wątroby	138
Zaburzenia układu immunologicznego	36
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	535
Zranienia, zatrucia i powikłania związane z procedurami	366
Nieprawidłowe wyniki badań	1 082
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	407
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	373
Choroby nowotworowe	31
Zaburzenia układu nerwowego	4 724
Ciąża, stan pologowy i okołoporodowy	57
Problemy związane z produktem	22
Zaburzenia psychiczne	3 493
Zaburzenia nerek i układu moczowego	191
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	197
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	5 843
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	700
Sytuacje społeczne	10
Zabiegi chirurgiczne i medyczne	141

Rodzaj zdarzenia	Zgłoszona liczba wystąpień
Zaburzenia naczyniowe	1 073
Łącznie	**15 844**

Źródło: *WHO Uppsala Monitoring Center*; dostęp 25.10.2023 r.

10 Ograniczenia

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania fenfluraminy (Fintepla®, UCB Pharma) w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Dravet i zespołem Lennoxa-Gastauta jako dodatek do leczenia innymi lekami przeciwpadaczkowymi u pacjentów w wieku od 2 lat.

Aktualnie w Polsce, leczenie napadów padaczkowych związanych zarówno z zespołem Lennoxa-Gastauta jak i z zespołem Dravet nie jest ustandaryzowane. W polskich wytycznych (PTN 2022) wymieniono jedynie leki zalecane w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennoxa-Gastauta (lek pierwszego rzutu: kwas walproinowy; dalsze leczenie: lamotrygina, topiramat, klobazepam, lewetyracetam, rufinamid, briwaracetam, kannabidiol, steroidy) oraz z zespołem Dravet (lek pierwszego rzutu: kwas walproinowy; dalsze leczenie: fenfluramina, styrypentol, kannabidiol, topiramat, klobazam, fenobarbital, etosuksymid) - nie określono natomiast kolejności ich wdrażania czy też preferowanych kombinacji w zależności od stanu chorego. Poszukiwano więc zagranicznych wytycznych, dotyczących leczenia omawianych padaczek lekoopornych. Po szczegółowej analizie wytycznych stwierdzono, że na wnioskowanym etapie leczenia zespołów Lennoxa-Gastauta i Dravet stosuje się szeroki wachlarz leków (zarejestrowanych w leczeniu padaczki ogólnie) i ich kombinacji, w zależności od indywidualnych preferencji oraz stanu chorego. Na tej podstawie stwierdzono, że **alternatywną opcją terapeutyczną dla fenfluraminy we wnioskowanym wskazaniu w warunkach polskich jest terapia standardowa (SoC)**, dopasowana indywidualnie do potrzeb pacjenta - fenfluramina będzie bowiem dodawana do terapii standardowej.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego literatury zidentyfikowano i włączono 1 badanie RCT porównujące bezpośrednio fenfluraminę i placebo w terapiach dodanych do aktualnie stosowanego leczenia w populacji chorych z zespołem Lennoxa-Gastauta u pacjentów w wieku od 2 lat w sytuacji braku kontroli napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennoxa-Gastauta (Knupp 2022) i 2 opracowania wtórne (Balagura 2020 i Tabaee Damavandi 2023) spełniające zdefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia do analizy dotyczącej zespołu Lennoxa-Gastauta. Ponadto w ramach dodatkowych dowodów naukowych włączono drugą, jednoramienną część badania Knupp 2022, która dotyczyła przedłużonej obserwacji chorych (Knupp 2022 - ocena OLE) oraz jednoramienne badanie Lagae 2018. W obydwu badaniach chorzy z zespołem Lennoxa-Gastauta byli leczeni różnymi dawkami fenfluraminy, dostosowywanymi do indywidualnych potrzeb pacjentów.

Włączone w ramach przeglądu badań pierwotnych wyniki badania Knupp 2022 obejmowały jego 1. etap, wyniki raportowano dla okresu M (12 tygodni) oraz okresu T+M (2 + 12 tyg.). Na 1. etapie badania Knupp 2022 randomizacji poddano 263 chorych: 87 do grupy $FF_{0,7\ mg}$, 89 do grupy $FF_{0,2\ mg}$ oraz 87 do grupy placebo. Skuteczność stosowania fenfluraminy w porównaniu z placebo w badaniu Knupp 2022 oceniano w zmodyfikowanej populacji mITT tj. chorych poddanych randomizacji, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę fenfluraminy lub placebo i dla których dostępne były wyniki z co najmniej 1. tygodnia terapii. Bezpieczeństwo oceniano z kolei w populacji wszystkich chorych poddanych randomizacji, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę fenfluraminy lub placebo. W publikacji dla badania Knupp 2022 przedstawiono jedynie poszczególne zdarzenia niepożądane występujące u ≥10% chorych w danej grupie.

Jednym z ograniczeń badania Knupp 2022 jest niespójność w wielkości dawki fenfluraminy. Niektóre dotyczące tego badania doniesienia wspominają o dawce 0,7 mg/kg/d (max dawka 26 mg/d), a inne o dawce 0,8 mg/kg/d (max dawka 30 mg/d). Biorąc pod uwagę to, że w głównej publikacji pełnotekstowej jest mowa o dawce 0,7 mg/kg/d, a także fakt, iż według ChPL Fintepla - wspomniana dawka jest dawką podtrzymującą, w niniejszych analizach przyjęto, że w badaniu Knupp 2022 stosowano dawkę 0,7 mg/kg/d. Zdecydowano się ponadto na nie uwzględnianie porównania FF w dawce 0,2 mg/kg/d vs PLA, ponieważ zgodnie z charakterystyką produktu Fintepla® (ChPL Fintepla), dawka 0,2 mg/kg/d jest jedynie dawką początkową, a dawka 0,7 mg/kg/d jest dawką podtrzymującą. Skupienie się na porównaniu dawki podtrzymującej z placebo we wnioskowanej populacji chorych jest bardziej dokładnym odzwierciedleniem rzeczywistej praktyki klinicznej - dawka początkowa jest stosowana tylko we wstępnym, stosunkowo krótkim okresie rozpoczynania terapii. Chorzy randomizowani do grupy FFA 0,7 mg/kg/d przyjmowali również dawkę 0,2 mg/kg/d w początkowym czasie leczenia (jako dawka początkowa), co jest zgodne ze schematem zmiany dawki uwzględnionym w ChPL fenfluraminy.

Jakość włączonego badania RCT oceniono na wysoką (5 pkt. wg skali Jadad), a ryzyko wystąpienia błędu systematycznego jako niskie w zakresie wszystkich ocenianych w skali *Cochrane* domen z wyjątkiem domeny dotyczącej selektywnego raportowania wyników.

Zidentyfikowanym ograniczeniem 1. części badania Knupp 2022 jest krótki czas jego trwania - łączenie 14 tygodni fazy randomizowanej. Z tego powodu w ramach dodatkowych dowodów naukowych włączono 2 jednoramienne badania (w tym drugą część badania Knupp 2022), które pozwoliły na zaobserwowanie długoterminowych korzyści płynących ze stosowania fenfluraminy u chorych z dotychczas niewystarczająco kontrolowanymi napadami padaczkowymi, związanymi z zespołem Lennoxa-Gastauta. W analizowanym badaniu, precyzyjnie określono kryteria włączenia i wykluczenia, wykluczające niektórych chorych, którzy prawdopodobnie zostaliby włączeni do wnioskowanego programu lekowego w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej dla produktu Fintepla tj. m.in. chorzy z LGS o etiologii neurozwyrodnieniowej, nosiciele wirusa HIV czy chorzy, u których napady wystąpiły w wieku powyżej 11 lat. Subpopulacje wykluczone na podstawie precyzyjnych kryteriów włączenia i wykluczenia w badaniu Knupp 2022 są jednak szczególnymi przypadkami - na tej podstawie można więc wnioskować, że mają one znikome znaczenie w kontekście całej analizy.

Do drugiej części badania Knupp 2022 - ocena OLE włączono 247 pacjentów. Mediana czasu trwania leczenia fenfluraminą wynosiła 364 dni. Najważniejszym ograniczeniem badania OLE był brak grupy kontrolnej. 22,3% chorych wycofało się z udziału w badaniu z uwagi na brak skuteczności, co mogło przyczynić się do zaburzenia wyników. Wycofanie się pacjentów (biorących udział w randomizowanej części badania) przed włączeniem do OLE, z powodu zdarzeń niepożądanych mogło prowadzić do zaniżenia liczby zdarzeń niepożądanych w czasie. Ograniczeniem badania OLE była ponadto pandemia COVID-19, która spowodowała opóźnienia w przebiegu badania - u 142 pacjentów wyniki raportowano poza przyjętym w protokole 12-miesięcznym czasem trwania badania, co przyczyniło się do zmniejszenia liczby pacjentów ocenianych w późniejszych punktach czasowych (Knupp 2022 - ocena OLE).

W badaniu Lagae 2018 uczestniczyło 13 chorych z zespołem Lennoxa-Gastauta. Pierwsza część badania trwała 20 tygodni, a druga obejmowała obserwację do 15. miesięcy. Jak

wskazują autorzy publikacji, głównymi ograniczeniami badania był brak grupy kontrolnej oraz niewielka liczebność populacji.

Skupiając się na analizie skuteczności i bezpieczeństwa fenfluraminy w porównaniu z wybranym komparatorem w leczeniu chorych z zespołem Dravet, w ramach przeglądu systematycznego zidentyfikowano i włączono do analizy:

- 2 badania RCT porównujące bezpośrednio stosowanie fenfluraminy z placebo w terapiach dodanych do aktualnie stosowanej (Lagae 2019 i Nabbout 2020) w leczeniu chorych z rozpoznanym zespołem Dravet;
- 7 opracowań wtórnych, w których uwzględniono wymienione powyżej badania randomizowane - opracowania Balagura 2020, Devi 2021, Lattanzi 2023, Tabaee Damavandi 2023, Sharawat 2021, Wu 2022 oraz Zhang 2021;
- 4 jednoramienne badania oceniające efektywność praktyczną fenfluraminy w populacji chorych z zespołem Dravet;
- w ramach dodatkowych dowodów naukowych: 1 jednoramienne badanie kliniczne, do udziału w którym włączano chorych uprzednio leczonych w ramach badania Lagae 2019 lub Nabbout 2020 - badanie Sullivan 2020.

Dodatkowo zidentyfikowano jedną publikację - Sullivan 2023, w której autorzy połączyli wyniki pochodzące od osób ocenianych w badaniu Lagae 2019 z wynikami pochodzącymi od pacjentów uczestniczących w trzecim identycznym badaniu RCT, jednakże przeprowadzonym w populacji chorych z Japonii. Dołączono także wyniki pochodzące od pozostałych chorych w badaniu Lagae 2019, tj. między innymi od chorych, którzy zostali włączeni do udziału w badaniu po wyznaczonej dacie. Biorąc pod uwagę fakt, iż populacja w badaniu Sullivan 2023 różni się od populacji z badania Lagae 2019 dodaniem przeważającej liczby chorych populacji azjatyckiej zdecydowano, że w ramach niniejszej analizy klinicznej, w ramach oceny badań randomizowanych, uwzględnione zostaną wyniki badania Lagae 2019, gdyż stanowią one wierniejsze odwzorowanie populacji polskiej. Przyjęte założenie jest ponadto założeniem konserwatywnym, ponieważ główne punkty końcowe badania Sullivan 2023 prezentują większe przewagi fenfluraminy nad placebo stosowanymi w terapiach dodanych w porównaniu z tymi, wykazanymi w badaniu Lagae 2019.

Na podstawie włączonych badań RCT przeprowadzono więc metaanalizę wyników raportowanych dla poszczególnych punktów końcowych. Głównym ograniczeniem metaanalizy jest różnica w schematach terapeutycznych stosowanych w obydwu badaniach: w badaniu Lagae 2019 chorzy przyjmowali fenfluraminę w dawce 0,7 mg/kg/d i nie przyjmowali styrypentolu, a w badaniu Nabbout 2020 fenfluramina była podawana w dawce 0,4 mg/kg/d i chorzy przyjmowali jednocześnie styrypentol. Obydwie wspomniane dawki, zgodnie z zapisami w charakterystyce produktu leczniczego Fintepla® są dawkami podtrzymującymi - dawka fenfluraminy 0,7 mg/kg/d bez jednoczesnego przyjmowania styrypentolu jest równoważna dawce 0,4 mg/kg/d w przypadku jednoczesnego przyjmowania styrypentolu. Z uwag na różnice w stosowanym leczeniu standardowym, do którego fenfliramina jest dodawana (bez styrypentolu va ze styrypentolem)), a tym samym różnice w jej dawkowaniu, w analizie przedstawiono także wyniki badań Lagae 2019 i Nabbout 2020 osobno.

W badaniu Lagae 2019 randomizacji do grupy fenfluraminy 0,2 mg/kg/d, fenfluraminy 0,7 mg/kg/d lub placebo poddano łącznie 119 chorych. Badanie trwało 20 tygodni - 6 tygodni okresu wstępnego oraz 14 tygodni terapii. Skuteczność oceniano głównie w populacji, obejmującej wszystkich chorych, którzy otrzymali minimum 1 dawkę badanego leku oraz prowadzili dzienniczek napadowy przez co najmniej 1 tydzień po zakończeniu leczenia, a bezpieczeństwo w populacji chorych, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę badanego leku.

W badaniu Nabbout 2020 87 chorych zostało losowo przydzielonych do grupy fenfluraminy 0,4 mg/kg/d lub placebo, podawanych w terapii dodanej do aktualnie stosowanego leczenia, złożonego m.in. ze styrypentolu. Skuteczność i bezpieczeństwo w badaniu Nabbout 2020 oceniano w tak samo zdefiniowanych populacjach chorych co w badaniu Lagae 2019.

Podobnie jak w przypadku badania Knupp 2022, ograniczeniem obydwu badań RCT tj. Lagae 2019 i Nabbout 2020 jest niespójność w wielkości dawki fenfluraminy. Niektóre doniesienia dotyczące badania Lagae 2019 wspominają o dawce 0,7 mg/kg/d (max dawka 26 mg/d), a inne o dawce 0,8 mg/kg/d (max dawka 30 mg/d). W przypadku dawki w badaniu Nabbout 2020 (w terapii dodanej do styrypentolu) w niektórych publikacjach jest mowa o dawce fenfluraminy wynoszącej 0,4 mg/kg/d, a w innych o dawce 0,5 mg/kg/d. W obydwu przypadkach przyjęto założenie spójne z tym dotyczącym badania Knupp 2022 - a więc przyjęto wielkość dawki zgodną z dawką podtrzymującą ChPL czyli odpowiednio 0,7 mg/kg/d (w przypadku nieprzyjmowania styrypentolu) oraz 0,4 mg/kg/d (w przypadku jednoczesnego stosowania styrypentolu). W obydwu badaniach czas trwania terapii był stosunkowo krótki i wynosił 14 tyg. w badaniu Lagae 2019 i 15 tyg. w badaniu Nabbout, co może stanowić ograniczenie w szczególności w przypadku oceny bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego.

Jakość włączonych badań randomizowanych została oceniona na wysoką zarówno w skali Jadad jak i Cochrane. Obydwa badania uzyskały maksymalną liczbę punktów tj. 5 pkt w skali Jadad oraz wykazały się niskim ryzykiem błędu systematycznego zgodnie ze skalą Cochrane.

W prospektywnym, wieloośrodkowym, międzynarodowym badaniu EU EAP oceniano 149 chorych, czas obserwacji był zróżnicowany: 93% chorych brało udział w badaniu przez minimum 3 miesiące, 79% - przez co najmniej 6 miesięcy, a 54% przez minimum 12 miesięcy. Głównym ograniczeniem badania był brak grupy kontrolnej. Jak nadmieniają autorzy publikacji, kolejne ograniczenie stanowił fakt, iż w praktyce klinicznej nie wszystkie ośrodki gromadziły dane dotyczące rodzajów napadów, a co za tym idzie niemożliwe było przeprowadzenie analizy częstości występowania poszczególnych typów napadów.

Prospektywne, wieloośrodkowe badanie Specchio 2020, przeprowadzone we Włoszech obejmowało 52 chorych. Mediana czasu obserwacji wynosiła 9,0 miesięcy. Do jego głównych ograniczeń należała mała liczebność ocenianej populacji, relatywnie krótka mediana czasu obserwacji, jego otwarty charakter oraz brak grupy kontrolnej.

W badaniu Jensen 2022 analizowano 65 chorych oraz ich opiekunów. Jednym z ograniczeń był brak statystycznej oceny wielkości wykazanych korzyści (opis jakościowy bez podania wartości liczbowych, na przykład: „wielu opiekunów odnotowało poprawę jakości snu zarówno u siebie, jak i u swojego dziecka"). Niektórzy z nich uznali poprawę za znaczącą - niemożliwe było więc jednoznaczne określenie skali tej poprawy. Ponadto lista ocenianych korzyści została opracowana na podstawie indywidualnego doświadczenia badaczy w pracy z pacjentami chorymi na zespół Dravet oraz ich rodzinami. Możliwa jest więc sytuacja, że

w badaniu Jensen 2022 u chorych leczonych fenfluraminą wystąpiły inne korzyści, których lista nie obejmowała, a co za tym idzie nie odnotowywano jakie to były zdarzenia i jak często występowały. Kolejnym ograniczeniem jest fakt, iż w badaniu uczestniczyło jedynie 65 chorych i ich opiekunów, pozostałych 171 nie odpowiedziało na zaproszenie autorów badania, a więc uogólnianie otrzymanych wyników, w odniesieniu do całej populacji chorych z zespołem Dravet, którzy otrzymali terapię fenfluraminą oraz ich rodzin jest obarczone ryzykiem. Do badania Jensen 2022 włączano opiekunów chorych, którzy przyjmowali fenfluraminę przez co najmniej 3 miesiące bezpośrednio przed rozmową kwalifikacyjną. Wyklucza to osoby, które były wcześniej leczone fenfluraminą i zaprzestali przyjmowania terapii ze względu na brak skuteczności. Jednakże odsetek chorych, którzy przerwali leczenie fenfluraminą w poprzednim badaniu fazy III wynosił jedynie 9,5%, stąd wydaje się, że wspomniany fakt ma niewielkie znaczenie w kontekście całej analizy. Autorzy badania pytali ponadto jedynie o korzyści związane ze stosowaniem fenfluraminy, nie oceniano negatywnego wpływu fenfluraminy.

Badanie Strzelczyk 2021 było z kolei retrospektywne. Do udziału włączono 78 chorych. Średni czas trwania leczenia wynosił 278 dni. Jego największym ograniczeniem był brak grupy kontrolnej, jednakże wyniki były spójne z tymi odnotowanymi w randomizowanych, podwójnie zaślepionych badaniach Lagae 2019 i Nabbout 2020.

Badanie kliniczne Sullivan 2020 miało otwarty charakter. Jest ono w toku. W niniejszym raporcie główne wyniki przedstawiono dla daty odcięcia 13 marca 2018 r., liczebność populacji w tym punkcie czasowym wynosiła 232 chorych, którzy uczestniczyli uprzednio w badaniu Lagae 2019 lub Nabbout 2020. Wszyscy pacjenci, włączeni do badania Sullivan 2020, rozpoczynali przyjmowanie fenfluraminy od dawki 0,2 mg/kg/d, podawanej w dwóch jednakowych porcjach co 12 godzin – niezależnie od stosowanej we wcześniejszym badaniu RCT terapii. Po 4 tygodniach dawkę zwiększano, dostosowując ją do indywidualnych potrzeb i tolerancji pacjenta. Maksymalna dawka fenfluraminy w przypadku jednoczesnego przyjmowania styrypentolu wynosiła 0,4 mg/kg/d (max 17 mg/d), w przeciwnym przypadku chorzy przyjmowali maksymalnie 0,7 mg/kg/d fenfluraminy (max 26 mg/d). Najważniejszym ograniczeniem omawianego badania był brak grupy kontrolnej.

W przypadku analizy jakości badań oceniających efektywność praktyczną fenfluraminy, maksymalną liczbę punktów według skali NICE uzyskało badanie Specchio 2020 (8 pkt.), a co za tym idzie charakteryzowało się ono najwyższą jakością. Badania EU EAP i Jensen 2022 zostały ocenione na 7 pkt. wg skali NICE z powodu braku jednoznacznej informacji czy rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny. Badanie Strzelczyk 2021 oceniono z kolei na 6 pkt., ponieważ oprócz wspomnianego w poprzednim zdaniu ograniczenia, badanie było retrospektywne.

11 Dyskusja

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania fenfluraminy (Fintepla®, UCB Pharma) w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Dravet i zespołem Lennoxa-Gastauta jako dodatek do leczenia innymi lekami przeciwpadaczkowymi u pacjentów w wieku od 2 lat.

Komisja Europejska przyznała chlorowodorkowi fenfluraminy **status leku sierocego** w leczeniu zespołu Dravet dnia 18 grudnia 2013 r., natomiast w leczeniu zespołu Lennoxa-Gastauta - dnia 27 lutego 2017 r. (EMA 2020, EMA 2023).

Zespół Lennoxa-Gastauta i zespół Dravet to złożone, wysoce oporne na leczenie encefalopatie rozwojowe i padaczkowe (Cross 2017, Arzimanoglou 2009, Asadi-Pooya 2018, Paprocka 2021). Napady padaczkowe u większości pacjentów chorych na te schorzenia są oporne na wiele z dostępnych leków. W przypadku zespołu Lennoxa-Gastauta choroba ujawnia się zazwyczaj u dzieci w wieku poniżej 8 roku życia (1- 10% dziecięcych padaczek zależy od wieku (Jahngir 2018, Arzimanaglou 2009, Chin 2021, Saleh 2008). Zespół Dravet w większości przypadków ujawnia się już w wieku niemowlęcym (początek między 1. a 18. miesiącem życia). Jego najczęstszą przyczyną jest mutacja w genie *SCN1A* (Paprocka 2021). Uwzględniając fakt towarzyszącej tym schorzeniom szerokiej gamy objawów, ewoluujących w czasie stwierdzono, że są to jedne z najtrudniejszych do zdiagnozowania i leczenia schorzeń (Arzimanaglou 2009, Piña-Garza 2016, Chin 2021).

Z uwagi na indywidualne podejście do leczenia w padaczce lekoopornej pod postacią zespołu Dravet lub pod postacią zespołu Lennoxa-Gastouta, oraz brak precyzyjnego określenia kolejnych linii leczenia w wytycznych klinicznych, przyjęto, że komparatorem dla fenfluraminy w analizowanym wskazaniu jest placebo, rozumiane jako kontynuacja dotychczasowej terapii standardowej (ang. *standard od care*, SoC). Fenfluramina jest dodawana do dotychczas stosowanego leczenia. Wybór komparatorów jest zgodny z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań.

Fenfluramina (Fintepla®) nie jest aktualnie refundowana w Polsce w żadnym wskazaniu (Obwieszczenie MZ 2023). **Dnia 25.02.2022 fenfluramina została jednak wpisana na listę technologii o wysokim poziomie innowacyjności we wskazaniu: napady padaczkowe związane z zespołem Dravet, jako dodatek do leczenia innymi lekami przeciwpadaczkowymi u pacjentów w wieku od 2 lat** (TLI 2022).

W ramach przeglądu systematycznego poszukiwano randomizowanych badań pierwotnych oraz opracowań wtórnych, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo fenfluraminy w porównaniu z placebo w terapii dodanej do terapii standardowej (SoC) oraz badań oceniających efektywność praktyczną fenfluraminy w populacji chorych z zespołem Lennoxa-Gastauta i zespołem Dravet.

W wyniku przeprowadzenia przeglądu systematycznego literatury zidentyfikowano i włączono:

- w ramach oceny efektywności klinicznej:
  - 1 badanie RCT porównujące bezpośrednio fenfluraminę i placebo w terapiach dodanych do aktualnie stosowanego leczenia w populacji chorych z zespołem

Lennoxa-Gastauta u pacjentów w wieku od 2 lat w sytuacji braku kontroli napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennoxa-Gastauta (Knupp 2022);

  - 2 badania RCT porównujące bezpośrednio stosowanie fenfluraminy z placebo w terapiach dodanych do aktualnie stosowanego leczenia (Lagae 2019 i Nabbout 2020) w leczeniu chorych z rozpoznanym zespołem Dravet;

- w ramach przeglądu opracowań wtórnych:
  - 7 opracowań wtórnych: Balagura 2020, Devi 2021, Lattanzi 2023, Tabaee Damavandi 2023, Sharawat 2021, Wu 2022 oraz Zhang 2021 - do wszystkich włączono badania RCT porównujące stosowanie fenfluraminy z placebo w populacji chorych z zespołem Dravet, a w 2 nich (Balagura 2020 i Tabaee Damavandi 2023) również w populacji chorych z zespołem Lennoxa-Gastauta.
- w ramach oceny efektywności praktycznej:
  - 4 badania obserwacyjne dotyczące oceny efektywności praktycznej fenfluraminy w leczeniu zespołu Dravet: EU-EAP, Jensen 2022, Specchio 2020 i Strzelczyk 2021;
- w ramach dodatkowych dowodów naukowych:
  - jednoramienną część, dotyczącą przedłużonej obserwacji chorych biorących udział w badaniu Knupp 2022 (Knupp 2022 - ocena OLE) oraz jednoramienne badanie Lagae 2018, w których chorzy z zespołem Lennoxa Gastauta byli leczeni różnymi dawkami fenfluraminy;
  - 1 jednoramienne badanie kliniczne, do udziału w którym włączano chorych uprzednio leczonych w ramach badania Lagae 2019 lub Nabbout 2020 (badanie Sullivan 2020).

W przypadku oceny efektywności klinicznej fenfluraminy vs placebo w zespole Dravet włączono 2 badania RCT: Lagae 2019 i Nabbout 2020. Badanie Lagae 2019 obejmowało 2 identyczne międzynarodowe, randomizowane, podwójnie zaślepione badania kliniczne z grupą kontrolną w postaci placebo, w których chorzy z zespołem Dravet w grupach interwencyjnych byli leczeni dwiema dawkami fenfluraminy. Z uwagi na niepełną rekrutację w obydwu badaniach (zespół Dravet to choroba rzadka), zdecydowano się na ich połączenie przed odślepieniem wyników i analiz. Randomizacji w stosunku 1:1:1, odpowiednio do grupy fenfluraminy 0,2 mg/kg/d, fenfluraminy 0,7 mg/kg/d (maksymalna dawka fenfluraminy wynosiła 30 mg/d) lub grupy placebo poddano łącznie 119 chorych. Czas trwania badania wynosił 20 tygodni, z czego chorzy otrzymywali fenfluraminę w przypisanych dawkach przez 14 tygodni. Badanie Nabbout 2020 było z kolei międzynarodowym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniem klinicznym fazy III, porównującym skuteczność i bezpieczeństwo fenfluraminy w dawce 0,4 mg/kg/d oraz placebo, stosowanych w terapiach dodanych do aktualnie stosowanego leczenia zawierającego styrypentol + klobazam/kwas walproinowy. Randomizacji poddano 87 chorych (44 w grupie placebo oraz 43 w grupie fenfluraminy). Początkowa dawka fenfluraminy wynosiła 0,2 mg/kg/d i była podawana codziennie w 2 równych dawkach, przy zachowaniu stopniowego, zaślepionego miareczkowania do osiągnięcia dawki 0,4 mg/kg/d (dawka maksymalna 17 mg/d) w ciągu 3 tygodni.

Skuteczność w badaniach Lagae 2019 i Nabbout 2020 oceniano głównie w populacji, obejmującej wszystkich chorych, którzy otrzymali minimum 1 dawkę badanego leku oraz prowadzili dzienniczek napadowy przez co najmniej 1 tydzień po zakończeniu leczenia, a bezpieczeństwo w populacji chorych, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę badanego leku.

Na podstawie metaanalizy omawianych badań wykazano szereg korzyści klinicznych, udawadniających **istotnie statystycznie większą skuteczność fenfluraminy w porównaniu do placebo**, stosowanych w terapiach dodanych do aktualnie stosowanego leczenia w leczeniu zespołu Dravet, między innymi w zakresie: odsetka chorych, którzy uzyskali redukcję średniej miesięcznej częstości napadów padaczkowych odpowiednio na poziomie ≥25% (OR=9,12 [95%CI: 4,41; 18,87], p<0,00001), ≥50% (OR=18,01 [95%CI: 7,19; 45,11], p<0,00001), ≥75% (OR=30,02 [95%CI: 6,91; 130,38], p<0,00001), najdłuższego średniego okresu bez napadów drgawkowych (MD=19,21 dni [95%CI: 13,14; 25,28], p<0,00001), czy też redukcji średniej miesięcznej częstości napadów padaczkowych, liczby dni wolnych od napadów, redukcji częstości występowania innych typów napadów (mioklonicznych, tonicznych) oraz redukcji częstości występowania napadów niedrgawkowych. Przeprowadzona metaanaliza wykazała ponadto istotną statystycznie kliniczną (1 lub 2 pkt. wg skali CGI) poprawę jakości życia chorych. Wyniki metaanalizy[24] są spójne z wynikami poszczególnych badań, w których także wykazano istotne statystycznie korzyści ze stosowania fenfluraminy w zakresie wymienionych punktów końcowych.

Otrzymany na podstawie analizy wyników badań Lagae 2019 i Nabbout 2020, profil bezpieczeństwa fenfluraminy był zbliżony do tego osiągniętego w grupie placebo, szczególnie w zakresie występowania poważnych zdarzeń niepożądanych, hospitalizacji z powodu stanu padaczkowego czy też poważnych zdarzeń niekardiologicznych. Niektóre zdarzenia niepożądane występowały z większą częstością w grupie fenfluraminy, jednakże były to w głównej mierze zdarzenie niepożądane o łagodnej lub umiarkowanej ciężkości, których występowanie wydaje się być kompensowane przez zdecydowanie korzyści wynikające ze stosowania fenfluraminy.

W nowszej publikacji (Sullivan 2023), obejmującej m.in. chorych z badania Lagae 2019 oraz chorych z innego badania RCT przeprowadzonego w populacji chorych z Japonii, otrzymane wyniki były spójne z tymi uwzględnionymi w ramach metaanaliz. Warto w tym miejscu przypomnieć, iż wspomniana publikacja nie została uwzględniona w części głównej niniejszej analizy z uwagi na jej mniejszą wiarygodność - w badaniu Sullivan odnotowano większy odsetek Azjatów.

Wyniki badania klinicznego, dotyczącego przedłużonej obserwacji, w populacji chorych z zespołem Dravet, dowodzą że rezultaty (m.in. w zakresie redukcji częstości napadów drgawkowych) odnotowane w dwóch randomizowanych badaniach klinicznych fazy III, utrzymywały się w dłuższej perspektywie czasowej (mediana czasu trwania leczenia wynosiła 256 dni=37 tygodni).

[24] Z wyjątkiem blisko 100% redukcji średniej miesięcznej częstości napadów padaczkowych, gdzie w poszczególnych badaniach odnotowano jedynie tendencję przemawiającą za wyższością fenfluraminy nad placebo, a w metaanalizie oceniany punkt końcowy wykazał istotność statystyczną na korzyść FF.

Odsetek chorych, którzy przerywali leczenie również pozostał niski (9,5%), co potwierdza dobrą tolerancję fenfluraminy również podczas długotrwałego leczenia. Przestawiony odsetek jest bardzo korzystny w odniesieniu do tych raportowanych w innych badaniach o charakterze otwartym, prowadzonych w populacji chorych z zespołem Dravet. W badaniu dotyczącym styrypentolu w leczeniu chorych z DS wynosił on 24% (mediana czasu trwania leczenia 7 miesięcy), z czego 16% pacjentów wycofało się z powodu braku skuteczności lub występowania zdarzeń niepożądanych (Myers 2018, Yamamoto 2019). W badaniu dotyczącym stosowania kannabidiolu w leczeniu DS, 28% pacjentów zrezygnowało z udziału w badaniu przed jego zakończeniem, z czego 8% wycofało się z powodu występowania zdarzeń niepożądanych, 8% z powodu decyzji pacjenta/opiekuna, 6% z powodu decyzji badacza, a kolejne 8% z innych przyczyn (mediana ekspozycji wynosiła 9 miesięcy; Devinsky 2019). Odpowiednio balans pomiędzy skutecznością i tolerancją fenfluraminy w badaniu Sullivan 2020 osiągnięto u 74% pacjentów przy dawce <0,52 mg/kg/d. Wcześniejsze, długookresowe badania prowadzone w populacji chorych z zespołem Dravet dowiodły występowania zwiększonego nasilenia napadów, co wiąże się z większym ryzykiem niekorzystnych, długoterminowych nieprawidłowości neurorozwojowych oraz większym ryzykiem SUDEP (Cooper 2006, Akiyama 2010, Wolff 2006). W niniejszym badaniu chorzy leczeni fenfluraminą, którzy osiągnęli klinicznie istotną (≥50%) redukcję napadów drgawkowych, utrzymali ją przez średnio 80% dni udziału w badaniu. W przypadku chorych, u których wystąpiła pogłębiona (≥75%) redukcja częstości napadów drgawkowych, obserwowano redukcję na tym poziomie przez średnio 68% dni trwania badania. Zdolność fenfluraminy do konsekwentnego osiągania i utrzymywania się danego poziomu odpowiedzi na leczenie chorych z DS, wskazuje na prawdopodobny korzystny, długoterminowy wpływ fenfluraminy w zakresie funkcji poznawczych. Ponadto utrzymanie pogłębionej redukcji napadów drgawkowych może przyczynić się do zredukowania ryzyka SUDEP w ocenianej populacji chorych (Sullivan 2020). Działanie anorektyczne fenfluraminy zostało już wcześniej wykazane, zatem występujące w przebiegu badania tłumienie apetytu czy też spadek masy ciała, były zdarzeniami przewidywalnymi (Sullivan 2020). Zdarzenia te zostały ponadto złagodzone w dalszym przebiegu badania: u ok. 50% chorych, u których wystąpiła utrata apetytu oraz u ok. 40% pacjentów, którzy stracili ≥7 swojej masy wyjściowej masa ciała ustabilizowała się lub wzrosła. Warto nadmienić także, że w badaniach ECHO nie wykazano objawów choroby zastawkowej serca (m.in. niedomykalności zastawek, pogrubienia zastawek lub ograniczenia ich ruch) u żadnego z pacjentów w ciągu maksymalnie 634 dni terapii fenfluraminą. Dodatkowo nie odnotowano występowania nadciśnienia płucnego. Ciekawy jest również fakt, iż w dwóch kohortach pacjentów z zespołem Dravet, którzy byli leczeni fenfluraminą przez okres do 30 lat, u żadnego z 19 pacjentów nie rozwinęły się choroby zastawek serca lub nadciśnienie płucne (Schoonjans 2017).

Badania, uwzględnione w ramach oceny efektywności praktycznej fenfluraminy w populacji chorych z zespołem Dravet również wykazały wysoką skuteczność fenfluraminy m.in. w zakresie: blisko 57,1% redukcji częstości napadów drgawkowych (EU EAP), wysokiego odsetka chorych, w których wystąpiła redukcja częstości napadów na poszczególnych poziomach (np. w badaniu Strzelczyk 2021, redukcja częstości napadów na poziomach ≥25%, ≥50%, ≥75% i ≥100% po 12 miesiącach terapii występowała odpowiednio u 70%, 63%, 37% i 9% pacjentów włączonych do badania) czy też redukcji częstości występowania innych typów napadów np. napadów toniczno-klonicznych (redukcja częstości napadów na poziomach ≥25%, ≥50%, ≥75% i ≥100% została odnotowana odpowiednio u 63%, 54%, 37% i 12% chorych; Strzelczyk 2021). W badaniu Strzelczyk 2021 wykazano również, że po rozpoczęciu leczenia

fenfluraminą 45% pacjentów przerwało leczenie co najmniej jednym współistniejącym lekiem przeciwpadaczkowym, a dawkę współistniejącego leku przeciwpadaczkowego zmniejszono u kolejnych 23% pacjentów. Stosowanie fenfluraminy wiązało się ze zmniejszeniem liczby lub dawki jednocześnie stosowanych leków przeciwpadaczkowych u 68% pacjentów (Strzelczyk 2021). Dodatkowo wykazano, że fenfluramina przyczyniła się do poprawy jakości życia chorych i ich opiekunów np. u 92% chorych odnotowano co najmniej 1 korzyść związaną z napadami drgawkowymi tj. zmniejszenie częstości występowania napadów padaczkowych (91%), ograniczenie liczby czynników wyzwalających napady (66%), krótszy czas rekonwalescencji po napadzie (51%) oraz poprawę funkcjonowania po napadzie drgawkowym (49%).

Badanie Knupp 2022 było badaniem klinicznym fazy III, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby. Porównywało stosowanie fenfluraminy (w dawce 0,7 mg/kg/d i 0,2 mg/kg/d) z placebo w terapiach dodanych do aktualnie stosowanego leczenia w populacji chorych z potwierdzoną diagnozą LGS oraz przyjmujących stałe dawki 1-4 leków przeciwpadaczkowych. Schemat badania obejmował 2 etapy. Łączny czas trwania badania, dla chorych uczestniczących w obydwu jego częściach wynosił co najmniej 70 tygodni. Randomizacji poddano 263 chorych: 87 do grupy $FF_{0,7}$, 89 do grupy $FF_{0,2}$ oraz 87 do grupy placebo. Pierwszy - randomizowany etap badania, składał się z 4-tygodniowego okresu początkowego, 2-tygodniowego okresu stopniowego zwiększania dawki do wielkości docelowej (okres T), 12-tygodniowego okresu stosowania docelowej dawki (okres M) oraz 2-tygodniowego okresu przejściowego. Etap 2 miał charakter otwarty i obejmował stosowanie zmiennej dawki fenfluraminy w populacji chorych, którzy ukończyli etap 1.

Włączone w ramach przeglądu badań pierwotnych wyniki badania Knupp 2022 obejmowały jego 1. etap, wyniki raportowano dla okresu M (12 tygodni) oraz okresu T+M (2 + 12 tyg.). Skuteczność stosowania fenfluraminy w porównaniu z placebo w badaniu Knupp 2022 oceniano w populacji wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę fenfluraminy lub placebo i dla których dostępne były wyniki z co najmniej 1. tygodnia terapii. Bezpieczeństwo w badaniu Knupp 2022 oceniano w populacji wszystkich chorych poddanych randomizacji, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę fenfluraminy lub placebo.

W niniejszym raporcie wykazano, że zgodnie z wynikami badania Knupp 2022, **fenfluramina (dawka 0,7 mg/kg/d) była istotnie statystycznie skuteczniejsza w porównaniu do placebo**, podawanymi w terapiach dodanych do aktualnie stosowanego leczenia zespołu Lennoxa-Gastauta, m.in. w zakresie następujących punktów końcowych: redukcji częstości występowania napadów prowadzących do upadku (procentowa redukcja mediany częstości: MD=-19,9% [95%CI: -31,0; -8,7], p=0,001), **istotnie statystycznie większego odsetka chorych**, który uzyskali ≥50% redukcję DSs (OR=2,93 [95%CI: 1,26; 6,81], p=0,01) bądź 25% redukcję DSs (OR=2,38 [95%CI: 1,28; 4,42], p=0,006), **istotnie statystycznie większą redukcję** częstości występowania policzalnych napadów ruchowych **w grupie $FF_{0,7}$ vs PLA (- 26,3% vs -8,4%)** czy też uogólnionych istotnie statystycznie większe redukcje częstości napadów toniczno-klonicznych, napadów tonicznych i atonicznych oraz klinicznie istotnej poprawy jakości życia według skali CGI, zarówno w opinii badaczy jak i opiekunów. W badaniu Knupp 2022 odnotowano także zmniejszenie częstości GTCS po zastosowaniu fenfluraminy u chorych, u których one początkowo występowały. Zaobserwowana redukcja miesięcznej częstości napadów drgawkowych okazała się być porównywalna do tej osiąganej

u chorych z zespołem Dravet (Sullivan 2020, Nabbout 2020, Lagae 2019) oraz w badaniach długoterminowych, w których obserwacja trwała do 2 lat (Scheffer 2020, Sullivan 2020 a).

Profil bezpieczeństwa otrzymany w badaniu Knupp 2022, w grupie fenfluraminy był zbliżony do tego otrzymanego w grupie placebo. Istotnie statystycznie częściej w grupie $FF_{0,7}$ występował jedynie spadek apetytu (OR=4,26 [95%CI: 1,93; 9,41], p=0,0003), co przełożyło się na istotnie statystycznie większą częstość występowania TEAEs w grupie fenfluraminy (pozostałe TEAEs występowały z porównywalną częstością w obydwu grupach; OR=2,93 [95%CI: 1,26; 6,81], p=0,01;). Pozostałe oceniane w ramach analizy bezpieczeństwa punkty końcowe, a więc: poważne zdarzenia niepożądane, redukcja masy ciała ≥7% masy początkowej oraz występowanie stanu padaczkowego odnotowano u zbliżonego odsetka chorych w obydwu grupach.

Profil bezpieczeństwa fenfluraminy w badaniu Knupp 2022 był także zbliżony do profilu bezpieczeństwa FF ocenianego w badaniach klinicznych w populacji chorych z zespołem Dravet, w których najczęściej występującymi TEAEs również był zmniejszony apetyt, gorączka, biegunka i wycieńczenie. Spadek masy ciała w badaniu Knupp 2022 także następował w zbliżonym tempie jak w badaniach fazy 3 przeprowadzonych w pediatrycznej populacji chorych z zespołem Dravet. Żadne ze wspomnianych zdarzeń niepożądanych nie było jednak przyczyną przerwania leczenia zarówno u chorych z zespołem Lennoxa-Gastauta jak i zespołem Dravet (Nabbout 2020, Lagae 2019, Sullivan 2020 a). W przebiegu badania Knupp 2022 dopplerowskie badania echokardiograficzne nie wykazały patologicznych zmian czynnościowych zastawek serca ani objawów nadciśnienia tętniczego u żadnego z pacjentów. Potwierdza to profil bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego fenfluraminy wykazany w badaniach dotyczących chorych z zespołem Dravet (Lai 2020).

U pacjentów z LGS często występują uogólnione napady toniczno-kloniczne, które nasilają się wraz z wiekiem oraz progresją choroby (Cross 2017, Arzimanoglou 2009). W dwóch dużych badaniach (N=73-252) przeprowadzonych w populacjach chorych z LGS odnotowano, że napady GTCS wyjściowo występowały u 40 (54,7%) chorych (FSG 1993, Asadi-Pooya 2021). Warto zauważyć, że napady GTCS często skutkują licznymi urazami i hospitalizacjami, a także stanowią główny czynnik ryzyka wystąpienia SUDEP (Sveinsson 2017). Autorzy jednego badania wskazują ponadto, że fenfluramina może przyczyniać się do znacznego obniżenia ryzyka SUDEP w zespole Dravet, a więc zbliżonej do LGS padaczce lekoopornej (Cross 2021). Potwierdzenie wspomnianego założenia w zakresie SUDEP wymaga jednak potwierdzenia w przyszłych badaniach. Biorąc pod uwagę także jej korzystny profil bezpieczeństwa oraz wysoką skuteczność w redukcji częstości GTCS, fenfluramina wydaje się być idealną opcją terapeutyczną dla chorych z LGS, u których występują napady GTCS (Knupp 2022).

Odnosząc się do rezultatów przedłużonej, jednoramiennej obserwacji badania Knupp 2022 - ocena OLE (populacja chorych z zespołem Lennoxa-Gastauta)- otrzymane wyniki były spójne z tymi otrzymanymi w randomizowanej części badania. W przebiegu badania OLE, dla mediany czasu trwania leczenia fenfluraminą wynoszącej 364 dni, u chorych z LGS wystąpiła utrzymująca się 28,6% redukcja napadów prowadzących do upadku. Podobnie jak w przypadku randomizowanej części badania Knupp 2022, chorzy u których na początku występowały GTCS doświadczyli znaczącej i utrzymującej się redukcji częstości GTCS w całym przebiegu części OLE. Wspomniany typ napadów był najbardziej wrażliwy na leczenie fenfluraminą. Szacuje się, że u chorych z wyjściowo częstymi napadami GTCS,

ryzyko wystąpienia SUDEP jest ponad 10-krotnie wyższe (Sveinsson 2020). Pomimo, iż bezpośredni związek pomiędzy ryzykiem SUDEP, a stosowaniem fenfluraminy w leczeniu LGS nie został jeszcze udowodniony, badanie epidemiologiczne, prowadzone w populacji chorych z zespołem Dravet, wykazało redukcję ryzyka SUDEP u pacjentów przyjmujących fenfluraminę (ryzyko zgonu z jakiejkolwiek przyczyny i wskaźnik SUDEP=1,7/1000 pacjento-lat vs wcześniejsze doniesienia: ryzyko zgonu z jakiejkolwiek przyczyny=15,8/1000 pacjento-lat, z powodu SUDEP=9,3/1000 pacjento-lat (Cross 2021, Cooper 2016). Dowody przedkliniczne wykazały ponadto, że fenfluramina zapobiega zatrzymaniu oddechu wywołanemu napadem padaczkowym - model interakcji SUDEP poprzez receptor 5-HT_4 u gryzoni (Tupal 2021). Odnotowane obserwacje implikują prowadzenie dalszych badań, które jednoznacznie potwierdzą, że FF jest szczególnie korzystną opcją terapeutyczną u chorych z LGS oraz napadami GTCS. Redukcje częstości pozostałych rodzajów napadów były porównywalne z obserwowanymi w randomizowanej części badania oraz utrzymywały się w czasie, zarówno w populacji pediatrycznej (2-<18 lat), jak i w populacji dorosłych (≥18-35 lat) (Knupp 2022, Knupp 2022 - ocena OLE). 33,6% chorych przerwało badanie OLE - przedstawiony wskaźnik jest porównywalny do wskaźników rezygnacji obserwowanych w innych badaniach o przedłużonej obserwacji, prowadzonych w populacji chorych z zespołem Lennoxa-Gastauta oraz: leczonych rufinamidem (24,1%), klobazamem (29,6%), kannabidiolem (33,3%) (Ohtsuka 2016, Ng 2015, Patel 2021). Uwzględniając fakt wysokiej skuteczności i dobrej tolerancji fenfluraminy w czasie, a także stosunkowo wysoki współczynnik retencji można wnioskować o korzystnym stosunku ryzyka w odniesieniu do korzyści, związanego z długoterminowym stosowaniem fenfluraminy. Profil bezpieczeństwa FF również był spójny z tym otrzymanym w 14-tygodniowym badaniu RCT, nie odnotowano nowych TEAEs, fenfluramina była więc ogólnie dobrze tolerowana. Podsumowując, na podstawie analizowanego badania można wnioskować, że fenfluramina - dzięki swojemu innowacyjnemu mechanizmowi działania - może być istotną, nową opcją terapeutyczną dla pacjentów z zespołem Lennoxa-Gastauta, szczególnie u chorych z uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi.

W badaniu Lagae 2018, fenfluramina również zapewniła trwałą, klinicznie istotną redukcję częstości napadów padaczkowych w populacji chorych z opornym na leczenie zespołem Lennoxa-Gastauta, którzy zostali włączeni do części głównej badania (*core study* trwającego 10 tygodni), a następnie drugiej części badania (*extension study* trwającego do 15 miesięcy). Fenfluramina była ogólnie dobrze tolerowana i nie powodowała występowania klinicznych i/lub echokardiograficznych objawów patologii zastawek serca lub nadciśnienia płucnego. Przedstawione wyniki przyczyniły się do wdrożenia jej jako nowej opcji terapeutycznej stosowanej w leczeniu chorych z LGS.

Wyniki uwzględnione w ramach dodatkowych dowodów naukowych potwierdzają, udowodnioną w badaniach RCT, wysoką skuteczność fenfluraminy m.in. w zakresie redukcji częstości występowania napadów oraz korzystny profil bezpieczeństwa fenfluraminy w populacji dzieci i dorosłych z zespołami Lennoxa-Gastauta i Dravet.

Włączone do niniejszego raportu opracowanie wtórne Balagura 2020 (obejmujące m. in. badanie Knupp 2022 i włączone w ramach dodatkowych dowodów naukowych badanie Lagae 2018) również przedstawia korzyści wynikające ze stosowania fenfluraminy. Według jego autorów dostępne dane literaturowe wskazują na bardzo dobrą skuteczność zarówno w zespole Lennoxa-Gastauta jak i Dravet w zakresie redukcji obciążenia chorego napadami oraz dłuższego okresu bez napadów, a także korzystny profil bezpieczeństwa fenfluraminy.

Autorzy drugiego z włączonych przeglądów systematycznych - Tabaee Darnavandi 2023 (obejmujący m.in. badanie Knupp 2022) także dowodzą, że fenfluramina zmniejsza częstość napadów zarówno u pacjentów z zespołem Lennoxa-Gastauta (m.in. redukcja częstości występowania DSs ≥50%: RR=2,44 [95%CI: 1,19; 5,00]) jak i z zespołem Dravet (m.in. ≥50% redukcja częstości napadów MCSF dla FF vs PLA (66% vs 18%): OR=17,42 [95%CI: 6,94; 43,72], p<0,05; ≥75% redukcja częstości napadów dla FF vs PLA (42% vs 4%): OR=29,97 [95%CI: 6,89; 130,41], p=0,01). Pozostałe 4 przeglądy systematyczne i metaanalizy przeprowadzone już wyłącznie w populacji chorych z zespołem Dravet również wykazały wysoką skuteczność fenfluraminy m.in. w zakresie:

- istotnej statystycznie większej redukcji miesięcznej częstości wszystkich napadów w grupie FF vs PLA: MD=-39,69 [95%CI: -46,71; -32,68]%, p<0,00001 (badanie Sharawat 2021);
- istotnie statystycznie większego odsetka chorych, u których (FF niezależnie od dawki vs PLA) wystąpiła (badanie Wu 2022):
  - ≥50% redukcja napadów drgawkowych (53% vs 16%): RR=5,61 [95%CI: 2,73; 11,54], p<0,05;
  - blisko 100% redukcja napadów drgawkowych (9% vs 0,38%): RR=8,65 [95%CI: 1,15; 65,26], p<0,05;
- istotnie statystycznie większego odsetka chorych ze 100% redukcją miesięczną częstością występowania napadów drgawkowych : RR=5,75 [95%CI: 1,03; 32,07], p<0,05 (badanie Zhang 2021);

Odnotowane w niektórych badaniach, w grupie fenfluraminy większe częstości występowania wybranych zdarzeń niepożądanych, głównie zmniejszonego apetytu, biegunki i spadku masy ciała nie wydają się być znaczące, szczególnie biorąc pod uwagę skuteczność FF w zakresie redukcji częstości napadów drgawkowych zarówno w populacji chorych na zespół Dravet jak i zespół Lennoxa-Gastauta. Dodatkowym uzasadnieniem jest fakt, iż wymienione zdarzenia nie są związane z układem sercowo-naczyniowym.

W badaniach przedklinicznych dowiedziono, że mechanizm działania fenfluraminy jest unikatowy pośród AEDs. Omawiana substancja wykazuje podwójną aktywność farmakologiczną, polegającą na wzmacnianiu swoistej aktywności receptorów serotoninergicznych oraz pozytywnej modulacji receptorów σ-1, prawdopodobnie obniżając aktywność napadową poprzez przywrócenie równowagi pomiędzy hamującym działaniem neuroprzekaźnika GABA, a pobudzeniem glutaminergicznym (Martin 2020, Sourbron 2017, Martin 2021). Podwójny sposób działania fenfluraminy może przyczyniać się do poprawy w zakresie wyników niezwiązanych z napadami padaczkowymi, a w szczególności do poprawy funkcji wykonawczych (Bishop 2021, Bishop 2021 a). Omówiony dualizm w mechanizmie działania fenfluraminy pozwala wnioskować, iż jest to nowa, skuteczna opcja terapeutyczna zarówno dla chorych z zespołem Lennoxa-Gastauta jak i z zespołem Dravet (Knupp 2022, Specchio 2020).

Na podstawie przedstawionych dowodów wykazano, że w leczeniu zespołu Lennoxa-Gastauta fenfluramina podawana w dawce 0,7 mg/kg/d znacząco redukuje częstość występowania napadów prowadzących do upadku oraz wykazuje zbliżoną skuteczność do tej wykazanej w dotychczas opublikowanych badaniach klinicznych dotyczących leczenia padaczek

lekoopornych innymi, nowymi lekami, które nie są refundowane w Polsce (m.in. sotiklestat, kannabidiol) (Devinsky 2018, Hahn 2020, Thiele 2018). Analiza przeprowadzona w oparciu o wyniki badań dotyczących leczenia zespołu Dravet również wykazała wysoką skuteczność fenfluraminy m.in. w zakresie istotniej statystycznie redukcji całkowitej częstości występowania napadów, napadów drgawkowych, napadów niedrgawkowych czy innych typów napadów tj. napady toniczne oraz wydłużenia czasu bez napadów. Obecne strategie wykorzystywane w leczeniu LGS i DS zalecają politerapię złożoną z leków należących do różnych klas i działających według różnych mechanizmów (Amrutkar 2021).

Podsumowując powyższe wyniki, dotyczące porównania stosowania fenfluraminy w dawce 0,7 mg/kg/d (w zespole Lennoxa-Gastauta oraz w zespole Dravet u chorych nieprzyjmujących styrypentolu) i 0,4 mg/kg/d (w zespole Dravet w przypadku jednoczesnego przyjmowania styrypentolu) w porównaniu do placebo w terapiach dodanych do aktualnego leczenia zespołu LGS i DS, wykazano istotną statystycznie większą skuteczność fenfluraminy m.in. w zakresie: **redukcji całkowitej częstości napadów, redukcji: napadów prowadzących do upadku, policzalnych napadów ruchowych, uogólnionych napadów toniczno-klonicznych, napadów tonicznych i atonicznych, odsetka chorych osiągających redukcję częstości napadów na poszczególnych poziomach (≥25%, ≥50%, ≥75%), wydłużenia okresu bez napadów drgawkowych, a także w zakresie istotnej klinicznie poprawy jakości życia, zarówno w ocenie opiekunów jak i badaczy** przy jednocześnie akceptowalnym profilu bezpieczeństwa.

12 Wyniki końcowe z przeglądu badań

Poszukiwano randomizowanych badań pierwotnych oraz opracowań wtórnych, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo fenfluraminy w porównaniu z placebo w terapii dodanej do terapii standardowej oraz badań, oceniających efektywność praktyczną fenfluraminy w populacji chorych z zespołem Dravet i zespołem Lennoxa-Gastauta.

W celu odnalezienia badań spełniających kryteria włączenia 26 września 2023 r. przeprowadzono przegląd piśmiennictwa w systemach baz danych: MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library, Centre for Reviews and Dissemination*. Korzystano z referencji odnalezionych doniesień.

W wyniku wyszukiwania randomizowanych badań pierwotnych oceniających skuteczność W ramach przeglądu systematycznego poszukiwano randomizowanych badań pierwotnych oraz opracowań wtórnych, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo fenfluraminy w porównaniu z placebo w terapii dodanej do terapii standardowej (SoC) oraz badań oceniających efektywność praktyczną fenfluraminy w populacji chorych z zespołem Lennoxa-Gastauta i zespołem Dravet.

Do dnia 26 września 2023 r. zidentyfikowano:

- dla zespołu Lennoxa-Gastauta:
  - 1 randomizowane badanie kliniczne porównujące skuteczność i bezpieczeństwo fenfluraminy z placebo (Knupp 2022);
  - 2 opracowania wtórne;
  - dodatkowe dowody naukowe: 2 jednoramienne badania kliniczne Knupp 2022 - ocena OLE (ang. *open-label extension*), Lagae 2018;
- dla zespołu Dravet:
  - 2 randomizowane badania kliniczne porównujące skuteczność i bezpieczeństwo fenfluraminy z placebo (Lagae 2019 – u chorych niestosujących styrypentolu i Nabbout 2020 - u chorych stosujących styrypentol);
  - 7 opracowań wtórnych;
  - dodatkowe dowody naukowe: 1 jednoramienne badanie kliniczne (Sullivan 2020).

W przypadku raportowania zmiany danego parametru porównywano końcowy wynik badania ze stanem początkowym.

Analiza skuteczności - zespół Lennoxa-Gastauta

Analiza skuteczności fenfluraminy w dawce 0,7 mg/kg/d[25] w porównaniu z placebo, stosowanymi w terapiach dodanych do aktualnie stosowanego leczenia w populacji chorych z zespole Lennoxa-Gastauta wykazała:

- napady prowadzące do upadku:
  - mediana częstości występowania:
    - dla okresu T+M **istotnie statystycznie większą skuteczność fenfluraminy** w zakresie redukcji mediany (-26,5% vs -7,6%): MD=-19,9% [95%CI: -31,0; -8,7], p=0,001;
    - dla okresu M **istotnie statystycznie większą skuteczność fenfluraminu** w zakresie redukcji mediany (-27% vs -7%): MD=-20,3% [95%CI: -31,6; -8,9], p=0,001;
  - odsetek chorych, który uzyskali:
    - dla okresu T+M:
      - ≥75% redukcję napadów prowadzących do upadku: był porównywalny w obydwu grupach (8% vs 3%): OR=2,45 [95%CI: 0,61; 9,80], p=ns; RD=0,05 [95%CI: -0,02; 0,11], p=ns; $NNT_{14\ tyg.}$=na;
      - ≥50% redukcję napadów prowadzących do upadku: był **istotnie statystycznie większy w grupie fenfluraminy (25% vs 10%)**: OR=2,93 [95%CI: 1,26; 6,81], p=0,01; RD=0,15 [95%CI: 0,04; 0,26], p=0,009; $NNT_{14\ tyg.}$= 7 [95%CI: 4; 26];
      - ≥25% redukcję napadów prowadzących do upadku: był **istotnie statystycznie większy w grupie fenfluraminy (52% vs 31%)**: OR=2,38 [95%CI: 1,28; 4,42], p=0,006; RD=0,21 [95%CI: 0,06; 0,35], p=0,005; NNT14 tyg.=5 [95%CI: 3; 16].
      - odsetek chorych, u których nie wystąpiły napadów prowadzących do upadku[26] był zbliżony w obydwu grupach (1% vs 2%): OR=0,49 [95%CI: 0,04; 5,55], p=ns; RD=0,21[95%CI: 0,06; 0,35], p=ns; $NNT_{14\ tyg.}$=na.
    - dla okresu M odsetek chorych, którzy uzyskali redukcję napadów prowadzących do upadku na wszystkich ocenianych poziomach **był istotnie statystycznie większy w grupie fenfluraminy**:

[25] Z uwagi na fakt, iż dawka 0,7 mg/kg/d jest dawką podtrzymującą, a dawka 0,2 mg/kg/d jedynie dawką inicjującą, w niniejszej analizie ograniczono się do oceny skuteczności FF podawanej w dawce podtrzymującej.

[26] Obejmuje również chorych u których wystąpił 1 napad prowadzący do upadku - w obydwu grupach był to 1 pacjent.

- **≥75% redukcja napadów prowadzących do upadku (14% vs 3%):** OR=4,48 [95%CI: 1,22; 16,49], p=0,02; RD=0,10 [95%CI: 0,02; 0,19], p=0,01; $NNT_{12\ tyg.}$=10 [95%CI: 6; 47];
- **≥50% redukcja napadów prowadzących do upadku (31% vs 13%):** OR=4,48 [95%CI: 1,22; 16,49], p=0,004; RD=0,18 [95%CI: 0,06; 0,30], p=0,003; $NNT_{12\ tyg.}$= 6 [95%CI: 4; 16];
- **≥25% redukcja napadów prowadzących do upadku (54% vs 33%):** OR=4,48 [95%CI: 1,22; 16,49], p=0,01; RD=0,20 [95%CI: 0,05; 0,34], p=0,008; $NNT_{12\ tyg.}$=6 [95%CI: 3; 20].

  - większą procentową redukcję mediany częstości występowania napadów prowadzących do upadku vs *baseline* u chorych przyjmujących fenfluraminę w porównaniu z placebo:
    - w populacji chorych w wieku (≥18-35 lat): odpowiednio o 36,3% i 17,8%;
    - w populacji chorych w wieku (2-17 lat): odpowiednio o 20,3% i 4,8%.

- policzalne napady ruchowe
  - mediana częstości występowania:
    - dla okresu T+M zaobserwowano **istotnie statystycznie większą redukcję w grupie fenfluraminy vs placebo (-26,3% vs -8,4%):** MD=-18,2% [95%CI: -28,2; -8,2], p=0,001;
    - dla okresu M redukcja mediany była **istotnie statystycznie większa w grupie fenfluraminy (-28,3% vs -10,2%):** MD=-18,2% [95%CI: -28,9; -7,4], p=0,001.

- uogólnione napady toniczno-kloniczne:
  - mediana częstości występowania:
    - dla okresu T+M: **istotnie statystycznie większą skuteczność fenfluraminy (-45,7% vs 3,7%):** MD=-50,3% [95%CI: -76,7; -23,8], p=0,001;
    - dla okresu M: **istotną statystycznie różnicę na korzyść $FF_{0,7}$ (-52,6% vs 2,6%):** MD=-52,8% [95%CI: -80,3; -25,3], p=0,001.

- napady toniczne:
  - mediana częstości występowania:
    - dla okresu T+M: porównywalną redukcję w obydwu grupach (-31,3% vs -13,3%): MD=-16,9% [95%CI: -34,1; 0,4], p=ns;
    - dla okresu M: zbliżoną skuteczność $FF_{0,7}$ vs PLA (37% vs 11%): MD=-52,8% [95%CI: -80,3; -25,3], p=0,001.

- napady atoniczne:
  - mediana częstości występowania:

- dla okresu T+M: brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami (-34,4% vs -27,7%): MD=-5,3% [95%CI: -39,9; 29,4], p=ns;
- dla okresu M: zbliżone obniżenie analizowanego parametru w obydwu grupach $FF_{0,7}$ vs PLA (37% vs 11%): MD=-10,2% [95%CI: -42,9; 22,5], p=ns.

- napady toniczne i atoniczne:
  - mediana częstości występowania:
    - dla okresu T+M: **istotnie statystycznie większą skuteczność fenfluraminy w porównaniu do placebo** (-46,7% vs -6,8%): MD=-31,5% [95%CI: -61,1; -2,0], p=0,046;
    - dla okresu M redukcja mediany była **istotnie statystycznie większa w grupie fenfluraminy (49,6% vs 10,5%): MD=-35,1% [95%CI: -67,1; -3,1], p=0,036.**

- jakość życia:
  - ocena badaczy wg skali CGI:
    - klinicznie istotną poprawę jakości życia **odnotowano u istotnie statystycznie większego odsetka chorych leczonych fenfluraminą (26% vs 6%)**: OR=5,34 [95%CI: 1,90; 15,00], p=0,001; RD=0,20 [95%CI: 0,09; 0,31], p=0,0004; $NNT_{14\ tyg.}$=5 [95%CI: 4;12];
    - jakąkolwiek poprawę jakości życia zaobserwowano u zbliżonego odsetka chorych w obydwu grupach (49% vs 34%): OR=1,87 [95%CI: 0,99; 3,53], p=ns; RD=0,15 [95%CI: -0,0008; 0,30], p=ns; $NNT_{14\ tyg.}$=na;
  - ocena opiekunów wg skali CGI:
    - klinicznie istotną poprawę jakości życia **odnotowano u istotnie statystycznie większego odsetka chorych leczonych fenfluraminą (34% vs 5%)**: OR=9,81 [95%: 3,24; 29,66], p<0,0001; RD=0,29 [95%CI: 0,17; 0,40], p<0,00001; $NNT_{14\ tyg.}$=4 [95%CI: 3; 6]
    - jakąkolwiek poprawa jakości życia wystąpiła u **istotnie statystycznie większego odsetka chorych w grupie fenfluraminy** (61% vs 37%): OR=2,69 [95%CI: 1,42; 5,08], p=0,002; RD=0,24 [95%CI: 0,09; 0,39], p=0,002; $NNT_{14\ tyg.}$=5 [95%CI: 3;11].
  - ocena wg skali BRIEF:
    - porównywalną poprawę jakości życia w obydwu grupach w zakresie wszystkich ocenianych domen skali BRIEF – osiągnięte wyniki wskazywały jednak na wyraźne tendencje przemawiające za większą skutecznością stosowania fenfluraminy w porównaniu do placebo:
      - BRI: 29,8% vs 13,3%, p=ns (p<0,08);
      - CRI: 27,7% vs 13,3%, p=bd;
      - GEC: 25,5% vs 11,1%, p=bd.

Analiza skuteczności - zespół Dravet

Wyniki analizy skuteczności fenfluraminy w porównaniu do placebo, stosowanymi w terapiach dodanych do terapii standardowej w populacji chorych z zespołem Dravet były następujące:

- całkowita częstość napadów uległa **istotnie statystycznie większej redukcji w grupie fenfluraminy:**
  - badanie Lagae 2019: w grupie fenfluraminy procentowa zmiana mediany=-68,3% (zakres: -100-35,6) oraz w grupie placebo procentowa zmiana mediany=-16,2% (zakres: -77,6-601); dla porównania **fenfluramina vs placebo p<0,0001;**
  - badanie Nabbout 2020: w grupie fenfluraminy procentowa zmiana mediany=-41,4% (zakres: -100-133,2) oraz w grupie placebo procentowa zmiana mediany=-5,9% (zakres:-73,8-375,6) dla porównania **fenfluramina vs placebo p=0,003;**
- zmiana średniej miesięcznej częstości napadów padaczkowych była **istotnie statystycznie większa na korzyść stosowania fenfluraminy** w obydwu badaniach:
  - Lagae 2019: eMD=-62,3% [95%CI: -47,7; -72,8], p<0,0001; procentowa zmiana mediany: -74,9% (zakres: -100-196,4) w grupie fenfluraminy oraz -19,2% (zakres: -76,1-51,8) w grupie placebo;
  - Nabbout 2020: eMD dla redukcji=54,0% [95%CI: 35,6; 67,2]%, p<0,001; mediana: 63,1% (zakres: -100-115,0) w grupie fenfluraminy oraz 1,1% (zakres: -82,8-435,1) w grupie placebo;
- redukcja średniej miesięcznej częstości napadów padaczkowych na poszczególnych poziomach:

  fenfluramina okazała się istotnie statystycznie skuteczniejsza w zakresie:
  - **≥25% redukcji średniej miesięcznej częstości napadów padaczkowych (80% vs 31%)** - metaanaliza: OR=9,12 [95%CI: 4,41; 18,87], p<0,00001; RD=0,48 [95%CI: 0,36; 0,61], p<0,00001; $NNT_{14\text{-}15\ tyg.}$= 3 [95%CI: 2; 3]:
    - badanie Lagae 2019: w grupie fenfluraminy odnotowano **istotną statystycznie większą redukcję** ww. parametru (90% vs 35%): OR=16,71 [95%CI: 4,93; 56,63], p<0,00001; RD=0,55 [95%CI: 0,38; 0,72], p<0,00001; $NNT_{14\ tyg.}$= 2 [95%CI: 2; 3];
    - badanie Nabbout 2020: **istotnie statystycznie większa redukcja** ww. parametru została osiągnięta w grupie fenfluraminy (70% vs 27%): OR=6,15 [95%CI: 2,43; 15,59], p<0,0001; RD=0,42 [95%CI: 0,23; 0,62], p<0,00001; $NNT_{15\ tyg.}$= 3 [95%CI: 2; 4];
  - **≥50% redukcji średniej miesięcznej częstości napadów padaczkowych (60% vs 8%)** - metaanaliza: OR=18,01 [95%CI: 7,19; 45,11], p<0,00001; RD=0,52 [95%CI: 0,40; 0,64], p<0,00001; $NNT_{14\text{-}15\ tyg.}$= 2 [95%CI: 2; 3]:
    - badanie Lagae 2019: w grupie **fenfluraminy odnotowano istotną statystycznie większą redukcję** ww. parametru (68% vs 12%):

OR=14,54 [95%CI: 4,62; 45,78], p<0,00001; RD=0,55 [95%CI: 0,37; 0,73], p<0,00001; $NNT_{14\ tyg.}$= 2 [95%CI: 2; 3];

- badanie Nabbout 2020: **istotnie statystycznie większa** redukcja ww. parametru została osiągnięta w grupie fenfluraminy (54% vs 5%): OR=24,15 [95%CI: 5,18; 112,64], p<0,0001; RD=0,49 [95%CI: 0,33; 0,65], p<0,00001; $NNT_{15\ tyg.}$= 3 [95%CI: 2; 4];

- **≥75% redukcji średniej miesięcznej częstości napadów padaczkowych (42% vs 2%)** - metaanaliza: OR=30,02 [95%CI: 6,91; 130,38], p<0,00001; RD=0,40 [95%CI: 0,29; 0,51], p<0,00001; $NNT_{14\text{-}15\ tyg.}$= 3 [95%CI: 2; 4]:
  - badanie Lagae 2019: w grupie **fenfluraminy występowała istotnie statystycznie większa redukcja** (50% vs 2%): OR=39,00 [95%CI: 4,87; 312,00], p=0,0006; RD=0,47 [95%CI: 0,31; 0,64], p<0,00001; $NNT_{14\ tyg.}$= 3 [95%CI: 2; 4];
  - badanie Nabbout 2020: **istotnie statystycznie większa redukcja** występowała w grupie fenfluraminy (35% vs 2%): OR=23,04 [95%CI: 2,88; 184,29], p=0,003; RD=0,33 [95%CI: 0,18; 0,48], p<0,0001; $NNT_{15\ tyg.}$= 4 [95%CI: 3; 6];
- **blisko 100% redukcji średniej miesięcznej częstości napadów padaczkowych (13% vs 0%)** - metaanaliza: OR=13,97 [95%CI: 1,78; 109,68], p=0,01; RD=0,13 [95%CI: 0,05; 0,21], p=0,001; $NNT_{14\text{-}15\ tyg.}$= 8 [95%CI: 5; 19]:
  - badanie Lagae 2019: w grupie fenfluraminy odnotowano większą redukcję ww. parametru, jednakże różnica nie osiągnęła istotności statystycznej (18% vs 0%): OR=7,56 [95%CI: 0,38; 151,28], p=ns; RD=0,07 [95%CI: -0,02; 0,17], p=ns; $NNT_{14\ tyg.}$=na;
  - badanie Nabbout 2020: **zbliżony w obydwu grupach odsetek chorych doświadczył blisko 100% redukcji** ww. parametru (2% vs 0%): OR=3,14 [95%CI: 0,12; 79,26], p=ns; RD=0,02 [95%CI: -0,04; 0,09], p=ns; $NNT_{15\ tyg.}$=na;

- W przypadku całkowitej (100%) redukcji średniej miesięcznej częstości napadów padaczkowych, jedynie w grupie fenfluraminy odnotowano 4 takie przypadki, co było niewystarczające do otrzymania istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami (5% vs 0%): OR=5,30 [95%CI: 0,61; 46,28], p=ns; RD=0,05 [95%CI: -0,01; 0,10], p=ns; $NNT_{14\text{-}15\ tyg.}$=na;
- najdłuższy okres bez napadów drgawkowych - metaanaliza: chorzy z grupy **fenfluraminy cieszyli się istotnie statystycznie dłuższymi średnimi okresami bez napadów drgawkowych** w odniesieniu do chorych z grupy placebo: MD=19,21 dni [95%CI: 13,14; 25,28], p<0,00001:

  średnia najdłuższa liczba dni bez napadów w badaniu:
  - badaniu Lagae 2019 była **istotnie statystycznie większa w grupie fenfluraminy**: MD=22,30 dni [95%CI: 13,58; 31,02], p<0,00001;
  - w badaniu Nabbout 2020 wskazywała na **istotnie statystycznie większą skuteczność fenfluraminy**: MD=16,30 dni [95%CI: 7,84; 24,76], p=0,0002;

mediana najdłuższego okresu bez napadów:

- w badaniu Lagae 2019 wynosiła 25,0 dni (zakres 2-97) w grupie fenfluraminy i 9,5 dnia (zakres 2-23) w grupie placebo - oszacowana w publikacji pełnotekstowej różnica median wynosiła 15,5 dni [95%CI: 6; 25], p=0,0001 - co wskazuje na **istotnie statystycznie większą skuteczność fenfluraminy**;
- w badaniu Nabbout 2020 wynosiła 22,0 dni (zakres: 3,0-105,0) w grupie fenfluraminy oraz 13,0 dnia (zakres: 1,0-40,0) w grupie placebo (p=0,004[27]) - co także potwierdzało **istotnie statystycznie większą skuteczność fenfluraminy** w zakresie ocenianego punktu końcowego;

- liczba dni wolnych od napadów w badaniu Nabbout 2020 wynosiła 24,4 dni (zakres: 1,9-28,0) w grupie fenfluraminy oraz 20,3 dni (zakres: 0,0-26,4) w grupie placebo. Autorzy publikacji oszacowali, że **różnica była istotnie statystycznie większa na korzyść stosowania fenfluraminy (p=0,001)**;
- napady niedrgawkowe:
  - w badaniu Lagae 2019 częstość napadów niedrgawkowych[28] została **istotnie statystycznie bardziej zredukowana w grupie fenfluraminy (redukcja o 75,1%) w porównaniu z placebo (redukcja o 55,6%)** - oszacowana w badaniu wartość p<0,035 dla porównania fenfluramina vs placebo, z czego częstość występowania napadów nieświadomości dla porównania została zredukowana o odpowiednio 78,6% vs 54,8%;
  - W badaniu Nabbout 2020 procentowa zmiana mediany częstości występowania napadów niedrgawkowych w odniesieniu do częstości wyjściowych wynosiła -0,5% (zakres: -100,0-611,2) w grupie fenfluraminy oraz -49,7% (zakres: -100,0-529,4) w grupie placebo (p=ns);
- inne typy napadów:
  - mediana częstości występowania innych typów napadów uległa **istotnie statystycznie (p=0,0458) większej redukcji w grupie fenfluraminy** (zmiana=-76,0% ; zakres:-100-69,2) w porównaniu z placebo (zmiana=-55,6% ; zakres:-100-723,6). W przypadku analizy poszczególnych typów napadów procentowa zmiana mediany[21] częstości występowania:
    - napadów mioklonicznych była większa w grupie fenfluraminy (-64,0% vs -34,8%);
    - napadów tonicznych była **istotnie statystycznie większa w grupie fenfluraminy** (-70,1% vs -13,1%; p<0,001).
- dni, w których stosowano doraźne leki ratunkowe:
  - na końcu badania Lagae 2019 oszacowano, że:

[27] Wartość p pochodzi z publikacji pełnotekstowej, dotyczącej badania Nabbout 2020.

[28] Mediana z 28 dni.

- mediana liczby dni[29], w ciągu których pacjenci stosowali doraźne leki ratunkowe, wynosiła 0 dni (zakres: 0-8) w grupie fenfluraminy oraz 1,7 dni (zakres: 0-24) w grupie placebo;
- średnia liczba dni, w ciągu których pacjenci stosowali doraźne leki ratunkowe była istotnie statystycznie mniejsza w grupie fenfluraminy: MD=-2,20 dni [95%CI: -3,74; -0,66], p=0,005;

  - w badaniu Nabbout 2020:
    - chorzy przyjmowali doraźne leki ratunkowe przez porównywalną liczbę dni w miesiącu w obydwu grupach: MD=0,20 dni [95%CI: -0,81; 1,21], p=ns;
    - średnia zmiana liczby dni, w których stosowano doraźne leki ratunkowe na początku vs na końcu badania była zbliżona: MD=0,50 dni [95%CI: -0,94; 1,94], p=ns;

- zmiana masy ciała (w stosunku do masy wyjściowej) w przebiegu badania Lagae 2019 wynosiła:
  - w grupie wiekowej 2-4 lat: 0,4 kg (zakres:-1,5-1,1) w grupie fenfluraminy oraz 1,1 kg (zakres:-0,2-1,4) w grupie placebo;
  - w grupie wiekowej 5-15 lat: -0,9 kg (zakres: -5,9-0,8) w grupie fenfluraminy oraz 1,0 kg (zakres: -1,1-3,6) w grupie placebo;
  - w grupie wiekowej 13-18 lat: -2,6 kg (zakres: -4,5-1,6) w grupie fenfluraminy oraz 0,2 kg (zakres: -0,6-7,6) w grupie placebo;
- jakość życia:
  - ocena badaczy wg skali CGI:
    - stosowanie **fenfluraminy istotnie statystycznie częściej wiązało się z klinicznie istotną poprawą (1 lub 2 pkt.) jakości życia chorych wg oceny CGI-I w porównaniu do placebo (47% vs 15%) - <u>metaanaliza</u>:** OR=6,35 [95%CI: 2,96; 13,61], p<0,00001; RD=0,36 [95%CI: 0,23; 0,49], p<0,00001; $NNT_{14-15\ tyg.}$=3 [95%CI: 3; 5], co potwierdzały wyniki poszczególnych badań:
      - Lagae 2019 (55% vs 10%): OR=11,00 [95%CI: 3,29; 36,75], p<0,0001; RD=0,45 [95%CI: 0,27; 0,63], p<0,00001; $NNT_{14\ tyg}$=3 [95%CI: 2; 4];
      - Nabbout 2020 (44% vs 16%): OR=4,18 [95%CI: 1,53; 11,46], p=0,005; RD=0,28 [95%CI: 0,10; 0,47], p=0,002; $NNT_{15\ tyg}$=4 [95%CI: 3; 11];
    - jakakolwiek poprawa stanu zdrowia występowała **istotnie statystycznie częściej w grupie fenfluraminy (72% vs 32%) - <u>metaanaliza</u>:** OR=5,54 [95%CI: 2,21; 13,89], p=0,0003; RD=0,40

[29] Na 28 dni.

[95%CI: 0,21; 0,59], p<0,0001; $NNT_{15\ tyg.}$= 3 [95%CI: 2; 5], w tym w badaniu:

- ocena opiekunów wg skali CGI:
  - bardzo duża lub duża poprawa stanu zdrowia:
    - w badaniu Lagae 2019 uzyskano **istotnie statystycznie większe korzyści w przypadku stosowania fenfluraminy** w zakresie ocenianego parametru (62% vs 10%): OR=15,00 [95%CI: 4,45; 50,57], p<0,0001; RD=0,53 [95%CI: 0,35; 0,70], p<0,00001; $NNT_{14\ tyg}$=2 [95%CI: 2; 3];
    - w badaniu Nabbout 2020 jakakolwiek poprawa stanu zdrowia odnotowano u zbliżonego odsetka chorych w obydwu grupach (33% vs 21%): OR=41,88 [95%CI: 0,71; 4,96], p=ns; RD=0,40 [95%CI: 0,21; 0,59], p=ns; $NNT_{15\ tyg}$=na;
  - jakakolwiek poprawa stanu zdrowia występowała **istotnie statystycznie częściej w grupie fenfluraminy** w badaniu Nabbout 2020 (61% vs 36%): OR=2,68 [95%CI: 1,13; 6,37], p=0,03; RD=0,24 [95%CI: 0,04; 0,44], p=0,02; $NNT_{15\ tyg.}$= 5 [95%CI: 3; 27].
- ocena wg skali QoLCE:
  - odnotowano zbliżoną w obydwu grupach poprawę jakości życia zgodnie z oceną QoLCE: MD=4,30 pkt. [95%CI: -0,22; 8,82], p=ns.
- ocena wg skali PedsQL:
  - stosowanie **fenfluraminy wiązało się z istotnie statystycznie większą poprawą jakości życia chorych** w porównaniu z placebo: MD=7,50 pkt. [95%CI: 1,82; 13,18], p=0,01.
- ocena wg skali BRIEF:

  W badaniu Lagae 2019 raportowano istotnie statystycznie **większą poprawę jakości życia chorych stosujących fenfluraminy w porównaniu z placebo,** w zakresie ocenianych domen:
  - ocena BRI: MD=-7,40 pkt. [95%CI: -11,63; -3,17], p=0,0006;
  - ocena MI: MD=-12,50 pkt. [95%CI: -21,23; -3,77],p=0,005;
  - ocena GEC: MD=-19,90 pkt. [95%CI: -31,77; -8,03], p=0,001.

<u>Analiza profilu bezpieczeństwa - zespół Lennoxa-Gastauta</u>

Analiza bezpieczeństwa fenfluraminy w dawce 0,7 mg/kg/d[30] w porównaniu z placebo, stosowanymi w terapiach dodanych do aktualnie stosowanego leczenia w populacji chorych z zespołem Lennoxa-Gastauta obejmowała analizę następujących zdarzeń niepożądanych:

[30] Z uwagi na fakt, iż dawka 0,7 mg/kg/d jest dawką podtrzymującą, a dawka 0,2 mg/kg/d jedynie dawką inicjującą, w niniejszej analizie ograniczono się do oceny skuteczności FF podawanej w dawce podtrzymującej.

- poważne zdarzenia niepożądane występowały z porównywalną częstością w grupach fenfluraminy oraz placebo: OR=2,69 [95%CI: 0,81; 8,95], p=ns; RD=0,07 [95%CI: -0,01; 0,15], p=ns; $NNH_{14\ tyg.}$=na;
- zdarzenia niepożądane łącznie występowały istotnie statystycznie częściej w grupie fenfluraminy w porównaniu do placebo (90% vs 75%): OR=2,93 [95%CI: 1,26; 6,81], p=0,01; RD=0,15 [95%CI: 0,04; 0,26], p=0,009; $NNH_{14\ tyg.}$=6 [95%CI: 3; 26];
    - Spośród poszczególnych zdarzeń niepożądanych, z istotnie statystycznie większą częstością występował jedynie spadek apetytu (36% vs 11%): OR=4,26 [95%CI: 1,93; 9,41], p=0,0003; RD=0,24 [95%CI: 0,12; 0,36], p<0,0001; $NNH_{14\ tyg.}$=4 [95%CI: 2;8];

      Z czego z porównywalną częstością w obydwu grupach występowały:
    - senność (17% vs 10%): OR=1,81 [95%CI: 0,74; 4,38], p=ns; RD=0,07 [95%CI: -0,03; 0,17], p=ns; $NNH_{14\ tyg.}$=na;
    - wycieńczenie (18% vs 10%): OR=1,95 [95%CI: 0,81; 4,70], p=ns; RD=0,08 [95%CI: -0,02; 0,18], p=ns; $NNH_{14\ tyg.}$=na;
    - gorączka (8% vs 11%): OR=0,67 [95%CI: 0,24; 1,86], p=ns; RD=-0,03 [95%CI: -0,12; 0,05], p=ns; $NNH_{14\ tyg.}$=na;
    - biegunka (13% vs 5%): OR=3,00 [95%CI: 0,92; 9,83], p=ns; RD=0,08 [95%CI: -0,002; 0,16], p=ns; $NNH_{14\ tyg.}$=na;
    - wymioty (8% vs 6%): OR=1,44 [95%CI: 0,44; 4,71], p=ns; RD=0,02 [95%CI: -0,05; 0,10], p=ns; $NNH_{14\ tyg.}$=na.
- redukcja masy ciała ≥7% masy początkowej dotyczyła zbliżonego odsetka chorych w grupie fenfluraminy oraz placebo: OR=3,72 [95%CI: 0,75; 18,43], p=ns; RD=0,06 [95%CI: -0,01; 0,12], p=ns; $NNH_{14\ tyg.}$=na.
- stan padaczkowy zaobserwowano u porównywalnego odsetka pacjentów w grupie fenfluraminy oraz placebo: OR=3,07 [95%CI: 0,31; 30,12], p=ns; RD=0,02 [95%CI: -0,02; 0,07], p=ns.

Analiza profilu bezpieczeństwa - zespół Dravet:

Analiza bezpieczeństwa fenfluraminy w porównaniu z placebo, stosowanymi w terapiach dodanych do aktualnie stosowanego leczenia w populacji chorych z zespołem Dravet obejmowała analizę następujących zdarzeń niepożądanych:

- **poważne zdarzenia niepożądane występowały u zbliżonego odsetka chorych w grupie fenfluraminy oraz placebo** w badaniu Lagae 2019 (13% vs 10%): OR=1,29 [95%CI: 0,32; 5,19], p=ns; RD=0,02 [95%CI: -0,11; 0,16], p=ns; $NNH_{14\ tyg.}$=na:
    - **hospitalizacja z powodu stanu padaczkowego występowała u porównywalnego odsetka chorych** w obydwu ocenianych grupach (5% vs 5%): OR=1,00 [95%CI: 0,13; 7,47], p=ns; RD=0,00 [95%CI: -0,10; 0,10], p=ns; $NNH_{14\ tyg.}$=na.
- raportowane w badaniu Lagae 2019, niekardiologiczne zdarzenia niepożądane łącznie występowały u istotnie statystycznie większego odsetka chorych leczonych

fenfluraminą (95% vs 65%): OR=10,23 [95%CI: 2,14; 48,85], p=0,004; RD=0,30 [95%CI: 0,14; 0,46], p=0,0003; $NNH_{14\ tyg.}$=3 [95%CI: 2; 7].

- następujące, poszczególne niekardiologiczne zdarzenia niepożądane **występowały ze zbliżoną częstością w obydwu grupach:**
  - senność (10% vs 10%): OR=1,00 [95%CI: 0,23; 4,31], p=ns; RD=0,00 [95%CI: -0,13; 0,13], p=ns; $NNH_{14\ tyg.}$=na;
  - wycieńczenie (10% vs 2%): OR=4,33 [95%CI: 0,46; 40,61], p=ns; RD=0,08 [95%CI: -0,03; 0,18], p=ns; $NNH_{14\ tyg.}$=na;
  - biegunka (18% vs 8%): OR=2,62 [95%CI: 0,63; 10,95], p=ns; RD=0,10 [95%CI: -0,04; 0,24], p=ns; $NNH_{14\ tyg.}$=na;
  - wymioty (8% vs 10%): OR=0,73 [95%CI: 0,15; 3,49], p=ns; RD=-0,03 [95%CI: -0,15; 0,10], p=ns; $NNH_{14\ tyg.}$=na;
  - upadki (0 vs 5%): OR=0,19 [95%CI: 0,01; 4,09], p=ns; RD=-0,05 [95%CI: -0,13; 0,03], p=ns; $NNH_{14\ tyg.}$=na;
  - letarg (18% vs 5%): OR=4,03 [95%CI: 0,78; 20,76], p=ns; RD=0,12 [95%CI: -0,01; 0,26], p=ns; $NNH_{14\ tyg.}$=na;
  - zapalenie nosogardła (18% vs 5%): OR=4,03 [95%CI: 0,78; 20,76], p=ns; RD=0,12 [95%CI: -0,01; 0,26], p=ns; $NNH_{14\ tyg.}$=na;
  - drgawki (8% vs 12%): OR=0,57 [95%CI: 0,13; 2,55], p=ns; RD=-0,05 [95%CI: -0,18; 0,08], p=ns; $NNH_{14\ tyg.}$=na;
  - spadek masy ciała (5% vs 0): OR=5,26 [95%CI: 0,24; 113,11], p=ns; RD=0,05 [95%CI: -0,03; 0,13], p=ns; $NNH_{14\ tyg.}$=na.
- istotnie statystycznie częściej w grupie fenfluraminy w porównaniu do placebo występowały:
  - zdarzenia niepożądane o łagodnej lub umiarkowanej ciężkości (88% vs 60%): OR=4,67 [95%CI: 1,51; 14,45], p=0,008; RD=0,28 [95%CI: 0,09; 0,46], p=0,003; $NNH_{14\ tyg.}$=3 [95%CI: 2; 10];
  - gorączka[31] (5% vs 20%): OR=0,21 [95%CI: 0,04; 1,06], p=ns; RD=-0,15 [95%CI: -0,29; -0,01], p=0,04; $NNH_{14\ tyg.}$=na);
  - infekcje górnych dróg oddechowych[2] (0% vs 12%): OR=0,08 [95%CI: 0,004; 1,49], p=ns; RD=-0,13 [95%CI: -0,23; -0,02], p=0,03; $NNH_{14\ tyg.}$=na);
  - spadek apetytu (38% vs 5%): OR=11,40 [95%CI: 2,40; 54,22], p=0,002; RD=0,33 [95%CI: 0,16; 0,49], p=0,0001; $NNH_{14\ tyg.}$=3 [95%CI: 2; 6].

- poważne niekardiologiczne zdarzenia niepożądane występowały z **porównywalną częstością w grupach fenfluraminy oraz placebo** w badaniu Nabbout 2020 (14% vs 16%): OR=0,86 [95%CI: 0,26; 2,79], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,17; 0,13], p=ns; $NNH_{15\ tyg.}$=na.

[31] Wynik osiągnął istotność statystyczną jedynie w zakresie parametru bezwzględnego.

- niekardiologiczne zdarzenia niepożądane łącznie występowały **z porównywalną częstością w obydwu grupach** badania Nabbout 2020 (98% vs 96%): OR=2,00 [95%CI: 0,17; 22,91], p=ns; RD=0,02 [95%CI: -0,05; 0,10], p=ns; $NNH_{15\ tyg.}$=na;

  Ze zbliżoną częstością w obydwu grupach występowały następujące poszczególnie zdarzenia niepożądane:

  - letarg (14% vs 5%): OR=3,41 [95%CI: 0,65; 17,91], p=ns; RD=0,09 [95%CI: -0,03; 0,21], p=ns; $NNH_{15\ tyg.}$=na;
  - zapalenie nosogardła (16% vs 34%): OR=0,38 [95%CI: 0,14; 1,04], p=ns; RD=-0,18 [95%CI: -0,36; 0,0002], p=ns; $NNH_{15\ tyg.}$=na;
  - drgawki (5% vs 16%): OR=0,26 [95%CI: 0,05; 1,32], p=ns; RD=-0,11 [95%CI: -0,24; 0,01], p=ns; $NNH_{15\ tyg.}$=na;
  - spadek poziomu glukozy we krwi (14% vs 5%): OR=3,41 [95%CI: 0,65; 17,91], p=ns; RD=0,09 [95%CI: -0,03; 0,21], p=ns; $NNH_{15\ tyg.}$=na;
  - zapalenie oskrzeli (12% vs 5%): OR=2,76 [95%CI: 0,51; 15,09], p=ns; RD=0,07 [95%CI: -0,04; 0,18], p=ns; $NNH_{15\ tyg.}$=na.

  Spośród poszczególnych zdarzeń niepożądanych z istotnie statystycznie większą częstością w grupie fenfluraminy odnotowano:

  - spadek apetytu (44% vs 11%): OR=6,17 [95%CI: 2,04; 18,71], p=0,001; RD=0,33 [95%CI: 0,15; 0,50], p=0,0002; $NNH_{15\ tyg.}$=3 [95%CI: 1;6];
  - wycieńczenie (26% vs 5%): OR=7,22 [95%CI: 1,49; 34,88], p=0,01; RD=0,21 [95%CI: 0,07; 0,35], p=0,004; $NNH_{15\ tyg.}$=4 [95%CI: 2; 15];
  - gorączkę (26% vs 9%) - różnica była istotna statystycznie jedynie w zakresie parametru bezwzględnego: OR=3,44 [95%CI: 1,00; 11,82], p=ns; RD=0,16 [95%CI: 0,01; 0,32], p=0,04; $NNH_{15\ tyg.}$=na;
  - biegunkę (23% vs 75): OR=4,14 [95%CI: 1,05; 16,29], p=0,04; RD=0,16 [95%CI: 0,02; 0,31], p=0,03; $NNH_{15\ tyg.}$=6 [95%CI: 3; 56];

- metaanaliza: spadek masy ciała ≥7% masy początkowej występował istotnie statystycznie częściej w grupie fenfluraminy (21% vs 4%): OR=6,98 [95%CI: 1,96; 24,89], p=0,003; RD=0,17 [95%CI: 0,07; 0,26], p=0,0005; $NNH_{14\text{-}15\ tyg.}$=5 [95%CI: 3; 23].

Opracowania wtórne

Włączone do niniejszego raportu opracowanie wtórne Balagura 2020 (obejmujące m. in. badanie Knupp 2022 i włączone w ramach dodatkowych dowodów naukowych badanie Lagae 2018) również przedstawia korzyści wynikające ze stosowania fenfluraminy. Według jego autorów dostępne dane literaturowe wskazują na bardzo dobrą skuteczność zarówno w zespole Lennoxa-Gastauta jak i Dravet w zakresie redukcji obciążenia chorego napadami oraz dłuższego okresu bez napadów, oraz korzystny profil bezpieczeństwa fenfluraminy. Autorzy drugiego z włączonych przeglądów systematycznych - Tabaee Damavandi 2023 (obejmujący m.in. badanie Knupp 2022) także dowodzą, że fenfluramina zmniejsza częstość napadów drgawkowych zarówno u pacjentów z zespołem Lennoxa-Gastauta (m.in. redukcja częstości występowania napadów prowadzących do upadku ≥50%: RR=2,44 [95%CI: 1,19; 5,00]) jak i z zespołem Dravet (m.in. ≥50% redukcja częstości napadów dla porównania

fenfluraminy z placebo (66% vs 18%): OR=17,42 [95%CI: 6,94; 43,72], p<0,05; ≥75% redukcja częstości napadów dla fenfluraminy vs placebo (42% vs 4%): OR=29,97 [95%CI: 6,89; 130,41], p=0,01). Pozostałe przeglądy systematyczne i metaanalizy przeprowadzone już wyłącznie w populacji chorych z zespołem Dravet również wykazały wysoką skuteczność fenfluraminy m.in. w zakresie:

- istotnej statystycznie większej redukcji miesięcznej częstości wszystkich napadów w grupie fenfluraminy w porównaniu z placebo: MD=-39,69 [95%CI: -46,71; -32,68]%, p<0,00001 (badanie Sharawat 2021);
- istotnie statystycznie większego odsetka chorych, u których (fenfluramina niezależnie od dawki vs placebo) wystąpiła (badanie Wu 2022):
  - ≥50% redukcja napadów drgawkowych (53% vs 16%): RR=5,61 [95%CI: 2,73; 11,54], p<0,05;
  - blisko 100% redukcja napadów drgawkowych (9% vs 0,38%): RR=8,65 [95%CI: 1,15; 65,26], p<0,05;
- istotnie statystycznie większego odsetka chorych ze 100% redukcją miesięczną częstością występowania napadów drgawkowych : RR=5,75 [95%CI: 1,03; 32,07], p<0,05 (badanie Zhang 2021);
- istotnie statystycznie większej poprawy jakość życia wg skali CGI-I - w ocenie opiekunów: OR=3,14 [95%CI: 1,74; 5,68], p<0,05 (badanie Lattanzi 2023).

Ocena efektywności praktycznej

W ramach oceny efektywności praktycznej fenfluraminy w populacji chorych z zespołem Dravet włączono badania 4 jednoramienne, w tym 3 badania prospektywne: EU EAP, Specchio 2020, Jensen 2022 i 1 badanie retrospektywne: Strzelczyk 2021.

W przebiegu badania EU EAP odnotowano redukcję częstości napadów drgawkowych, a u ponad połowy pacjentów wystąpiła pogłębiona redukcja miesięcznej częstości występowania napadów drgawkowych. Zdarzenia niepożądane wystąpiły u 47% pacjentów. Najczęstszymi były: utrata apetytu (21%), senność (16%) i psychiatryczne/behawioralne zdarzenia niepożądane (9%).

W badaniu Specchio 2020, chorzy doświadczyli średnio 57,1% (SD=54,4) redukcji częstości napadów drgawkowych (mediana=77,4% (zakres: 53,6-93,6), a ponadto <25% redukcja częstości napadów drgawkowych dotyczyła 17,8% chorych, ≥25% - 82,2%, ≥50% aż 82,2% chorych. U 55,6% oraz 11,1% pacjentów odnotowano odpowiednio ≥75% i 100% redukcję częstości wspomnianych napadów. W zakresie oceny bezpieczeństwa, najczęściej obserwowano spadek apetytu (13%).

W badaniu Jensen 2022 oceniano jakość życia opiekunów/rodziców oraz chorych na zespół Dravet. W opinii opiekunów/rodziców, u 92% chorych odnotowano co najmniej 1 korzyść związaną z napadami drgawkowymi tj. zmniejszenie częstości występowania napadów padaczkowych (91%), ograniczenie liczby czynników wyzwalających napady (66%), krótszy czas rekonwalescencji po napadzie (51%) oraz poprawa funkcjonowania po napadzie drgawkowym (49%). 86% rodziców/opiekunów stwierdziło, że u chorego wystąpiła co najmniej 1 korzyść w zakresie jakości życia, co potwierdziło 86% chorych. Dodatkowo 52% rodziców/opiekunów uznało, że dzięki zastosowanej terapii, poprawie uległy relacje

pacjenta z rodzeństwem. Rodzice/opiekunowie raportowali także zauważalne korzyści terapii w swoim życiu tj. zmniejszone poczucie przytłoczenia (72%), redukcję stresu (69%), zmniejszenie uczucia lęku i depresji (69%), poprawę jakości snu (74%), poprawę relacji z partnerem/partnerką (46%) oraz opuszczanie mniejszej liczby dni w pracy (62%).

W badaniu Strzelczyk 2021, redukcja częstości napadów na poziomach ≥25%, ≥50%, ≥75% i ≥100% po 12 miesiącach terapii występowała odpowiednio u 70%, 63%, 37% i 9% pacjentów włączonych do badania. W przypadku redukcji częstości uogólnionych napadów toniczno-klonicznych wymienione poziomy redukcji odnotowano odpowiednio u 63%, 54%, 37% i 12% chorych. Średnia liczba dni, w których występowały napady w ciągu 3 miesięcy przed terapią wynosiła 12,9 dni (SD=9,2), a mediana 10,0 dni (zakres: 0,5-30). Średnia liczba dni, w których napady występowały z kolei w ciągu ostatnich 3 miesięcy terapii wynosiła 7,1 dnia (SD=9,1) - mediana=3,0 dni (zakres: 0-30). W przebiegu badania zdarzenia niepożądane pojawiły się u 56% pacjentów, z czego najpopularniejszymi były: senność (36%) oraz spadek apetytu (22%). W badaniu Strzelczyk 2021 wykazano również, że po rozpoczęciu leczenia fenfluraminą 45% pacjentów przerwało leczenie co najmniej jednym współistniejącym lekiem przeciwpadaczkowym, a dawkę współistniejącego leku przeciwpadaczkowego zmniejszono u kolejnych 23% pacjentów. Stosowanie fenfluraminy wiązało się ze zmniejszeniem liczby lub dawki jednocześnie stosowanych leków przeciwpadaczkowych u 68% pacjentów (Strzelczyk 2021).

Dodatkowe dowody naukowe - zespół Lennoxa-Gastauta

W ramach dodatkowych dowodów naukowych włączono 2 jednoramienne badania dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa fenfluraminy w populacji chorych z zespołem Lennoxa-Gastauta.

Drugi, jednoramienny etap badania Knupp 2022 - ocena OLE, obejmował ocenę następujących punktów końcowych:

- w ramach oceny skuteczności:
  - napady prowadzące do upadku:
    - mediana częstości napadów prowadzących do upadku w przebiegu całego badania została zredukowana o 28,6% (p<0,0001);
    - zmiana mediany częstości występowania napadów prowadzących do upadku była porównywalna w obydwu ocenianych grupach wiekowych:
      - -25,6% w grupie wiekowej 2 - <18 lat (p<0,0037);
      - -39,0% w grupie wiekowej ≥18 - 35 lat (p<0,0001);
    - redukcja mediany, u chorych, przyjmujących fenfluraminę w dawce 26 mg/d była porównywalna w populacji pacjentów o masie <37,5 kg (28%) oraz ≥37,5 kg (29,0%);
    - odnotowano **istotną statystycznie redukcję częstości napadów prowadzących do upadku w porównaniu ze stanem wyjściowym** na poszczególnych poziomach:

- ≥75% redukcja częstości napadów prowadzących do upadku wystąpiła u 11,6% pacjentów (wskaźnik odpowiedzi ResR [95%CI: 7,9%; 16,4%], p<0,05);
- ≥50% zmniejszenie częstości napadów prowadzących do upadku wystąpiło u 31,1% chorych (ResR [95%CI: 25,3%; 37,4%], p<0,05);
- ≥25% redukcja napadów prowadzących do upadku dotyczyła 54,8% chorych;
- u 1,2% chorych odnotowano brak lub wystąpienie 1 napadu prowadzącego do upadku;

▪ po roku terapii, istotna statystycznie redukcja częstości napadów prowadzących do upadku w porównaniu ze stanem wyjściowym obejmowała

- ≥75% redukcja napadów prowadzących do upadku: 25,3% chorych;
- ≥55% redukcja napadów prowadzących do upadku: 51,2% chorych;
- ≥25% redukcja napadów prowadzących do upadku: 70,6% chorych;
- u 6,5% pacjentów odnotowano brak lub wystąpienie 1 napadu prowadzącego do upadku.

○ napady nieprowadzące do upadku:

▪ zmiana mediany częstości występowania napadów nieprowadzących do upadku w przebiegu badania OLE wynosiła -45,9% (p=0,0038);

▪ zmiana mediany częstości występowania napadów nieprowadzących do upadku była porównywalna w obydwu ocenianych grupach wiekowych:

- -43,8% w grupie wiekowej 2 - <18 lat (p=ns);
- -54,9% w grupie wiekowej ≥18 - 35 lat (p=0,0029).

○ w przypadku pozostałych typów napadów, ocenianych w przebiegu OLE, zmiana mediany częstości występowania:

▪ uogólnionych napadów toniczno-klonicznych wynosiła -48,8% (IQR: -14,9%; -83,7%, p<0,0001);

▪ napadów tonicznych wynosiła -35,8% (IQR: -65,9%;13,4%, p<,0001);

▪ napadów atonicznych wynosiła -33,3% (IQR:-78.1%; 44.8%; p =ns);

▪ napadów tonicznych i atonicznych wynosiła -29,9% (IQR: -66,8%; 25,5%; p=ns).

○ liczba dni wolnych od napadów:

        - fenfluramina przyczyniła się do zwiększenia liczby dni wolnych od napadów prowadzących do upadku o 41,6% (w odniesieniu do początku etapu *core study*); bezwzględna zmiana mediany wynosiła 1,93 dnia na 28 dni (p<0,0001);
        - mediana najdłuższego czasu wolnego od napadów prowadzących do upadku wzrosła z 2,0 dni (zakres: 1-17 dni) do 6,0 dni (zakres: 1-365 dni).
    - jakość życia wg skali CGI:
        - w całym przebiegu OLE:
            - w ocenie badaczy klinicznie istotna poprawa (duża poprawa lub bardzo duża poprawa) została odnotowana u 37,6% chorych oraz jakakolwiek poprawa - u 56,5% chorych;
            - w ocenie opiekunów klinicznie istotna poprawa wystąpiła u 35,2% pacjentów, a jakakolwiek poprawa u 59,1% chorych;
        - po 1. roku terapii fenfluraminą:
            - w ocenie badaczy, występowanie klinicznie istotnej poprawy (duża poprawa lub bardzo duża poprawa) zaobserwowano u 49,2% chorych oraz jakiejkolwiek poprawy - u 73,5% chorych;
            - w ocenie opiekunów klinicznie istotna poprawa wystąpiła u 48,8% pacjentów, a jakakolwiek poprawa u 76,7% chorych.
- w ramach oceny bezpieczeństwa zaobserwowano, że:
    - zdarzenia niepożądane wystąpiły u większości chorych z czego w większości przypadków miały one charakter łagodny lub umiarkowany (76,1%); najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym był spadek apetytu (16%), pozostałe występujące z częstością ≥10% to: wycieńczenie (13%), zapalenie nosogardła (13%), drgawki (11%).
    - ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 16% pacjentów.
    - u 12 (4,9%) chorych wystąpiły zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia.
    - redukcja masy ciała ≥7% masy początkowej wystąpiła u 17,0% chorych 33,3% z tych pacjentów przybrało na wadze do czasu zakończenia badania.
    - w przebiegu OLE odnotowano 1 zgon, który był niezwiązany z badanym leczeniem.

W jednoramiennym badaniu Lagae 2018:

- w ramach oceny skuteczności:
    - odnotowano 53% redukcję mediany częstości napadów drgawkowych (w odniesieniu do stanu wyjściowego).

  - zaobserwowano 60% redukcję mediany częstości napadów drgawkowych (w odniesieniu do stanu wyjściowego) w populacji chorych, którzy ukończyli 20-tygodniowe leczenie fenfluraminą.
  - w pierwszej części badania ≥50% redukcja mediany częstości napadów wystąpiła u 62% chorych;
  - w drugiej części badania ≥50% redukcję mediany częstości napadów odnotowano u 58% pacjentów;
  - w 15. miesiącu *extension study* (w odniesieniu do częstości wyjściowej), u 66,7% chorych zaobserwowano ≥50% redukcję mediany częstości napadów, a u 33,3% pacjentów ≥75% redukcję wspomnianej mediany.
- w ramach oceny bezpieczeństwa zaobserwowano, że częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych były porównywalne na obydwu etapach badania; najczęstszym zdarzeniem niepożądanym był spadek apetytu (n=3), który powrócił do normy u 2 pacjentów, którzy kontynuowali udział w drugim etapie badania; u dwóch chorych, spadek apatytu spowodował redukcję dawki fenfluraminy, żaden z pacjentów nie oświadczył klinicznie lub echokardiograficznie znaczących objawów wskazujących na problemy z zastawkami serca czy nadciśnienie płucne; pozostałe zdarzenia niepożądane, które wystąpiły w przebiegu badania to: zmniejszona czujność (15%), problemy ze snem (8%), wycieńczenie (8%), zmęczenie (8%), senność (8%).

Dodatkowe dowody naukowe - zespół Dravet

Badanie Sullivan 2020, włączone w ramach dodatkowych dowodów naukowych, dotyczyło oceny skuteczności i bezpieczeństwa fenfluraminy w populacji chorych z zespołem Dravet. Obejmowało ono pacjentów włączonych do randomizowanych, podwójnie zaślepionych badań Lagae 2019 i Nabbout 2020.

Wyniki oceny skuteczności fenfluraminy w populacji chorych z zespołem Dravet, uzyskane w badaniu Sullivan 2020:

- częstość napadów drgawkowych:
  - 70,6% (mediana) redukcja częstości napadów drgawkowych, utrzymująca się przez cały okres trwania terapii (mediana=256 dni; zakres: 57-634 dni);
  - mediana procentowej redukcji częstości napadów drgawkowych była zbliżona u pacjentów w wieku <6 lat (75,7%) i ≥6 lat (64,7%);
  - redukcja częstości napadów drgawkowych (osiągnięta w każdym ocenianym punkcie czasowym) na poszczególnych poziomach została uzyskana u następujących odsetków chorych:
    - ≥25% redukcja częstości napadów dragawkowych: 77,8% chorych;
    - ≥50% redukcja częstości napadów dragawkowych: 64,4% chorych;
    - ≥75% redukcja częstości napadów dragawkowych: 41,2% chorych.
  - liczba dni, w ciągu których u chorego występowała redukcja częstości napadów drgawkowych na poszczególnych poziomach:

        - ≥50% redukcja częstości napadów drgawkowych występowała przez 80% czasu trwania badania;
        - ≥75% redukcja częstości napadów drgawkowych występowała przez 68% dni;
    - u 2,8% nie wystąpił ani jeden napad drgawkowy w czasie całego czasu obserwacji (zakres: 62-545 dni);
- doraźne leki ratunkowe stosowano przez 0,3 dnia w miesiącu (mediana); 34,9% chorych nie stosowało żadnych doraźnych leków ratunkowych w całym przebiegu badania;
- ocena jakości życia:
    - porównywalny odsetek chorych uzyskał dużą lub bardzo dużą poprawę jakości życia wg skali CGI-I w najaktualniejszej ocenie opiekunów (61,1%) oraz badaczy (65,9%).

W ramach oceny bezpieczeństwa w badaniu Sullivan 2020, w publikacji pełnotekstowej raportowano zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u ≥10% chorych. U większości pacjentów odnotowano występowania wspomnianych zdarzeń niepożądanych (89,7%). Najczęściej była to gorączka (22%), zapalenie nosogardła (19%) oraz spadek apetytu (16%).

13 Wnioski

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania fenfluraminy (Fintepla®, UCB Pharma) w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Dravet i zespołem Lennoxa-Gastauta jako dodatek do leczenia innymi lekami przeciwpadaczkowymi u pacjentów w wieku od 2 lat.

Zespół Lennoxa-Gastauta i zespół Dravet to encefalopatie padaczkowe i/lub rozwojowe o szerokim zakresie etiologii. Spośród znanych zespołów padaczkowych wieku dziecięcego **zespoły Lennoxa-Gastauta i Dravet należą do zespołów o najcięższym przebiegu**. Napady padaczkowe o zróżnicowanej morfologii są **lekooporne, a upośledzenie umysłowe, jak i zaburzenia zachowania, mają charakter postępujący** (AOTMiT 2021).

Mechanizm działania fenfluraminy jest **unikatowy spośród refundowanych w Polsce leków przeciwpadaczkowych**. Omawiana substancja wykazuje **podwójną aktywność farmakologiczną**, polegającą na wzmacnianiu swoistej aktywności receptorów serotoninergicznych oraz pozytywnej modulacji receptorów σ-1, prawdopodobnie obniżając aktywność napadową poprzez przywrócenie równowagi pomiędzy hamującym działaniem neuroprzekaźnika GABA, a pobudzeniem glutaminergicznym (ChPL Fintepla, Martin 2020, Sourbron 2017, Martin 2021).

Komisja Europejska przyznała chlorowodorkowi fenfluraminy **status leku sierocego** w leczeniu zespołu Dravet dnia 18 grudnia 2013 r., natomiast w leczeniu zespołu Lennoxa-Gastauta - dnia 27 lutego 2017 r. (EMA 2020, EMA 2023).

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa fenfluraminy w porównaniu do terapii standardowej, stosowanej w leczeniu zespołu Lennoxa-Gastauta, przedstawiono na podstawie 1 randomizowanego badania Knupp 2022 oraz 2 przeglądów systematycznych. Dla porównania fenfluraminy z placebo, dodanymi do terapii standardowo stosowanych w leczeniu zespołu Dravet, włączono 2 randomizowane badania kliniczne (Lagae 2019 i Nabbout 2020) i 7 przeglądów systematycznych (Balagura 2020, Devi 2021, Lattanzi 2023, Tabaee Damavandi 2023, Sharawat 2021, Wu 2022 oraz Zhang 2021). Efektywność praktyczną fenfluraminy w leczeniu zespołu Dravet oceniano na podstawie 4 badań jednoramiennych (EU-EAP, Jensen 2022, Specchio 2020 i Strzelczyk 2021). W ramach dodatkowych dowodów naukowych włączono również 2 jednoramienne badania, dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa fenfluraminy w populacji chorych z zespołem Lennoxa-Gastauta (2. część badania Knupp – ocena OLE, badanie Lagae 2018) oraz 1 badanie kliniczne, dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa fenfluraminy w populacji chorych z zespołem Dravet (Sullivan 2020).

Stosowanie fenfluraminy dodanej do leczenia innymi lekami przeciwpadaczkowymi u chorych z zespołem Dravet związane jest m.in. z **istotnie statystycznie większą redukcją całkowitej i średniej miesięcznej częstości występowania wszystkich napadów** (odpowiednio o 68,3% i 74,9% u chorych niestosujących styrypentolu oraz 41,4% i 54,0% u chorych stosujących styrypentol), **oraz z uzyskaniem istotnie statystycznie większych odsetków chorych osiągających poszczególne poziomy redukcji napadów drgawkowych** (≥75%, ≥50% i ≥25%), w porównaniu ze stosowaniem placebo dodanego do leczenia innymi lekami przeciwpadaczkowymi, przy profilu bezpieczeństwa zbliżonym do placebo. U chorych

leczonych fenfluraminą obserwowano także dłuższy okres bez napadów drgawkowych oraz istotnie statystycznie częstsze występowanie istotnej klinicznie poprawy jakości życia.

Dodanie fenfluraminy do leczenia standardowego w populacji chorych z zespołem Lennoxa-Gastauta związane jest z **istotnie statystycznie większą redukcją częstości napadów padaczkowych (prowadzących do upadku o 19,9%, policzalnych napadów ruchowych o 18,2%, uogólnionych napadów toniczno-klonicznych o 50,3% oraz napadów tonicznych i atonicznych o 31,5%) oraz uzyskaniem istotnie statystycznie większych odsetków chorych osiągających poszczególne poziomy redukcji napadów prowadzących do upadku** (≥50% i ≥25%) w porównaniu do placebo dodawanego do leczenia standardowego, przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa (w tym bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego). Stosowanie fenfluraminy związane jest także z istotnie statystycznie częstszym występowaniem istotnej klinicznie poprawy jakości życia chorych.

Na podstawie odnalezionych jednoramiennych badań klinicznych można dodatkowo wnioskować **o długoterminowych korzyściach (m.in. w zakresie redukcji częstości: napadów drgawkowych, zarówno prowadzących jak i nieprowadzących do upadku, zwiększenia liczby dni wolnych od napadów czy też poprawy jakości życia chorych) wynikających ze stosowania fenfluraminy u chorych z zespołem Lennoxa-Gastauta i zespołem Dravet.**

Stosowanie fenfluraminy w leczeniu chorych z zespołem Dravet w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej związane jest **ze zmniejszeniem liczby lub dawki jednocześnie stosowanych leków przeciwpadaczkowych u 68% pacjentów** (Strzelczyk 2021).

Udowodniona redukcja częstości występowania napadów toniczno-klonicznych przez fenfluraminę może przełożyć się na **redukcję częstości występowania SUDEP w populacji chorych z zespołem Dravet.**

W Polsce lekiem pierwszego rzutu w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołami Lennoxa-Gastauta i Dravet jest kwas walproinowy, nie ma natomiast ustalonego postępowania terapeutycznego, które odnosiłoby się do kolejnych etapów terapii (po nieskuteczności leczenia pierwszej linii). W wytycznych PTN 2022 przedstawiono jedynie leki opcjonalne - nie omówiono kolejności ich wdrażania czy kombinacji, w których mogą być stosowane. Starannie dobrana terapia, uwzględniająca jak największą ilość czynników, wpływających na przebieg i rozwój choroby odgrywa kluczową rolę w leczeniu tych niezwykle ciężkich i lekoopornych encefalopatii padaczkowych. Z uwagi na fakt, iż pełna etiologia omawianych chorób często jest nieznana oraz wieloczynnikowa, wybranie odpowiedniej terapii jest niezwykle trudne. Wprowadzenie refundacji fenfluraminy (dodanej do leczenia innymi lekami przeciwpadaczkowymi), która jest **innowacyjną cząsteczką o podwójnym mechanizm działania, pozwalającym na osiąganie znacząco lepszych efektów terapeutycznych w porównaniu do aktualnie dostępnego na polskim rynku leczenia standardowego, z pewnością wpłynie na lepszą kontrolę choroby i poprawę jakości życia wielu chorych z tymi wyjątkowo lekoopornymi padaczkami tj. zespołem Lennoxa-Gastauta i zespołem Dravet. Jej unikatowy mechanizm działania poszerzy również mocno ograniczone możliwości dedykowanego leczenia zespołu Lennoxa-Gastauta i zespołu Dravet, co umożliwi lepsze zindywidualizowanie terapii i lepszą kontrolę choroby.**

14 Aneks

14.1 Strategia wyszukiwania badań - zespół Lennoxa-Gastauta

Tab. 71. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa fenfluraminy w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennoxa-Gastauta w systemie bazy MEDLINE (PubMed), dane na dzień 26.09.2023 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	"Lennox Gastaut Syndrome" [MeSH Terms]	99
#2	"Lennox-Gastaut Syndrome"	1 694
#3	"Lennox Gastaut Syndromes"	69
#4	"Lennox-Gastaut" OR "Lennox Gastaut"	1 820
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	1 820
#6	fenfluramine [supplementary concept] OR fenfluramine	4 031
#7	fenfluramine [MESH terms]	3 273
#8	dexfenfluramine [MeSH Terms]	212
#9	dexfenfluramine	595
#10	pondimin	3 824
#11	isomeride	3 855
#12	Fintepla	4 031
#13	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	4 062
#14	**#5 AND #13**	**37**

Tab. 72. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa fenfluraminy w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennoxa-Gastauta w systemie bazy EMBASE (Elsevier), dane na dzień 26.09.2023 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	'Lennox gastaut syndrome'	5 109
#2	'Lennox gastaut syndrome'/exp	4 646
#3	#1 OR #2	5 109
#4	'fenfluramine'	7 646
#5	'fenfluramine'/exp	7 062
#6	'dexfenfluramine'	2 423
#7	'dexfenfluramine'/exp	2 322
#8	'pondimin'	254
#9	'pondimin'/exp	7 062
#10	'isomeride'	132
#11	'isomeride'/exp	2 322
#12	fintepla	19

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#13	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	8 623
#14	#3 AND #13	74
#15	**#14 AND [embase]/lim**	**74**

Tab. 73. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa fenfluraminy w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennoxa-Gastauta w systemie bazy *the Cochrane Library*, dane na dzień 26.09.2023 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	MeSH descriptor: [Lennox Gastaut Syndrome] explode all trees	83
#2	'Lennox-Gastaut Syndrome' OR 'Lennox Gastaut Syndrome'	356
#3	#1 OR #2	356
#4	MeSH descriptor: [Fenfluramine] explode all trees	403
#5	fenfluramine	585
#6	MeSH descriptor: [Dexfenfluramine] explode all trees	17
#7	dexfenfluramine	131
#8	pondimin	2
#9	isomeride	2
#10	Fintepla	5
#11	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	637
#12	**#3 AND #11**	**20**

Tab. 74. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa fenfluraminy w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennoxa-Gastauta w systemie bazy *Centre for Reviews and Dissemination*, dane na dzień 26.09.2023 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	Lennox-Gastaut Syndrome	9
#2	Lennox Gastaut Syndrome	9
#3	#1 OR #2	9
#4	fenfluramine	12
#5	dexfenfluramine	8
#6	pondimin	0
#7	isomeride	0
#8	Fintepla	0
#9	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	15
#10	**#3 AND #9**	**0**

14.2 Strategia wyszukiwania badań - zespół Dravet

Tab. 75. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa fenfluraminy w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Dravet w systemie bazy MEDLINE (PubMed), dane na dzień 26.09.2023 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	"Dravet Syndrome"	1 485
#2	"Dravet Syndromes"	22
#3	#1 OR #2	1 504
#4	fenfluramine [supplementary concept] OR fenfluramine	4 031
#5	fenfluramine [MESH terms]	3 273
#6	dexfenfluramine [MeSH Terms]	212
#7	dexfenfluramine	595
#8	pondimin	3 824
#9	isomeride	3 855
#10	Fintepla	4 031
#11	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	4 062
#12	**#3 AND #11**	**121**

Tab. 76. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa fenfluraminy w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Dravet w systemie bazy EMBASE (Elsevier), dane na dzień 26.09.2023 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	'Dravet syndrome'	2 396
#2	'Dravet syndrome'/exp	2 920
#3	#1 OR #2	3 364
#4	'fenfluramine'	7 646
#5	'fenfluramine'/exp	7 062
#6	'dexfenfluramine'	2 423
#7	'dexfenfluramine'/exp	2 423
#8	'pondimin'	254
#9	'pondimin'/exp	7 062
#10	'isomeride'	132
#11	'isomeride'/exp	2 322
#12	fintepla	19
#13	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	8 623
#14	#3 AND #13	258
#15	**#14 AND [embase]/lim**	**254**

Tab. 77. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa fenfluraminy w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Dravet w systemie bazy *the Cochrane Library*, dane na dzień 26.09.2023 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	MeSH descriptor: [Epilepsies, Myoclonic] explode all trees	100
#2	'Dravet Syndrome' OR 'Dravet Syndromes'	190
#3	#1 OR #2	240
#4	MeSH descriptor: [Fenfluramine] explode all trees	403
#5	fenfluramine	585
#6	MeSH descriptor: [Dexfenfluramine] explode all trees	17
#7	dexfenfluramine	131
#8	pondimin	2
#9	isomeride	2
#10	Fintepla	5
#11	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	637
#12	**#3 AND #11**	**50**

Tab. 78. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa fenfluraminy w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Dravet w systemie bazy *Centre for Reviews and Dissemination*, dane na dzień 26.09.2023 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	Dravet Syndrome	4
#2	Dravet Syndromes	0
#3	#1 OR #2	4
#4	fenfluramine	12
#5	dexfenfluramine	8
#6	pondimin	0
#7	isomeride	0
#8	Fintepla	0
#9	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	15
#10	**#3 AND #9**	**1**

14.3 Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2

Tab. 79. Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2.

Ocena jakości badań wtórnych
1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak" pytania i kryteria powinny zawierać: • populacje, • interwencje,

Ocena jakości badań wtórnych
• komparator, • efekty zdrowotne, • ramy czasowe - opcjonalnie (jeśli ma to kluczowe znaczenie dla określenia prawdopodobieństwa, że badanie dostarczy odpowiednich wyników klinicznych np. efekt interwencji spodziewany jest dopiero po kilku latach).
2. Czy raport z przeglądu zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody przeglądu zostały określone przed przeprowadzeniem przeglądu i czy raport uzasadniał jakiekolwiek znaczące odstępstwa od protokołu? Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie. Dla odpowiedzi „Częściowo tak" autorzy twierdzą, że mają pisemny protokół lub wytyczne, które zawierają wszystkie następujące punkty: • zapytania, • strategie wyszukiwania, • kryteria włączenia/wyłączenia, • ocena ryzyka błędu. Dla odpowiedzi „Tak" powinno być wszystko co dla odpowiedzi „Częściowo tak" oraz protokół powinien być zarejestrowany i powinien również określić: • plan meta-analizy/syntezy, jeśli dotyczy, oraz • plan badania przyczyn heterogeniczności, • uzasadnienia wszelkich odchyleń od protokołu.
3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili kryteria wyboru typów badań klinicznych? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak" przegląd powinien zawierać jedno z następujących: • wyjaśnienie dla włączania jedynie randomizowanych badań kontrolnych, • wyjaśnienie dla włączania jedynie nierandomizowanych badań, • wyjaśnienie dla włączenia zarówno randomizowanych jak i nierandomizowanych badań.
4. Czy autorzy przeglądu korzystali z kompleksowej strategii wyszukiwania literatury? Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie. Dla odpowiedzi „Częściowo tak" autorzy powinni: • przeszukać co najmniej dwie bazy danych (odpowiednich dla pytania badawczego), • przedstawić słowa kluczowe i/lub strategie wyszukiwania, • uzasadnić ograniczenia (np. język). Dla odpowiedzi „Tak" autorzy powinni również: • przeszukać listę referencji/bibliografię włączonych badań, • przeszukać rejestry badań, • skonsultować się/zawrzeć opinię ekspertów w danej dziedzinie, • w stosownych przypadkach wyszukać tzw. „szarą literaturę", • przeprowadzić wyszukiwanie w ciągu poprzedzających 24 miesięcy od ukończenia opracowania
5. Czy selekcja badań została powtórzona? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Ocena jakości badań wtórnych
Dla odpowiedzi „Tak" jedno z poniższych: • co najmniej dwóch niezależnych badaczy zgodziło się co do wyboru badań włączonych i osiągnięto konsensus, lub • dwóch badaczy wybrało próbę odpowiednich badań i osiągnięto dobre porozumienie (co najmniej 80%), a reszta badań została wybrana przez jednego badacza.
6. Czy ekstrakcja danych została powtórzona? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak" jedno z poniższych: • co najmniej dwóch badaczy osiągnęło konsensus co do danych do ekstrahowania z włączonych badań, lub • dwóch badaczy ekstrahowało dane z próby odpowiednich badań i osiągnięto dobre porozumienie (co najmniej 80%), a reszta została ekstrahowana przez jednego badacza.
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań i uzasadnili wykluczenia? Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie. Dla odpowiedzi „Częściowo tak" autorzy powinni podać listę wszystkich potencjalnie istotnych badań, które przeczytano w pełnym tekście, ale zostały wykluczone z przeglądu. Dla odpowiedzi „Tak" autorzy powinni również uzasadnić wyłączenie z przeglądu każdego potencjalnie istotnego badania.
8. Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo? Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie. Dla odpowiedzi „Częściowo tak" autorzy powinni opisać wszystkie następujące punkty: • populacje, • interwencje, • komparatory, • efekty zdrowotne, • projekty badań. Dla odpowiedzi „Tak" autorzy powinni także: • szczegółowo opisać populacje, • szczegółowo opisać interwencje oraz komparator (włączając dawki, jeśli dotyczy), • opisać warunki badania, • zawrzeć ramy czasowe dla dalszych działań (follow-up).
9. Czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu? Badania kliniczne z randomizacją. Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko nierandomizowane badania. Dla odpowiedzi „Częściowo tak" autorzy ocenili ryzyko błędu wynikające z: • nieukrytej alokacji, oraz • braku zaślepienia pacjentów i badaczy przy ocenianiu wyników (niepotrzebne dla obiektywnych efektów takich jak śmierć). Dla odpowiedzi „Tak" autorzy ocenili także ryzyko błędu wynikające z:

Ocena jakości badań wtórnych
• sekwencja alokacji, która nie była prawdziwie losowa, oraz • selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru. Nierandomizowane badania. Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko randomizowane badania. Dla odpowiedzi „Częściowo tak" autorzy ocenili ryzyko błędu wynikające z: • czynników zakłócających, oraz • błędu selekcji. Dla odpowiedzi „Tak" autorzy ocenili także ryzyko błędu wynikające z: • metod stosowanych do ustalenia ekspozycji i efektów zdrowotnych, oraz • selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru.
10. Czy autorzy przeglądu opisali źródła finansowania badań włączonych do przeglądu? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak" autorzy muszą opisać źródła finansowania poszczególnych badań uwzględnionych w przeglądzie. Uwaga: Opis, że autorzy przeglądu szukali tych informacji w badaniach, ale nie zostały one opisane przez autorów badań również kwalifikuje się jako odpowiedź „Tak".
11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednie metody statystyczne zestawienia wyników? Badania kliniczne z randomizacją. Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizy. Dla odpowiedzi „Tak" autorzy uzasadnili połączenie danych w meta-analizie, oraz: • stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań i dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz • badali przyczyny heterogeniczności. Nierandomizowane badania. Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizy. Dla odpowiedzi „Tak" autorzy uzasadnili połączenie danych w meta-analizie, oraz: • stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań i dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz • statystycznie połączyli efekty oszacowane z nierandomizowanych badań, które zostały skorygowane o czynniki zakłócające, zamiast łączenia surowych danych lub w uzasadniony sposób połączyli surowe dane, gdy skorygowane oszacowania efektów nie były dostępne, oraz osobno raportowali podsumowanie wyników dla badań randomizowanych i nierandomizowanych, jeśli oba typy badań zostały uwzględnione w przeglądzie.
12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ ryzyka błędy w poszczególnych badaniach na wyniki metaanalizy lub inne syntezy dowodów?

Ocena jakości badań wtórnych
Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizy. Dla odpowiedzi „Tak" autorzy: • wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędu, lub • jeśli łączna ocena została oparta na badaniach randomizowanych i/lub nierandomizowanych przy zmiennym ryzyku błędu, autorzy wykonali analizy w celu zbadania możliwego wpływu ryzyka błędu na sumaryczne oszacowanie wyniku.
13. Czy autorzy przeglądu uwzględniają ryzyko błędu w poszczególnych badaniach podczas interpretowania/omawiania wyników przeglądu? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak" autorzy: • wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędu, lub • jeśli w przeglądzie uwzględniono badania randomizowane o umiarkowanym lub wysokim ryzyku błędu lub badania nierandomizowane, autorzy omówili prawdopodobny wpływ ryzyka błędu na wyniki.
14. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczające wyjaśnienia i dyskusję na temat jakiejkolwiek heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach przeglądu? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak": • nie było znaczącej heterogeniczności w wynikach, lub • jeśli występowała heterogeniczność, autorzy przeprowadzili badanie źródeł wszelkich heterogeniczności w wynikach i omówili jej wpływ na wyniki przeglądu.
15. Jeżeli przeprowadzono syntezę ilościową, czy autorzy przeglądu przeprowadzili odpowiednie badanie dotyczące błędu publikacji (błąd typu „małe badanie") i omówili jego prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizy. Dla odpowiedzi „Tak" autorzy przeprowadzili testy graficzne lub statystyczne dotyczące błędu publikacji i omówili prawdopodobieństwo i wielkość wpływu błędu publikacji.
16. Czy autorzy przeglądu zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów, w tym wszelkie źródła finansowania, z których otrzymali środki na przeprowadzenie przeglądu? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak" autorzy: • nie zgłosili żadnego konfliktu interesów, lub • autorzy opisali swoje źródła finansowania i sposób zarządzania potencjalnymi konfliktami interesów.
Interpretacja wyniku: Oceny poszczególnych pozycji nie powinny być łączone w celu uzyskania ogólnego wyniku. Użytkownicy powinni rozważyć potencjalny wpływ nieodpowiedniej oceny dla każdej pozycji. Proponowany schemat interpretacji zakłada identyfikację słabych punktów w krytycznych oraz niekrytycznych domenach. Schemat ma charakter jedynie doradczy i użytkownicy powinni decydować które elementy są najważniejsze dla rozpatrywanego przeglądu.

Ocena jakości badań wtórnych
Krytyczne domeny AMSTAR 2: • Protokół zarejestrowany przed rozpoczęciem przeglądu (pozycja 2) • Adekwatność wyszukiwania literatury (pozycja 4) • Uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań (pozycja 7) • Ryzyko błędu poszczególnych badań włączonych do przeglądu (pozycja 9) • Adekwatność metod meta-analitycznych (pozycja 11) • Uwzględnienie ryzyka błędu podczas interpretacji wyników przeglądu (punkt 13) • Ocena obecności i prawdopodobnego wpływu błędu publikacji (pozycja 15) Ocena ogólna przeglądu: • Wysoka – brak lub jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie: systematyczny przegląd zapewnia dokładność i obszernie podsumowanie wyników dostępnych badań. • Umiarkowana – więcej niż jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie*: przegląd systematyczny ma więcej niż jedną słabość, ale brak krytycznych wad. Może dostarczyć dokładnego podsumowania wyników dostępnych badań, które zostały uwzględnione w przeglądzie. • Niska – jedna wada krytyczna z niekrytycznymi słabościami lub bez nich: przegląd ma krytyczną wadę i może nie dostarczać dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań dotyczących danego problemu. • Krytycznie niska – więcej niż jedna wada krytyczna z niekrytycznymi słabościami lub bez nich: przegląd zawiera więcej niż jedną wadę krytyczną i nie zapewnienia dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań. * Wiele niekrytycznych słabych punktów może zmniejszyć ocenę przeglądu z umiarkowanej na niską.

Opracowanie na podstawie: http://amstar.ca/Amstar_Checklist.php [dostęp 15.12.2022 r.]

14.4 Arkusz oceny wg skali Jadad

Tab. 80. Arkusz oceny badania wg Jadad (Jadad 1996).

Kryterium		Odpowiedź	Punktacja	Ocena
Randomizacja		Tak/Nie	1 lub 0	
	Opisana, poprawna metodologia randomizacji	Tak/Nie	1 lub -1	
Metoda podwójnie ślepej próby		Tak/Nie	1 lub 0	
	Poprawna metodologia zaślepienia	Tak/Nie	1 lub -1	
Opis utraty chorych w badaniu		Tak/Nie	1 lub 0	
		Suma (max 5)		

14.5 Arkusz oceny wg skali Cochrane

Na podstawie Cochrane Handbook, rodzial 8:

- Randomizacja
  - właściwa – niskie ryzyko błędu systematycznego,
  - niewłaściwa – wysokie ryzyko błędu systematycznego,
  - brak danych – nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Ukrycie kodu randomizacji
  - poprawne – niskie ryzyko błędu systematycznego,
  - niepoprawne – wysokie ryzyko błędu systematycznego,
  - brak danych – nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Zaślepienie badaczy i pacjentów
  - badanie opisane jako zaślepione lub badanie niezaślepione, jednak brak zaślepienia nie ma wpływu na wyniki – niskie ryzyko błędu systematycznego,
  - badanie opisane jako niezaślepione, brak zaślepienia może mieć wpływ na wyniki – wysokie ryzyko błędu systematycznego,
  - brak danych na temat zaślepienia – nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Zaślepienie oceny efektów
  - opisane i właściwe – niskie ryzyko błędu systematycznego,
  - brak lub niewłaściwe – wysokie ryzyko błędu systematycznego,
  - brak danych – nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Niekompletne dane zaadresowane
  - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami ≤ 10%, przyczyny wykluczenia pacjentów zbilansowane pomiędzy grupami – niskie ryzyko błędu systematycznego,
  - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami > 10%, przyczyny wykluczenia pacjentów niezbilansowane pomiędzy grupami – wysokie ryzyko błędu systematycznego,
  - brak danych na temat pacjentów, którzy nie ukończyli badania – nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Selektywne raportowanie
  - opis wyników dla wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu – niskie ryzyko błędu systematycznego,
  - brak opisu wyników dla części lub wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu, niekompletny opis – wysokie ryzyko błędu systematycznego,

- niewystarczające dane dla określenia czy ryzyko błędu jest wysokie czy niskie - nieznane ryzyko błędu systematycznego.

- Inne czynniki
  - brak innych czynników wpływających na ryzyko błędu - niskie ryzyko błędu systematycznego;
  - zidentyfikowane czynników wpływających na ryzyko błędu (m.in. brak zbalansowania grup, efekt przeniesienia w badaniach typu naprzemiennego) - wysokie ryzyko błędu.
  - brak danych - nieznane ryzyko błędu.

14.6 Zespół Dravet – badanie Sullivan 2023

Jak już wcześniej wspomniano, w badaniu Sullivan 2023 połączono wyniki pochodzące od osób ocenianych w badaniu Lagae 2019 z wynikami pochodzącymi od pacjentów uczestniczących w trzecim identycznym badaniu RCT, jednakże przeprowadzonym w populacji chorych z Japonii. Dołączono także wyniki pochodzące od pozostałych chorych w badaniu Lagae 2019, tj. między innymi od chorych, którzy zostali włączeni do udziału w badaniu po wyznaczonej dacie. Biorąc pod uwagę fakt, iż populacja w badaniu Sullivan 2023 różni się od populacji z badania Lagae 2019 dodaniem przeważającej liczby chorych populacji azjatyckiej zdecydowano, że w ramach niniejszej analizy klinicznej, w ramach oceny badań randomizowanych, uwzględniono wyniki badania Lagae 2019, gdyż są od wierniejszym odwzorowaniem populacji polskiej. Przyjęte założenie jest ponadto założeniem konserwatywnym, ponieważ główne punkty końcowe badania Sullivan 2023 prezentują większe przewagi fenfluraminy nad placebo stosowanymi w terapiach dodanych w porównaniu z tymi, wykazanymi w badaniu Lagae 2019. W celu zweryfikowania przyjętego założenia w poniższych tabelach zaprezentowano wyniki, dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa fenfluraminy w porównaniu do placebo, stosowanymi w terapiach dodanych do aktualnego leczenia zespołu Dravet.

Wyniki badania Sullivan 2023 oraz Lagae 2019 dla porównania FF vs PLA są generalnie spójne w zakresie wszystkich ocenianych w badaniu Sullivan punktów końcowych dotyczących skuteczności, a więc w zakresie:

- mediany zmiany całkowitej częstości występowania napadów (vs stan początkowy);
- procentowej zmiany MCSF (vs stan początkowy);
- redukcji MCSF na poszczególnych poziomach;
- najdłuższego okresu bez napadów drgawkowych;
- zmiany częstości występowania napadów niedrgawkowych;
- zmiany częstości występowania innych typów napadów;
- liczby dni, w których stosowano doraźne leki ratunkowe;
- zmiany masy ciała.

W przypadku porównania oceny jakości życia – ocena w skalach: CGI-I, BRIEF – ocena MI również była spójna w obydwu badaniach. Ocena jakości życia wg skali QoLCE była istotnie statystycznie korzystniejsza dla FF w badaniu Sullivan 2023. W przypadku oceny według skali PedsQL, BRIEF – ocena BRI, ocena GEC – w badaniu Sullivan 2023 nie osiągnięto istotności statystycznej przemawiającej na korzyść stosowania fenfluraminy w przeciwieństwie do badania Lagae 2019.

Porównanie wyników skuteczności i oceny jakości życia w badaniach Lagae 2019 i Sullivan 2023 przedstawiono w Tab. 39. Wyniki dotyczące oceny bezpieczeństwa również były zbliżone w obydwu badaniach.

Tab. 81. Analiza skuteczności w publikacjach Lagae 2019 i Sullivan 2023: FF vs PLA.

Punkt końcowy	Parametr	Lagae 2019^			Sullivan 2023		
		FF (N=40)	PLA (N=40)	p	FF (N=48)	PLA (N=48)	p
Całkowita częstość występowania napadów /28 dni	zmiana od wart. wyjściowej, mediana, % (zakres)	-68,3 (-100-35,6)	-16,2 (-77,6-601)	p<0,0001	-65,9	-8,6	p<0,0001
Zmiana MCSF	procentowa zmiana od wartości wyjściowej, mediana, % (zakres)	-74,9 (-100-196,4)	-19,2 (-76,1-51,8)	-	-73,7 (-100-795)	-7,6 (-83-143)	-
	eMD: FF vs PLA [95%CI], %	-62,3 [-47,7; -72,8] †		p<0,0001†	-64,8 [-51,8; -74,2]†		p<0,0001†
Redukcja MCSF na poszczególnych poziomach							
≥25%	n (%)	36 (90)	14 (35)	-	40 (83)	13 (27)	-
	OR: FF vs PLA [95%CI]	22,3 [6; 84]		p<0,0001	15,7		p<0,0001
≥50%	n (%)	27 (68)	5 (12)	-	35 (73)	3 (6)	-
	OR: FF vs PLA [95%CI]	15,0 [4,5; 50,0]		p<0,0001	53,3		p<0,0001
≥75%	n (%)	20 (50)	1 (2)	-	23 (48)	2 (4)	-
	OR: FF vs PLA [95%CI]	55,1 [6; 526]		p=0,0005	27,7		p<0,0001
blisko 100%	n (%)	7 (18)	0	-	8 (17)	0	-
100%	n (%)	3 (8)‖	0‖	-	6 (13) ‖	0‖	-
Najdłuższy okres bez napadów drgawkowych	średnia, dni (SD)	32,9 (27,5)	10,6 (6,0)		43,0 (33,6)	13,1 (10,9)	
	mediana, dni (zakres)	25,0 (2-97)	9,5 (2-23)		30 (2-104)	10 (2-65)	
	oszacowana różnica mediany: FF vs PLA [95%CI], dni	15,5 [95%CI: 6; 25]		p=0,0001	23,5 (9-38)		p<0,0001
TTE*	tyg.	>12	6	p<0,001	-	-	-
Częstość występowania napadów nie-drgawkowych /28 dni	zmiana od wartości wyjściowej, mediana, % (zakres)	-75,1* ***	-55,6* ***	p<0,035	-76,8	-21,0	p=0,0386

Punkt końcowy	Parametr	Lagae 2019^			Sullivan 2023		
		FF (N=40)	PLA (N=40)	p	FF (N=48)	PLA (N=48)	p
napady nieświadomości	zmiana od wartości wyjściowej, mediana, %	-78,6[a]	-54,8[a]	-			
Inne typy napadów,***	zmiana częstości z 28 dni, mediana % (zakres)	-76,0 (-100-69,2)	-55,6 (-100-723,6)	p=0,0458	-76,8	-21,0	p=0,0386
napady miokloniczne (MS) [a]	zmiana częstości od wart. wyjściowej, mediana z 28 dni%	-64,0	-34,8	-			
Napady toniczne (TS) [a]	zmiana częstości od wart. wyjściowej, mediana z 28 dni%	-70,1	-13,1	p<0,001			
Dni, w których stosowano RMs	końcowa średnia z 28 dni, dni (SD)	0,9 (1,9)	3,1 (4,6)	-			
	końcowa mediana z 28 dni, dni (zakres)	0 (0-8)	1,7 (0-24)	p<0,0001	0 (0-18,2)	0,71 (0-19,9)	p=0,0001
Zmiana masy ciała (w stos. do masy wyjściowej) w zależności od wieku							
2-4 lata	n	7	9	-			
	mediana, kg (zakres)	0,4 (-1,5-1,1)	1,1 (-0,2-1,4)	-			
5-12 lat	n	23	19	-			
	mediana, kg (zakres)	-0,9 (-5,9-0,8)	1,0 (-1,1-3,6)	-			
13-18 lat	n	8	11	-			
	mediana, kg (zakres)	-2,6 (-4,5-1,6)	0,2 (-0,6-7,6)	-			
<6 lat	n	-	-	-	13	11	
	mediana, kg (zakres)	-	-	-	-0,14 (-130-0,77)	0,68 (-1,6-2,0)	
≥6 lat	n	-	-	-	34	35	
	mediana, kg (zakres)	-	-	-	-0,99 (-9,8-3,2)	0,90 (-1,9-6,0)	
Ocena jakości życia wg skali CGI-I							
Bardzo duża lub duża poprawa w ocenie badaczy, n (%)		22 (55)	4 (10)	p<0,0001	31 (65)	4 (8)	p<0,0001
Bardzo duża lub duża poprawa w ocenie rodziców lub opiekunów, n (%)		25 (62)	4 (10)	p<0,0001	30 (62)	4 (8)	p<0,0001

Punkt końcowy	Parametr	Lagae 2019^			Sullivan 2023		
		FF (N=40)	PLA (N=40)	p	FF (N=48)	PLA (N=48)	p
Ocena jakości życia wg skali QoLCE ††							
Zmiana w stos. do oceny wyjściowej, średnia, pkt. (SD)		5,8 (11,7)	1,5 (8,7)	p=ns	5,5 (13,2)	1,2 (9,0)	p=0,0445
Ocena jakości życia wg skali PedsQL††							
Zmiana w stos. do oceny wyjściowej, średnia, pkt. (SD)		5,9 (15,1)	-1,6 (10,4)	p=0,0198	2,1 (14,7)	1,9 (13,3)	p=ns
Ocena jakości życia wg skali BRIEF‡‡§§							
ocena BRI							
	Zmiana w stos. do oceny wyjściowej, średnia, OR	-4,4 (SD=10,5) [95%CI: -8,34; -0,52]	3,0 (SD=8,7) [95%CI: -0,54; 6,62]	p=0,0117	1,5 (SE=2,8) [90%CI: -2,1; 5,1]	-0,6 (SE=1,4) [90%CI: -2,4; 1,2]	p=ns
ocena MI							
	Zmiana w stos. do oceny wyjściowej, średnia	-6,6 (SD=20,7) [95%CI: -14,32; 1,12]	5,9 (SD=19,1) [95%CI: -2,02; 13,78]	p=ns	-5,9 (SE=4,4) [90%CI: -11,8; -0,1]	0 (SE=2,2) [90%CI: -2,8; 2,8]	p=ns
ocena GEC							
	Zmiana w stos. do oceny wyjściowej, średnia	-11,0 (SD=29,1) [95%CI: -21,91; -0,15]	8,9 (SD=24,9) [95%CI: -1,35; 19,19]	p=0,0245	-4,4 (SE=6,7) [90%CI: -13,2; 4,3]	-0,6 (SE=2,9) [90%CI: -4,3; 3,2]	p=ns

BRI - umiejętność dostosowywania zachowania w skali BRIEF (ang. Behavior Regulation Index); ocena zachowania funkcji poznawczych (ang. *the Behavior Rating Inventory of Executive Function*); CGI-I - skala oceny jakości życia (ang. *Clinical Global Impression-Improvement*); FF - fenfluramina; GEC - ocena łączna w skali BRIEF (ang. *Global Executive Composite*); MCSF - miesięczna częstość występowania napadów drgawkowych (ang. *monthly convulsive seizure frequency*); MI - ang. *Metacognition Index*; MS - napady mioklioniczne (ang. *mioclonic seizures*); PedsQL - pediatryczny kwestionariusz oceny jakości życia (ang. *Pediatric Quality of Life Inventory*); PLA - placebo; QoLCE - kwestionariusz oceny jakości życia dzieci z padaczkami (ang. *Quality of Life in Childhood Epilepsy*); *RMs* - doraźne leki ratunkowe (ang. *rescue medications*); SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); TS - napady toniczne (ang. *tonic sezures*); TTE - czas do wystąpienia takiej samej liczby napadów drgawkowych co w okresie wstępnym (ang. *time to new event*), u 60% chorych z grupy $FF_{0,7}$ nie wystąpiła taka liczba napadów co w okresie wstępnym.

[a] Wynik pochodzi z abstraktu, dotyczącego badania; [b] nie u wszystkich pacjentów występowały napady niedrgawkowe - w grupie FF napady niedrgawkowe występowały u 17 (40%) chorych, a w grupie PLA u 22 (50%) chorych; [c] wartości p otrzymane na podstawie testu *Cochran-Mantel-Haenszel*, uwzględniającego grupy wiekowe; [d] obejmuje: „bardzo dużą poprawę", „dużą poprawę" oraz „minimalną poprawę"; * SD pochodzi z opracowania wtórnego Sharawat 2021; ^ do oszacowania wszystkich OR (z wyjątkiem tych dla $FF_{0,7}$ vs PLA przy poziomie odpowiedzi na leczenie 25% i 75%) zastosowano dostosowany do wieku model regresji logistycznej. W przypadku wspomnianego wyjątku zrezygnowano z korekty dotyczącej wieku ze względu na potencjalną niestabilność modelu. Należy pamiętać, że OR >1 może być znacznie większy niż odpowiadające mu ryzyko względne. Na przykład porównując FF w dawce 0,7 mg/kg/d z placebo – chorzy, u których średnia redukcja napadów wyniosła ≥75%, OR wynosiło 39,0, a ryzyko względne 20; † wyniki bazują na analizie modelu kowariancji; ** pod pojęciem „inne typy napadów drgawkowych" rozumiano napady ogniskowe bez wyraźnie zauważalnych

objawów motorycznych, napady nieświadomości, atypowe napady nieświadomości, napady mioklioniczne, atoniczne i inne nieklasyfikowalne; *** w badaniu Lagae 2019 inne typy napadów występowały u 24 (60%) chorych z grupy FF oraz u 21 (53%) chorych z grupy PLA, w badaniu Sullivan 2023 odpowiednio 30 (62%) i 26 (54%) chorych; **** napady niedrgawkowe występowały u 24 chorych z grupy FF oraz u 21 chorych; || z uwagi na niewielką liczbę chorych ze 100% redukcją występowania napadów, nie przeprowadzono analiz statystycznych; †† wzrost wyniku całkowitego wskazuje na poprawę; ‡‡ przedstawiono jedynie surowe wyniki (z uwagi na to, że w niektórych krajach nie ma populacji normatywnych); §§ ujemny wynik wskazuje na poprawę

Tab. 82. Analiza bezpieczeństwa w publikacjach Lagae 2019 i Sullivan 2023: FF vs PLA.

Zdarzenia niepożądane	Lagae 2019		Sullivan 2023	
	FF (N=40)	PLA (N=40)	FF (N=48)	PLA (N=48)
sAEs, łącznie, n (%)	-	-	3 (6)	2 (5)
sTEAEs łącznie, n (%)	5 (13)	4 (10)	3 (6)	1 (2)
Hospitalizacja z powodu stanu padaczkowego, n (%)	2 (5)	2 (5)	-	-
Niekardiologiczne TEAEs łącznie, n (%)*	38 (95)	26 (65)	44 (92)	40 (83)
AEs o łagodnej lub umiarkowanej ciężkości łącznie, n (%)	35 (88)	24 (60)*	-	-
Spadek apetytu, n (%)	15 (38)	2 (5)	18 (38)	3 (6)
Senność, n (%)	4 (10)	4 (10)	10 (21)	5 (10)
Wycieńczenie, n (%)	4 (10)	1 (2)	5 (10)	1 (2)
Gorączka, n (%)	2 (5)	8 (20)	9 (19)	4 (8)
Biegunka, n (%)	7 (18)	3 (8)	7 (15)	4 (8)
Wymioty, n (%)	3 (8)	4 (10)	-	-
Upadki, n (%)	0	2 (5)	-	-
Letarg, n (%)	7 (18)	2 (5)	-	-
Zapalenie nosogardła, n (%)	7 (18)	2 (5)	1 (2)	5 (10)
Drgawki, n (%)	3 (8)	5 (12)	-	-
Infekcja górnych dróg oddechowych, n (%)	0	5 (12)	-	-
Spadek masy ciała, n (%)	2 (5)	0	-	-
Spadek poziomu glukozy we krwi, n (%)	-	-	8 (17)	6 (12)
Drżenie, n (%)	-	-	6 (12)	1 (2)
Spadek masy ciała ≥7% masy początkowej, n (%)	8 (20)	1 (3)	14 (29)	1 (2)
Sercowe AEs				
Tętnicze nadciśnienie płucne, n (%)	0^,^^	0^,^^	0^	0^
Klinicznie istotne choroby układu krążenia (m.in. choroby dotyczące zastawek serca), n (%)	0^,^^	0^,^^	0^	0^
Zgon, n (%)	0	0	0	1 (2)

AEs - zdarzenia niepożądane (ang. *adverse-events*); FF - fenfluramina; PLA - placebo; sAEs - poważne zdarzenia niepożądane (ang. *serious adverse events*); sTEAEs - poważne zdarzenia niepożądane (ang. *serious treatment-emergent adverse events*); TEAEs - zdarzenia niepożądane (ang. *treatment-emergent adverse events*).

* Występujące u ≥10% chorych w co najmniej 1 z ocenianych grup; ^ badania ECHO wykazywały poprawne funkcjonowanie zastawek serca; ^^ co najmniej jedno badanie ECHO wykazało śladową niedomykalność zastawki mitralnej lub aortalnej u 9 chorych z grupy fenfluraminy i u 5 chorych z grupy placebo – jest to jednak fizjologicznie prawidłowe i normalne zjawisko obserwowane u zdrowych dzieci i młodzieży.

14.7 Spis badań włączonych

Tab. 83. Spis badań włączonych do przeglądu.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
Zespół Lennoxa-Gastauta - badania pierwotne - efektywność kliniczna		
1	Knupp 2022	Publikacje pełnotekstowe: Knupp KG, Scheffer IE, Ceulemans B, Sullivan JE, Nickels KC, Lagae L, Guerrini R, Zuberi SM, Nabbout R, Riney K, Shore S, Agarwal A, Lock M, Farfel GM, Galer BS, Gammaitoni AR, Davis R, Gil-Nagel A. Efficacy and Safety of Fenfluramine for the Treatment of Seizures Associated With Lennox-Gastaut Syndrome: A Randomized Clinical Trial. JAMA Neurol. 2022 Jun 1;79(6):554-564. doi: 10.1001/jamaneurol.2022.0829. PMID: 35499850; PMCID: PMC9062770. Abstrakty: Knupp K G, Scheffer IE, Ceulemans B, Sullivan J, Nickels K C, Lagae L, Guerrini R, Zuberi S M, Nabbout R, Riney K, Polega S, Lothe A, Davis R, Gil-Nagel A. Impact of Fenfluramine on Drop Seizure Frequency in Adults or Dose-Capped Patients With Lennox-Gastaut Syndrome: Comparative Analysis of Clinical Trial Data (S44.002). Neurology Apr 2023, 100 (17 Supplement 2) 2154; DOI: 10.1212/WNL.0000000000202351. Bishop K, Isquith P K; Gioia G A; Knupp K G; Sullivan J; Nabbout R; Farfel G; Galer B S; Gammaitoni R. Adults with Lennox-Gastaut Syndrome (LGS) have improved everyday executive functioning (EF) with fenfluramine (Fintepla®). Epilepsia 63: 79. Bishop K, Isquith P, Gioia G, Knupp K, Sullivan J, Nabbout R, Farfel G, Galer B, Gammaitoni A. Fenfluramine Improves Everyday Executive Functioning in Patients With Lennox-Gastaut Syndrome: Analysis of Phase 3 Data (P12-8.004). Neurology May 2022, 98 (18 Supplement) 3017. Bishop K, et al. (2023). Fenfluramine Treatment Is Associated With Improvement in Everyday Executive FuNCTion in Adults With Lennox-Gastaut Syndrome: Post Hoc Analysis of Dose Effects From a Phase 3 Trial Rationale. Neurology 100(17). Bishop, Kim & Isquith, Peter & Gioia, Gerard & Knupp, K. & Scheffer, I. & Sullivan, J. & Nabbout, Rima & Farfel, G. & Galer, Brad & Shore, S. & Grünert, J. & Gammaitoni, A.. (2021). Fenfluramine Treatment Improves Everyday Executive Functioning in Patients with Lennox-Gastaut Syndrome: Analysis from a Phase 3 Clinical Trial. Neuropediatrics. 52. 10.1055/s-0041-1739606. Zuberi, S., et al. (2022). "Efficacy and safety of fenfluramine for the treatment of seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial." Developmental medicine and child neurology 64(SUPPL 1): 5-6. Knupp K G, Scheffer IE, Ceulemans B, Sullivan J, Nickels K C, Miller I, Guerrini R, Zuberi S M, Nabbout R, Riney K, Shore S, Agarawal A, Morrison G, Lock M, Farfel G M, Galer B S, Gammaitoni AR, Davis R, Gil-Nagel A. Efficacy and Safety of FINTEPLA (fenfluramine) for the treatment of seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. Presented at the Virtual American Epilepsy Society (AES) Annuwal Meeting, December 4-8, 2020.
Zespół Dravet - badania pierwotne - efektywność kliniczna		

Nr	Oznaczenie	Publikacja
1	Lagae 2019	Publikacje pełnotekstowe: Lagae L, Sullivan J, Knupp K, Laux L, Polster T, Nikanorova M, Devinsky O, Cross JH, Guerrini R, Talwar D, Miller I, Farfel G, Galer BS, Gammaitoni A, Mistry A, Morrison G, Lock M, Agarwal A, Lai WW, Ceulemans B; FAiRE DS Study Group. Fenfluramine hydrochloride for the treatment of seizures in Dravet syndrome: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2019 Dec 21;394(10216):2243-2254. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32500-0. Epub 2019 Dec 17. PMID: 31862249. Sullivan J, Lagae L, Cross JH, Devinsky O, Guerrini R, Knupp KG, Laux L, Nikanorova M, Polster T, Talwar D, Ceulemans B, Nabbout R, Farfel GM, Galer BS, Gammaitoni AR, Lock M, Agarwal A, Scheffer IE; FAiRE DS Study Group. Fenfluramine in the treatment of Dravet syndrome: Results of a third randomized, placebo-controlled clinical trial. Epilepsia. 2023 Aug 6. doi: 10.1111/epi.17737. Epub ahead of print. PMID: 37543865. Pierce JG, Mithal DS. Fenfluramine: New Treatment for Seizures in Dravet Syndrome. Pediatr Neurol Briefs. 2020 Mar 12;34:8. doi: 10.15844/pedneurbriefs-34-8. PMID: 32189958; PMCID: PMC7071945. Abstrakty: Bishop, K., et al. (2019). "Relationships between self-regulation and quality of life: RESULTS from a phase 3 study of ZX008 (fenfluramine HCL oral solution) in children and young adults with Dravet Syndrome." Annals of neurology 86: S57. Cross, H., et al. (2019). "Effect of ZX008 (Fenfluramine HCl Oral Solution) on Total Seizures in Dravet Syndrome." Epilepsy & behavior 101. Cross, J. H., et al. (2021). "Fenfluramine reduces seizure burden by significantly increasing number of seizure-free days and time between seizures in patient with Dravet Syndrome." Developmental medicine and child neurology 63(SUPPL 1): 81. Cross, J. H., et al. (2019). "Effect of ZX008 (Fenfluramine HCl Oral Solution) on total seizures in Dravet Syndrome." Developmental medicine and child neurology 61: 6. Polster, T., et al. (2018). "ZX008 (Fenfluramine) in Dravet's Syndrome: first RESULTS of a phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled trial." Neuropediatrics 49. Sullivan, J., et al. (2018). "Effect of ZX008 (fenfluramine HCl oral solution) on total seizures in Dravet Syndrome." Neurology 90(24): e2187-e2188. Wirrell, E., et al. (2018). "ZX008 (fenfluramine HCL oral solution) in Dravet Syndrome: effect on convulsive seizure frequency in subjects who failed treatment with stiripentol prior to study 1." Neurology 90(24): e2188-e2189.
2	Nabbout 2020	Publikacje pełnotekstowe: Nabbout R, Mistry A, Zuberi S, Villeneuve N, Gil-Nagel A, Sanchez-Carpintero R, Stephani U, Laux L, Wirrell E, Knupp K, Chiron C, Farfel G, Galer BS, Morrison G, Lock M, Agarwal A, Auvin S; FAiRE, DS Study Group. Fenfluramine for Treatment-Resistant Seizures in Patients With Dravet Syndrome Receiving Stiripentol-Inclusive Regimens: A Randomized Clinical Trial. JAMA Neurol. 2020 Mar 1;77(3):300-308. doi: 10.1001/jamaneurol.2019.4113. PMID: 31790543; PMCID: PMC6902175. Abstrakty:

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		Gammaitoni, A., et al. (2019). "Defining a minimal clinically important difference in seizure frequency using data from a phase 3 clinical study of add-on, low-dose ZX008 (fenfluramine HCL oral solution) in Dravet Syndrome patients receiving an antiepileptic drug regimen containing stiripentol." Annals of neurology 86: S61.
		Analizy raportujące wyniki badania Lagae 2019 i Nabbout 2020:
		Bishop KI, Isquith PK, Gioia GA, Knupp KG, Scheffer IE, Nabbout R, Specchio N, Sullivan J, Auvin S, Helen Cross J, Guerrini R, Farfel G, Galer BS, Gammaitoni AR. Fenfluramine treatment is associated with improvement in everyday executive function in preschool-aged children (<5 years) with Dravet syndrome: A critical period for early neurodevelopment. Epilepsy Behav. 2023 Jan;138:108994. doi: 10.1016/j.yebeh.2022.108994. Epub 2022 Dec 1. PMID: 36463826.
		Bishop, K., et al. (2022). "Fenfluramine (Fintepla®) Treatment Improves Everyday Executive Functioning in Preschool Children with Dravet Syndrome: analysis From 2 Pooled Phase 3 Clinical Trials." Neurotherapeutics 19(4): 1426.
		Cross, J. H., et al. (2020). "ZX008 (low dose fenfluramine hydrochloride oral solution) significantly reduces frequency of generalized tonic-clonic seizures in Dravet Syndrome: pooled analysis from two phase 3 clinical trials." Developmental medicine and child neurology 62: 21.
		Cross, J. H., et al. (2020). "Efficacy and safety of low dose fenfluramine hydrochloride oral solution in the treatment of Dravet Syndrome: pooled analysis of two Phase 3 clinical studies." Developmental medicine and child neurology 62: 14.
		Devinsky, O., et al. (2019). "ZX008 (fenfluramine HCL oral solution) significantly reduces frequency of generalized tonic-clonic seizures in Dravet Syndrome: pooled analysis from two phase 3 clinical trials." Annals of neurology 86: S59-S60.
		Gammaitoni, A., et al. (2020). "Quantifying 'clinically meaningful changes' in seizure frequency-data from three phase 3 studies of ZX008 (Fenfluramine Hydrochloride Oral Solution) in Dravet Syndrome: do expectations and views change over time?" Neurology 94(15). 1.
		Joshi C. Shifting Gears in Clinical Trials- Time to Event Analysis: Music to Some Ears. Epilepsy Currents. 2022;22(4):219-221. doi:10.1177/15357597221107785
		Perry, M. S. (2020). "You Can Teach an Old Drug New Tricks." Epilepsy currents 20(4): 193-195.
		Pinsent, A., et al. (2021). "PND59 Determining the Relationship of Seizures, Seizure-Free Days (SFDS) and Other Predictors of Health-Related Quality of Life (HRQOL) in Patients with Dravet Syndrome (DS) and Their Carers." Value in Health 24: S170.
		Pinsent, A., et al. (2023). "Determining the Relationship Between Seizure-Free Days and Other Predictors of Quality of Life in Patients with Dravet Syndrome and Their Carers from FFA Registration Studies." Neurology and Therapy.
		Sullivan J, Perry MS, Wheless JW, et al. Fenfluramine responder analyses and numbers needed to treat: translating epilepsy trial data into clinical practice. Eur J Paediatr Neurol. 2021;31:10-14. doi: 10.1016/j.ejpn.2021.01.005.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		Sullivan J, Specchio N, Devinsky O, Auvin S, Perry MS, Strzelczyk A, Gil-Nagel A, Dai D, Galer BS, Gammaitoni AR. Fenfluramine significantly reduces day-to-day seizure burden by increasing number of seizure-free days and time between seizures in patients with Dravet syndrome: A time-to-event analysis. Epilepsia. 2022 Jan;63(1):130-138. doi: 10.1111/epi.17106. Epub 2021 Oct 22. PMID: 34676542; PMCID: PMC9297857. Zuberi, S., et al. (2021). "ZX008 (Fenfluramine) provides clinically meaningful reduction in seizure frequency irrespective of concomitant AEDs commonly used in Dravet Syndrome." Developmental medicine and child neurology 63(SUPPL 1): 68.
Zespół Lennoxa-Gastauta - opracowania wtórne		
1	Balagura 2020	Balagura G, Cacciatore M, Grasso EA, Striano P, Verrotti A. Fenfluramine for the Treatment of Dravet Syndrome and Lennox-Gastaut Syndrome. CNS Drugs. 2020 Oct;34(10):1001-1007. doi: 10.1007/s40263-020-00755-z. PMID: 32875491.
2	Tabaee Damavandi 2023	Tabaee Damavandi P, Fabin N, Giossi R, Matricardi S, Del Giovane C, Striano P, Meletti S, Brigo F, Trinka E, Lattanzi S. Efficacy and Safety of Fenfluramine in Epilepsy: A Systematic Review and Meta-analysis. Neurol Ther. 2023 Apr;12(2):669-686. doi: 10.1007/s40120-023-00452-1. Epub 2023 Feb 28. PMID: 36853503; PMCID: PMC10043095.
Zespół Dravet - opracowania wtórne		
1	Balagura 2020	Balagura G, Cacciatore M, Grasso EA, Striano P, Verrotti A. Fenfluramine for the Treatment of Dravet Syndrome and Lennox-Gastaut Syndrome. CNS Drugs. 2020 Oct;34(10):1001-1007. doi: 10.1007/s40263-020-00755-z. PMID: 32875491.
2	Devi 2021	Devi N, Madaan P, Asrar MM, Sahu JK, Bansal D. Comparative short-term efficacy and safety of add-on anti-seizure medications in Dravet syndrome: An indirect treatment comparison. Seizure. 2021 Oct;91:316-324. doi: 10.1016/j.seizure.2021.06.020. Epub 2021 Jun 29. PMID: 34274891. Vandame D, Chancharme L, Joffre N, Linley W, Toward T. "A revised network meta-analysis of the comparative safety of stiripentol, cannabidiol and fenfluramine in Dravet syndrome: A response to Devi et al., (2022)". Seizure. 2023 Jul 30;111:56-57. doi: 10.1016/j.seizure.2023.07.023. Epub ahead of print. PMID: 37536151.
3	Lattanzi 2023	Lattanzi S, Trinka E, Russo E, Del Giovane C, Matricardi S, Meletti S, Striano P, Damavandi PT, Silvestrini M, Brigo F. Pharmacotherapy for Dravet Syndrome: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Drugs. 2023 Sep 11. doi: 10.1007/s40265-023-01936-y. Epub ahead of print. PMID: 37695433.
4	Sharawat 2020	Sharawat IK, Panda PK, Kasinathan A, Panda P, Dawman L, Joshi K. Efficacy and tolerability of fenfluramine in patients with Dravet syndrome: A systematic review and meta-analysis. Seizure. 2021 Feb;85:119-126. doi: 10.1016/j.seizure.2020.12.016. Epub 2021 Jan 11. PMID: 33461030.
5	Tabaee Damavandi 2023	Tabaee Damavandi P, Fabin N, Giossi R, Matricardi S, Del Giovane C, Striano P, Meletti S, Brigo F, Trinka E, Lattanzi S. Efficacy and Safety of Fenfluramine in Epilepsy: A Systematic Review and Meta-analysis. Neurol Ther. 2023 Apr;12(2):669-686. doi: 10.1007/s40120-023-00452-1. Epub 2023 Feb 28. PMID: 36853503; PMCID: PMC10043095.
6	Wu 2022	Wu J, Zhang L, Zhou X, Wang J, Zheng X, Hu H, Wu D. Efficacy and safety of adjunctive antiseizure medications for dravet syndrome: A systematic review and network meta-analysis. Front Pharmacol. 2022 Aug

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		31;13:980937. doi: 10.3389/fphar.2022.980937. PMID: 36120377; PMCID: PMC9471196.
7	Zhang 2021	Zhang L, Li W, Wang C. Efficacy and safety of fenfluramine in patients with Dravet syndrome: A meta-analysis. Acta Neurol Scand. 2021 Apr;143(4):339-348. doi: 10.1111/ane.13387. Epub 2020 Dec 17. PMID: 33336426.
Zespół Lennoxa-Gastauta - badania pierwotne - efektywność praktyczna		
-	-	-
Zespół Dravet - badania pierwotne - efektywność praktyczna		
1	EU-EAP	Publikacje pełnotekstowe: Guerrini R, Specchio N, Aledo-Serrano Á, Pringsheim M, Darra F, Mayer T, Gil-Nagel A, Polster T, Zuberi SM, Lothe A, Gammaitoni A, Strzelczyk A. An examination of the efficacy and safety of fenfluramine in adults, children, and adolescents with Dravet syndrome in a real-world practice setting: A report from the Fenfluramine European Early Access Program. Epilepsia Open. 2022 Dec;7(4):578-587. doi: 10.1002/epi4.12624. Epub 2022 Aug 8. PMID: 35801621; PMCID: PMC9712464. Jensen MP, Gammaitoni AR, Salem R, Wilkie D, Lothe A, Amtmann D. Fenfluramine treatment for Dravet syndrome: Caregiver- and clinician-reported benefits on the quality of life of patients, caregivers, and families living in Germany, Spain, Italy, and the United Kingdom. Epilepsy Res. 2023 Feb;190:107091. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2023.107091. Epub 2023 Jan 15. PMID: 36701932. Abstrakty: Guerrini, R., et al. (2021). "Fenfluramine provides clinical benefit in adults and children with Dravet Syndrome: Real-world experience from the European early access program." Epilepsia 62(SUPPL 3): 291-292. Lothe, A., et al. (2022). "The long-term effects of Fenfluramine on European patients with Dravet Syndrome and their families: A qualitative analysis." Epilepsia 63: 148. Strzelczyk, Adam & Pringsheim, Milka & Thomas, Mayer & Polster, Tilman & Gammaitoni, A. & Guerrini, R. & Specchio, N. & Aledo-Serrano, Ángel & Darra, Francesca & Gil-Nagel, Antonio & Zuberi, S. & Lothe, Amélie. (2021). Fenfluramine Provides Clinical Benefit in Adults and Children with Dravet Syndrome: Real-World Experience from the European Early Access Program. Neuropediatrics. 52. 10.1055/s-0041-1739607. Zuberi, S., et al. (2022). "Fenfluramine provides clinical benefit in adults and children with Dravet Syndrome: Real-world experience from the European Early Access Program." Developmental medicine and child neurology 64(SUPPL 1): 32.
2	Jensen 2022	Publikacje pełnotekstowe: Jensen MP, Gammaitoni AR, Galer BS, Salem R, Wilkie D, Amtmann D. Fenfluramine treatment for dravet syndrome: Real-world benefits on quality of life from the caregiver perspective. Epilepsy Res. 2022 Sep;185:106976. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2022.106976. Epub 2022 Jul 7. PMID: 35843016. Abstrakty: Amtmann, D., et al. (2021). "Caregivers ' perspectives on the long-term seizure- and non-seizure-related benefits of fenfluramine on patients with Dravet Syndrome and their families." Neurology 96(15 SUPPL 1).

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		Jensen, M., et al. (2021). "The long-term effects of fenfluramine on patients with Dravet Syndrome and their families: A qualitative analysis." Epilepsia 62(SUPPL 3): 279-280.
3	Specchio 2020 (EAP Włochy)	Specchio N, Pietrafusa N, Doccini V, Trivisano M, Darra F, Ragona F, Cossu A, Spolverato S, Battaglia D, Quintiliani M, Luigia Gambardella M, Rosati A, Mei D, Granata T, Dalla Bernardina B, Vigevano F, Guerrini R. Efficacy and safety of Fenfluramine hydrochloride for the treatment of seizures in Dravet syndrome: A real-world study. Epilepsia. 2020 Nov;61(11):2405-2414. doi: 10.1111/epi.16690. Epub 2020 Sep 18. PMID: 32945537.
4	Strzelczyk 2021 (Niemcy)	Strzelczyk A, Pringsheim M, Mayer T, Polster T, Klotz KA, Muhle H, Alber M, Trollmann R, Spors H, Kluger G, Kurlemann G, Schubert-Bast S. Efficacy, tolerability, and retention of fenfluramine for the treatment of seizures in patients with Dravet syndrome: Compassionate use program in Germany. Epilepsia. 2021 Oct;62(10):2518-2527. doi: 10.1111/epi.17034. Epub 2021 Aug 10. PMID: 34378197.
Zespół Lennoxa-Gastauta - dodatkowe dowody naukowe		
1		Publikacja pełnotekstowa: Knupp KG, Scheffer IE, Ceulemans B, Sullivan J, Nickels KC, Lagae L, Guerrini R, Zuberi SM, Nabbout R, Riney K, Agarwal A, Lock M, Dai D, Farfel GM, Galer BS, Gammaitoni AR, Polega S, Davis R, Gil-Nagel A. Fenfluramine provides clinically meaningful reduction in frequency of drop seizures in patients with Lennox-Gastaut syndrome: Interim analysis of an open-label extension study. Epilepsia. 2023 Jan;64(1):139-151. doi: 10.1111/epi.17431. Epub 2022 Nov 9. PMID: 36196777; PMCID: PMC10099582. Abstrakty: Knupp K G, Scheffer IE, Ceulemans B, Sullivan J, Nickels K C, Lagae L, Guerrini R, Zuberi S M, Nabbout R, Riney K, Polega S, Lothe A, Davis R, Gil-Nagel A. Impact of Fenfluramine on Drop Seizure Frequency in Adults or Dose-Capped Patients With Lennox-Gastaut Syndrome: Comparative Analysis of Clinical Trial Data (S44.002). Neurology Apr 2023, 100 (17 Supplement 2) 2154; DOI: 10.1212/WNL.0000000000202351. Knupp K G, Scheffer IE, Ceulemans B, Sullivan J, Nickels K C, Lagae L, Guerrini R, Zuberi S M, Nabbout R, Riney K,Shore S, Agarwal A, Lock M, Farfel G, Galer B, Gammaitoni A, Davis R, Gil-Nagel A. Interim Analysis of Long-Term Safety and Efficacy of FINTEPLA (fenfluramine) in Patients with Lennox-Gastaut Syndrome (S13.010). Neurology May 2022, 98 (18 Supplement) 3305. Agarwal A, Wong P, Farfel G M, Galer B, Gammaitoni A, Pinto F J. Long-Term Cardiovascular Safety of Fenfluramine for Lennox-Gastaut Syndrome: Interim Analysis of Open-Label Safety Study. Neurology 98(18 SUPPL). Knupp K G, Scheffer IE, Ceulemans B, Sullivan J, Nickels K C, Lagae L, Guerrini R, Zuberi S M, Nabbout R, Riney K, Shore S, Agarwal A, Lock M, Farfel G M, Galer B S, Gammaitoni A R, David R, Gil-Nagel A. Fenfluramine (Fintepla®) Provides Clinically Meaningful Reduction in Frequency of Seizures Resulting in a Drop in Patients With Lennox-Gastaut Syndrome for up to 1 Year: Interim Analysis of an Open-label Extension Study. Presented as part of the Zoegenix Scientific Exhibit during the American Epilepsy Society (AES) Annual Meeting, December 3-7, 2021
2	Lagae 2018	Lagae L, Schoonjans AS, Gammaitoni AR, Galer BS, Ceulemans B. A pilot, open-label study of the effectiveness and tolerability of low-dose ZX008 (fenfluramine HCl) in Lennox-Gastaut syndrome. Epilepsia. 2018

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		Oct;59(10):1881-1888. doi: 10.1111/epi.14540. Epub 2018 Aug 26. PMID: 30146701.
Zespół Dravet - dodatkowe dowody naukowe		
1	Sullivan 2020	Publikacje pełnotekstowe: Sullivan J, Scheffer IE, Lagae L, Nabbout R, Pringsheim M, Talwar D, Polster T, Galer B, Lock M, Agarwal A, Gammaitoni A, Morrison G, Farfel G. Fenfluramine HCl (Fintepla®) provides long-term clinically meaningful reduction in seizure frequency: Analysis of an ongoing open-label extension study. Epilepsia. 2020 Nov;61(11):2396-2404. doi: 10.1111/epi.16722. Epub 2020 Oct 19. PMID: 33078386; PMCID: PMC7756901. Agarwal A, Farfel GM, Gammaitoni AR, Wong PC, Pinto FJ, Galer BS. Long-term cardiovascular safety of fenfluramine in patients with Dravet syndrome treated for up to 3 years: Findings from serial echocardiographic assessments. Eur J Paediatr Neurol. 2022 Jul;39:35-39. doi: 10.1016/j.ejpn.2022.05.006. Epub 2022 May 24. PMID: 35640431. Bishop KI, Isquith PK, Gioia GA, Gammaitoni AR, Farfel G, Galer BS, Nabbout R, Wirrell EC, Polster T, Sullivan J. Improved everyday executive functioning following profound reduction in seizure frequency with fenfluramine: Analysis from a phase 3 long-term extension study in children/young adults with Dravet syndrome. Epilepsy Behav. 2021 Aug;121(Pt A):108024. doi: 10.1016/j.yebeh.2021.108024. Epub 2021 May 20. PMID: 34023810. Gil-Nagel A, Sullivan J, Ceulemans B, Wirrell E, Devinsky O, Nabbout R, Knupp KG, Scott Perry M, Polster T, Davis R, Lock M, Cortes RM, Gammaiton AR, Farfel G, Galer BS, Agarwal A. Treatment with fenfluramine in patients with Dravet syndrome has no long-term effects on weight and growth. Epilepsy Behav. 2021 Sep;122:108212. doi: 10.1016/j.yebeh.2021.108212. Epub 2021 Aug 2. PMID: 34352670. Lai WW, Galer BS, Wong PC, Farfel G, Pringsheim M, Keane MG, Agarwal A. Cardiovascular safety of fenfluramine in the treatment of Dravet syndrome: Analysis of an ongoing long-term open-label safety extension study. Epilepsia. 2020 Nov;61(11):2386-2395. doi: 10.1111/epi.16638. Epub 2020 Aug 18. PMID: 32809271; PMCID: PMC7754414. Abstrakty: Agarwal A, Farfel G, Gammaitoni A, Wong P, Galer B. Serial Echocardiographic Assessment of Patients With Dravet Syndrome Treated With Fenfluramine for Up to 3 Years: No Incidence of Valvular Heart Disease or Pulmonary Artery Hypertension. Archives of disease in childhood 107: A229-A230. Agarwal, Anupam & Galer, Brad & Gammaitoni, Arnold & Wong, Pierre & Pinto, Fausto. (2022). 074 No valvular heart disease or pulmonary artery hypertension with fenfluramine for up to 3 years. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. 93. e2.22. 10.1136/jnnp-2022-abn2.118. Agarwal, A., et al. (2020). "Identification of the intermittent nature of trace mitral and/or aortic regurgitation: Long-term longitudinal echocardiogram study in children with Dravet Syndrome treated with fenfluramine." European Heart Journal 41(SUPPL 2): 56. Cross, J. H., et al. (2021). "Profound reduction in seizure frequency (=75%) leads to improved everyday executive function: RESULTS of ZX008 (Fenfluramine) in Dravet Syndrome." Developmental medicine and child neurology 63(SUPPL 1): 67.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		Cross, J. H., et al. (2022). "What magnitude of reduction is a 'clinically meaningful' change in seizure frequency? Analysis of long-term Fenfluramine phase 3 Dravet Syndrome data." Developmental medicine and child neurology 64(SUPPL 1): 27-28. Cross, J. H., et al. (2022). "Treatment with fenfluramine in patients with Dravet Syndrome has no long-term effect on weight and growth." Developmental medicine and child neurology 64(SUPPL 1): 33-34. Gammaitoni, A., et al. (2021). "What magnitude of reduction is a "Clinically Meaningful" change in seizure frequency? Analysis of long-term fenfluramine phase 3 Dravet Syndrome data." Epilepsia 62(SUPPL 3): 282. Lagae, L., et al. (2021). "Impact of fenfluramine on convulsive seizure frequency in young (<6 years old) patients with Dravet Syndrome: A long-term open-label study." Epilepsia 62(SUPPL 3): 282-283. Lagae, L., et al. (2019). "Long-Term Cardiovascular Safety of Fenfluramine HCl in the Treatment of Dravet Syndrome: Interim Analysis of an Open-Label Safety Extension Study." Epilepsy and Behavior 101. Polster, T., et al. (2021). "What Magnitude of Reduction Is a 'Clinically Meaningful' Change in Seizure Frequency? Analysis of Long-Term Fenfluramine Phase 3 Dravet Syndrome Data." Neuropediatrics 52(SUPPL 1). Sullivan, J., et al. (2019). "ZX008 (fenfluramine HCL oral solution) provides long-term, clinically meaningful reduction of convulsive seizure frequency in young (<6 years old) Dravet Syndrome subjects: Analysis from long-term open-label study." Annals of neurology 86: S72. Zuberi, S., et al. (2020). "Low dose fenfluramine hydrochloride oral solution provides long-term, clinically meaningful (≥50%) reduction in seizure frequency in Dravet Syndrome: Interim analysis of a long-term openlabel extension study." Developmental medicine and child neurology 62: 16. Zuberi, S., et al. (2019). "Fenfluramine HCl Provides Long-Term Clinically Meaningful Reduction in Seizure Frequency: RESULTS of an Open-Label Extension Study." Epilepsy and Behavior 101. Zuberi, S., et al. (2021). "Long-term (2-year) safety and efficacy of adjunctive ZX008 (Fenfluramine) for Dravet Syndrome: Interim RESULTS of ongoing open-label extension study." Developmental medicine and child neurology 63(SUPPL 1): 73-74.

14.8 Spis badań wykluczonych

Tab. 84. Spis badań wykluczonych z przeglądu.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
Zespół Lennoxa-Gastauta - badania pierwotne - efektywność kliniczna		
-	-	-
Zespół Dravet - badania pierwotne - efektywność kliniczna		
-	-	-
Zespół Lennoxa-Gastauta - opracowania wtórne		
1	Borrelli S, El Tahry R. Therapeutic approach to Lennox-Gastaut syndrome: a systematic review. Acta Neurol Belg. 2019 Sep;119(3):315-324. doi: 10.1007/s13760-019-01185-5. Epub 2019 Jul 8. PMID: 31286465.	Brak cech przeglądu systematycznego - przeszukiwano

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
		tylko 1 bazę danych
2	Brigo F, Jones K, Eltze C, Matricardi S. Anti-seizure medications for Lennox-Gastaut syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2021 Apr 7;4(4):CD003277. doi: 10.1002/14651858.CD003277.pub4. PMID: 33825230; PMCID: PMC8095011.	Brak badań dla fenfluraminy
3	Qureshi M Q, Kareem B, Mehdi Z, Nadeem A, Majid Z, Hassan U, Ahmad B, Aemaz Ur Rehman M, Iftikhar S, Khokhar A. Efficacy and Safety of Fenfluramine in Lennox-Gastaut Syndrome: A Systematic Review (P13-1.007). Neurology Apr 2023, 100 (17 Supplement 2) 3876; DOI: 10.1212/WNL.0000000000203586	Opracowanie dostępne jedynie w postaci abstraktu
4	Verrotti A, Striano P, Iapadre G, Zagaroli L, Bonanni P, Coppola G, Elia M, Mecarelli O, Franzoni E, Liso P, Vigevano F, Curatolo P. The pharmacological management of Lennox-Gastaut syndrome and critical literature review. Seizure. 2018 Dec;63:17-25. doi: 10.1016/j.seizure.2018.10.016. Epub 2018 Oct 26. PMID: 30391662.	Brak cech przeglądu systematycznego
Zespół Dravet - opracowania wtórne		
1	Cross, J. H., et al. (2023). "Effect of Fenfluramine on Generalized Tonic-Clonic Seizures in Rare Epilepsy Syndromes: A Review of Published Studies." Neurology 100(17).	Brak cech przeglądu systematycznego: brak informacji o przeszukiwanych bazach oraz przegląd opublikowanie jedynie w postaci abstraktu
2	Cross JH, Gater BS, Gil-Nagel A, Devinsky O, Ceulemans B, Lagae L, Schoonjans AS, Donner E, Wirrell E, Kothare S, Agarwal A, Lock M, Gammaitoni AR. Impact of fenfluramine on the expected SUDEP mortality rates in patients with Dravet syndrome. Seizure. 2021 Dec;93:154-159. doi: 10.1016/j.seizure.2021.10.024. Epub 2021 Nov 2. PMID: 34768178.	Brak informacji o przeszukiwanych bazach
3	Blandine Dozières-Puyravel & Stéphane Auvin (2020) Fenfluramine hydrochloride for the treatment of Dravet syndrome, Expert Opinion on Orphan Drugs, 8:4, 121-126, DOI: 10.1080/21678707.2020.1758930	Brak cech przeglądu systematycznego. Przeszukiwano tylko 1 bazę danych.
4	Strzelczyk, A. and S. Schubert-Bast (2020). "Therapeutic advances in Dravet Syndrome: a targeted literature review." Expert Review of Neurotherapeutics 20(10): 1065-1079.	Brak cech przeglądu systematycznego. Przeszukiwano tylko 1 bazę danych.
5	Wijnen B, Witlox W, Wolff R, Fayter D, Ramaekers B, Otten T, Ryder S, Posadzki P, Worthy G, Stirk L, Armstrong N, Kleijnen J, Joore M. Fenfluramine for Treating Dravet Syndrome: An Evidence Review Group Perspective of a NICE Single Technology Appraisal. Pharmacoeconomics. 2023 Jan;41(1):33-42. doi: 10.1007/s40273-022-01209-8. Epub 2022 Oct 27. PMID: 36301414; PMCID: PMC9813053.	Brak informacji o przeszukiwanych bazach
Zespół Lennoxa-Gastauta - badania pierwotne - efektywność praktyczna		

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
-	-	-
Zespół Dravet - badania pierwotne - efektywność praktyczna		
1	Ceulemans B, Boel M, Leyssens K, Van Rossem C, Neels P, Jorens PG, Lagae L. Successful use of fenfluramine as an add-on treatment for Dravet syndrome. Epilepsia. 2012 Jul;53(7):1131-9. doi: 10.1111/j.1528-1167.2012.03495.x. Epub 2012 May 3. PMID: 22554283. Ceulemans B, Schoonjans AS, Marchau F, Paelinck BP, Lagae L. Five-year extended follow-up status of 10 patients with Dravet syndrome treated with fenfluramine. Epilepsia. 2016 Jul;57(7):e129-34. doi: 10.1111/epi.13407. Epub 2016 May 20. Erratum in: Epilepsia. 2017 Mar;58(3):509-510. PMID: 27197941. Ceulemans, B., et al. (2012). "Successful use of fenfluramine as add-on treatment in Dravet Syndrome." Developmental medicine and child neurology 54: 155. Ceulemans, B., et al. (2011). "Successful use of fenfluramine as add-on treatment in Dravet Syndrome." Epilepsia 52: 11. Ceulemans, B., et al. (2013). "Successful use of Fenfluramine as add-on treatment in Dravet Syndrome: A two year prospective follow up." European Journal of Paediatric Neurology 17: S4. Ceulemans, B., et al. (2015). "Five-year follow-up of Fenfluramine as add-on treatment in Dravet Syndrome." European Journal of Paediatric Neurology 19: S56.	Za mała liczebność populacji
2	Perry MS, Wirrell E, Burkholder D, Galer BS, Gammaitoni A. Real-world Experience with ZX008 (Fenfluramine HCl) for the Treatment of Seizures in Dravet Syndrome: Initial Report from United States Expanded Access Program. Neurology. 2020;94(15 Suppl): 1985.	Za mała liczebność populacji
3	Schoonjans A, Paelinck BP, Marchau F, Gunning B, Gammaitoni A, Galer BS, Lagae L, Ceulemans B. Low-dose fenfluramine significantly reduces seizure frequency in Dravet syndrome: a prospective study of a new cohort of patients. Eur J Neurol. 2017 Feb;24(2):309-314. doi: 10.1111/ene.13195. Epub 2016 Oct 28. PMID: 27790834; PMCID: PMC5298030. Schoonjans, A. S., et al. (2016). "Fenfluramine significantly reduces seizure frequency in Dravet Syndrome: A prospective study of a new cohort of patients." Epilepsia 57: 180. Schoonjans, A. S., et al. (2018). "Low-dose fenfluramine provides significant and long-term seizure reduction in Dravet Syndrome: Update and follow-up of the prospective study." Epilepsia 59: S169. Schoonjans, A. S., et al. (2015). "Long term efficacy and safety of low-dose fenfluramine treatment in Dravet Syndrome." Annals of neurology 78: S228-S230. Schoonjans, A. S., et al. (2017). "Cardiovascular safety of long-term, low-dose fenfluramine use in Dravet Syndrome; where are we now?" European Journal of Paediatric Neurology 21: e32-e33.	Za mała liczebność populacji

14.9 Krytyczna ocena badań włączonych do analizy

Tab. 85. Krytyczna ocena badań włączonych do głównej części analizy.

Metoda badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Punkty końcowe (PK)	Ocena jakości badania
Zespół Lennoxa-Gastauta - Knupp 2022					
Międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo badanie kliniczne fazy III	80 ośrodków w Ameryce Północnej, Europie (m.in. Niemczech, Francji i Holandii), Japonii i Australii	Chorzy w wieku 2-35 lat ze zdiagnozowanym LGS, niedostatecznie kontrolowanym podczas stosowania dotychczasowych leków przeciwpadaczkowych (Część I: do 20 tyg., część II: do 54 tyg. (łącznie do 74 tyg.))	$FF_{0,2}$, N=89 $FF_{0,7}$, N=87 PLA, N=87	<u>**Pierwsza część badania - ocena skuteczności:**</u> • Pierwszorzędowy punkt końcowy: o ocena zmiany częstości napadów prowadzących do upadku w okresie od początku badania do czasu T+M w grupie otrzymującej ZX008 w dawce 0,7 mg/kg/dziennie vs placebo; • Drugorzędowe punkty końcowe: o zmiana względem początkowej częstości napadów toniczno-atonicznych w okresie T+M w grupie otrzymującej ZX008 w dawce 0,2 mg/kg/dziennie w porównaniu z placebo; o odsetki pacjentów, którzy uzyskali ≥50% spadek względem stanu początkowego częstości napadów toniczno-atonicznych porównywane niezależnie w grupach leczonych ZX008 w dawce 0,7 mg/kg/dobę i 0,2 mg/kg/dobę vs placebo; o odsetki pacjentów, którzy osiągnęli poprawę (minimalną, dużą, bardzo dużą) w ogólnej ocenie klinicznej mierzącej poziom poprawy stanu zdrowia, ocenianej przez głównego badacza porównywanej niezależnie w grupach otrzymujących ZX008 w dawce 0,7 mg/kg/dobę i 0,2 mg/kg/dobę vs placebo. • Dodatkowe punkty końcowe: grupy otrzymujące ZX008 w dawce 0,7 mg/kg/dobę i 0,2 mg/kg/dobę porównano niezależnie z placebo w zakresie: o zmiany wobec stanu początkowego w częstości wszystkich policzalnych napadów ruchowych w okresie T+M	5 pkt. w skali Jadad; niskie ryzyko błędu systematycznego wg skali Cochrane.

Metoda badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Punkty końcowe (PK)	Ocena jakości badania
				• napady policzalne obejmują: GTCS, TS, CS, AS, TA, FS i MS z upadkami; ○ zmiany wobec stanu początkowego w częstości policzalnych napadów toniczno-atonicznych; ○ zmiany wobec stanu początkowego w częstości napadów toniczno-atonicznych od włączenia do badania do okresu podawania stałej dawki (M); ○ zmiany wobec stanu początkowego w częstości policzalnych napadów bez upadków; ○ odsetków pacjentów, u których nastąpiło pogorszenie względem stanu początkowego (tj. spadek ≤ 0%) lub spadek >0% , ≥25%, ≥50%, ≥75%, 100%, oraz stan bliski wolnemu od napadów (ang. *near seizure freedom*) (tj. 0 lub 1 napad) od rozpoczęcia badania do okresu T+M i od rozpoczęcia badania do okresu M dla wszystkich policzalnych napadów ruchowych, dla wszystkich policzalnych napadów, dla wszystkich policzalnych napadach ruchowych bez upadków; we wszystkich policzalnych napadach; we wszystkich policzalnych napadach bez upadków i dla wszystkich napadów z upadkami; ○ liczby dni wolnych od napadów przed rozpoczęciem badania, w okresie M i T+M, zdefiniowanych jako 1) dni bez policzalnych napadów oraz 2) dni bez napadów z upadkami; ○ najdłuższego przedziału (w dniach) między napadami toniczno-atonicznymi niezależnie dla grup otrzymujących ZX008 w dawce 0,7 mg/kg/dobę i 0,2 mg/kg/dobę vs placebo; ○ ogólnej oceny klinicznej mierzącej poprawę stanu zdrowia - ocenianej przez rodzica/opiekuna. **Pierwsza i druga część badania - ocena bezpieczeństwa:** • zdarzenia niepożądane; • badania laboratoryjne (hematologia, chemia, badanie moczu);	

Metoda badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Punkty końcowe (PK)	Ocena jakości badania
				• parametry życiowe (ciśnienie krwi, puls, temperatura i częstotliwość oddechu); • masa ciała i BMI; • badanie fizykalne; • badanie neurologiczne; • kwestionariusz BRIEF do oceny funkcji wykonawczych do pomiaru zmian funkcjonowania poznawczego pacjenta; • skala oceny myśli i zachowań samobójczych C-SSRS; • 12-odprowadzeniowe EKG; • ECHO Doppler; • prześwietlenia klatki piersiowej (tylko u pacjentów zrekrutowanych we Francji i Holandii); • EEG (tylko u pacjentów zrekrutowanych we Włoszech) **Pierwsza i druga część badania - dodatkowe punkty końcowe:** • częstość udzielania świadczeń medycznych w celu leczenia napadów; • częstość występowania stanu padaczkowego; • częstość stosowania leków w ramach czynności ratunkowych; • liczba dni stosowania leków w ramach czynności ratunkowych; • zmiana względem stanu początkowego w zachowaniu mierzona przy użyciu skali zachowań adaptacyjnych VABS (tylko część 1); • zmiana względem stanu początkowego w jakości życia przy użyciu QOLCE; • zmiana względem stanu początkowego obciążenia opiekuna przy użyciu narzędzia *Zarit Caregiver Burden Inventory*; zmiana względem stanu początkowego w natężeniu objawów afektywnych rodzica/opiekuna przy użyciu skali HADSs.	

Metoda badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Punkty końcowe (PK)	Ocena jakości badania
Kryteria włączenia			**Kryteria wykluczenia**		

<u>**Kryteria włączenia do części pierwszej**</u>
 	
Do badania można włączyć pacjentów spełniających następujące kryteria włączenia:
 	
• Mężczyźni i kobiety (niebędące w ciąży oraz niekarmiące) w wieku od 2 do 35 lat w dniu badania przesiewowego.
• Kobiety w wieku rozrodczym muszą mieć negatywny wynik testu ciążowego (z moczu lub surowicy) w dniu badania przesiewowego.
• Osoby w wieku rozrodczym muszą wykazywać chęci do stosowania medycznie akceptowanych form kontroli urodzeń, co obejmuje abstynencję w czasie leczenia w ramach tego badania oraz 90 dni po przyjęciu ostatniej dawki badanego leku.
• Pacjent musi mieć diagnozę zespołu Lennoxa-Gastauta, w którym napady padaczkowe z upadkami nie są całkowicie kontrolowane przez obecne leczenie przeciwpadaczkowe. (osoby bez formalnej diagnozy mogą być włączone według decyzji Sponsora, jeśli spełniają pozostałe kryteria).
• Pacjenci muszą spełniać wszystkie 4 kryteria zespołu Lennoxa-Gastauta, określone w protokole:
  ○ Wystąpienie napadów w wieku 11 lat lub wcześniej;
  ○ Różne rodzaje napadów (muszą obejmować TS lub TA), łącznie z policzalnymi napadami ruchowymi z upadkami. Rodzaje policzalnych napadów ruchowych kwalifikujące się do włączenia to: GTCS, TS, CS, AS, FS z widocznymi objawami ruchowymi oraz MS z upadkiem;
  ○ Nieprawidłowy rozwój poznawczy;
  ○ Zapis EEG w historii leczenia wykazujący nieprawidłową aktywność podstawową z obecnością wzorca wolna iglica-fala.
• Pacjent musi mieć co najmniej 8 napadów padaczkowych w ciągu ostatnich 4 tygodni przed badaniem przesiewowym
			Pacjenci, którzy spełniali przynajmniej jedno z poniższych kryteriów wykluczenia nie mogli zostać włączeni do badania:
			
			• Pacjent ma nadwrażliwość na fenfluraminę lub którąkolwiek substancję pomocniczą badanego leku.
			• Etiologię napadów u pacjenta stanowi choroba neurozwyrodnieniowa.
			• Pacjent ma historię napadów hemiklonicznych w pierwszym roku życia.
			• Pacjent ma tylko skupiska napadów toniczno-atonicznych, w przypadku których nie można wiarygodnie policzyć poszczególnych napadów.
			• Pacjent ma tętnicze nadciśnienie płucne.
			• Pacjent ma obecnie lub przebył choroby sercowo-naczyniowe lub choroby naczyń mózgowych takie jak: wady zastawkowe, zawał serca, udar lub klinicznie istotne nieprawidłowości strukturalne serca, w tym między innymi wypadanie płata zastawki mitralnej, ubytek przegrody międzykomorowej lub międzyprzedsionkowej, przetrwały przewód tętniczy (uwaga: przetrwały otwór owalny lub zastawka dwupłatkowa nie są uważane za wykluczające).
			• Pacjent ma obecnie lub przebył w ciągu ostatniego roku anoreksję, bulimię lub depresję, które wymagały leczenia medycznego lub psychologicznego przez okres dłuższy niż 1 miesiąc.
			• Pacjent ma lub miał w przeszłości jaskrę.
			• Pacjent miał epizod niedotlenienia wymagający resuscytacji w ciągu 6 miesięcy od wizyty przesiewowej.
			• Pacjent ma umiarkowane lub ciężkie zaburzenie czynności wątroby. Pacjenci bezobjawowi z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (podwyższona aktywność enzymów wątrobowych <3x ULN i/lub podwyższone stężenie bilirubiny <2x ULN) mogą zostać włączeni do badania po ocenie i zatwierdzeniu przez Monitora Medycznego we współpracy ze Sponsorem, z uwzględnieniem chorób współistniejących i jednocześnie stosowanych leków.
			• Pacjent ma ciężkie zaburzenia czynności nerek (eGFR <30 ml/min/1,73 m^2).
			• Pacjent otrzymuje terapię towarzyszącą złożoną ze: środków anorektycznych, działających ośrodkowo; inhibitorów monoaminooksydazy; dowolnych związków działających ośrodkowo o klinicznie zauważalnym stopniu właściwości agonistycznych lub antagonistycznych serotoniny, w tym hamowania wychwytu zwrotnego serotoniny; innych działających ośrodkowo agonistów receptorów noradrenergicznych, w tym atomoksetyny lub cyproheptadyny (Uwaga: wymagania dotyczące leków do krótkoterminowego użycia w przypadku leków zabronionych będą rozpatrywane indywidualnie przez Monitora Medycznego).		

Metoda badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Punkty końcowe (PK)	Ocena jakości badania
(minimum 4 napady toniczno-atoniczne w ciągu pierwszych 2 tygodni i 4 w ciągu ostatnich 2 tygodni przed rozpoczęciem badania), według zgłoszenia rodzica/opiekuna badaczowi lub zapisów badacza. • Jednoczesne przyjmowanie co najmniej 1 do 4 AED włącznie. KD i VNS są dozwolone, ale nie wliczają się do całkowitej liczby AED. Leki stosowane w ramach czynności ratunkowych w napadach nie są wliczane do całkowitej liczby AED. • Wszystkie leki lub interwencje w padaczce (w tym KD i VNS) muszą być stabilne przez co najmniej 4 tygodnie przed badaniem przesiewowym i oczekuje się, że ich przyjmowanie pozostanie stabilne przez cały czas trwania badania. • Uczestnik został poinformowany o charakterze badania a rodzic/opiekun prawny wyraził świadomą zgodę. • Uczestnik wyraził zgodę zgodnie z wymaganiami Instytucjonalnej Rady Rewizyjnej (IRB)/Komisji ds. Etyki, jeśli jest to możliwe. • Rodzic/opiekun pacjenta chce i jest w stanie przestrzegać wypełniania dzienniczka, harmonogramu wizyt i kontrolować ilość zużytych leków. <u>Kryteria włączenia do randomizacji</u> • Aby pacjenci zostali poddani randomizacji muszą spełniać wszystkie wymienione wyżej kryteria włączenia i żadnego z kryteriów wykluczenia oraz następujące kryteria: • Włączenie pacjenta do badania zostało zatwierdzone przez *Epilepsy Study Consortium*. • Pacjent nie ma wykluczających nieprawidłowości sercowo-naczyniowych i sercowo-płucnych w ECHO, EKG lub w badaniu fizykalnym a jego włączenie zostało potwierdzone przez osobę odpowiadającą za analizę badań kardiologicznych w badaniu. Wykluczające nieprawidłowości obejmują między innymi: ○ śladową lub większą niedomykalność zastawki mitralnej lub aortalnej u pacjentów w wieku ≤18 lat;			• Pacjent ma pozytywny wynik (zgodnie z instrukcją laboratoryjną) testu tetrahydrokannabinolu (THC) w moczu lub surowicy lub kanabidiolu (CBD) we krwi pełnej podczas wizyty przesiewowej. • Pacjent przyjmuje felbamat przez mniej niż 1 rok przed badaniem przesiewowym i/lub nie ma stabilnej czynności wątroby i hematologicznych badań laboratoryjnych i/lub dawka nie była stabilna przez co najmniej 60 dni przed wizytą przesiewową. • Pacjent jest nosicielem wirusa HIV. • Pacjent ma aktywne wirusowe zapalenie wątroby (B lub C). • Pacjent otrzymuje obecnie produkt eksperymentalny. • Pacjent brał udział w innym badaniu klinicznym w ciągu ostatnich 30 dni (licząc od ostatniej zaplanowanej wizyty w ramach badania). Udział w badaniach niezwiązanych z leczeniem będzie weryfikowany przez Monitora Medycznego. • W opinii Badacza popartej wywiadem klinicznym i odpowiedziami w kwestionariuszu oceny ciężkości ryzyka samobójstwa Columbia-*Suicide Severity Rating Scale* (C-SSRS) istnieje bezpośrednie ryzyko samookaleczenia lub wyrządzenia krzywdy innym. Wykluczyć należy osoby zgłaszające zachowania samobójcze w ciągu ostatnich 6. miesięcy, mierzone podczas badania przesiewowego lub przed rozpoczęciem badania klinicznego za pomocą skali C-SSRS, która obejmuje myśli samobójcze z zamiarem i planem (punkt 5). Jeśli osoba badana zgłasza myśli samobójcze w punkcie 4 bez konkretnego planu, a badacz uważa, że osoba badana jest odpowiednim kandydatem do badania, biorąc pod uwagę potencjalne ryzyko, badacz musi udokumentować zasadność włączenia i poinformować rodzica/opiekuna, aby zwracał uwagę na zmiany w nastroju i zachowaniu, zwłaszcza w okresach dostosowywania dawki. • Pacjent nie chce lub nie może przestrzegać harmonogramu wizyt, przyjmowania leków, badań laboratoryjnych i innych procedur stanowiących część badania oraz ograniczeń wynikających z udziału w badaniu. • Pacjent przebywa w ogólnym domu opieki (tj. w placówce, która nie zapewnia wykwalifikowanej opieki pacjentom z padaczką). • Badany nie ma wiarygodnego opiekuna, który mógłby dostarczać informacje z dziennika napadów w trakcie badania. • Pacjent ma klinicznie istotne schorzenie, w tym przewlekłą obturacyjną chorobę płuc, śródmiąższową chorobę płuc, nadciśnienie wrotne lub wykazywał klinicznie istotne objawy w ciągu 4. tygodni przed wizytą przesiewową bądź miał klinicznie istotną chorobę inną niż padaczka, która mogłaby negatywnie wpłynąć na udział w badaniu, zbieranie danych z badania lub stanowić zagrożenie dla pacjenta.	

Metoda badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Punkty końcowe (PK)	Ocena jakości badania
○ łagodną lub większą niedomykalność zastawki mitralnej lub aortalnej u pacjentów w wieku >18 lat; ○ objawy nadciśnienia płucnego z nieprawidłową lub przekraczającą górną granicę normy wartością; ○ dowody na dysfunkcję lewej komory (skurczową lub rozkurczową). • Pacjent wykazuje stabilną początkową częstość ≥2 napadów toniczno-atonicznych w tygodniu podczas 4- tygodniowego początkowego okresu. • Rodzic/opiekun pacjenta przestrzega wypełniania dzienniczka w okresie początkowym według opinii badacza i sponsora.					
Zespół Dravet - badanie Lagae 2019					
Wieloośrodkowe, randomizowane (1:1:1), podwójnie zaślepione badanie kliniczne kontrolowane placebo	ośrodki zlokalizowane w 11 krajach (USA, Australia, Belgia, Kanada, Dania, Francja, Niemcy, Włochy, Japonia, Hiszpania, Wielka Brytania)	Chorzy w wieku 2-18 lat ze zdiagnozowanym zespołem Dravet, niedostatecznie kontrolowanym podczas stosowania dotychczasowych leków przeciwpadaczkowych (6 tyg. faza początkowa (przed randomizacją), 2 tyg. faza ustalania dawki (T), 12 tyg. faza podtrzymująca (M) (łącznie 20 tyg.))	$FF_{0,7}$, N=40 $FF_{0,2}$, N=39 PLA, N=40	<u>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</u> • Zmiana (okres T+M) średniej miesięcznej (28 dni) częstości napadów padaczkowych (MCSF), skorygowana względem wartości początkowych u chorych leczonych fenfluraminą 0,7 mg/kg/d. <u>Główne drugorzędowe punkty końcowe:</u> • Zmiana średniej miesięcznej (28 dni) częstości napadów padaczkowych (MCSF), skorygowana względem wartości początkowych u chorych leczonych fenfluraminą 0,2 mg/kg/d; • Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli ≥50% redukcję MCSF w stosunku do wartości początkowej; • Najdłuższy okres bez napadów; <u>Pozostałe drugorzędowe punkty końcowe:</u> • Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli ≥25%, ≥75% lub 100% redukcję średniej MCSF; • Liczba dni, w których stosowano doraźne leki ratunkowe w okresie leczenia; • Pacjenci, którzy nie doświadczyli bądź doświadczyli jednego napadu padaczkowego w okresie leczenia; • Ocena jakości życia w skali CGI-I w opinii badacza i rodzica/opiekuna;	

Metoda badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Punkty końcowe (PK)	Ocena jakości badania
				Ocena jakości życia wg skali QLCES i PQLI.	
Kryteria włączenia			Kryteria wykluczenia		
• Osoby w wieku od 2 do 18 lat, nie będące w ciąży oraz w okresie karmienia; • Rozpoznanie kliniczne zespołu Dravet, w którym napady drgawkowe nie są w pełni kontrolowane przez obecne leki przeciwpadaczkowe; • Spełnienie wszystkich 5 następujących kryteriów: ○ Początek napadów padaczkowych w pierwszym roku życia u zdrowego niemowlęcia; ○ W wywiadzie napady padaczkowe, które były uogólnione toniczno-kloniczne albo jednostronne kloniczne lub obustronne kloniczne, i były długotrwałe; ○ Normalny przebieg początkowego rozwoju; ○ W wywiadzie prawidłowy wynik rezonansu magnetycznego mózgu (MRI) bez wad korowych mózgu; ○ Brak alternatywnej diagnozy; • Spełnienie przynajmniej jednego z 3 następujących kryteriów: ○ Pojawienie się innego typu napadu, w tym napadu mioklonicznego, uogólnionego toniczno-klonicznego, tonicznego, atonicznego, napadu nieświadomości i/lub ogniskowego, który rozwinął się po pierwszym typie napadu, ○ Drgawki wywołane długotrwałym narażeniem na wysokie temperatury i/lub drgawki związane z gorączką spowodowaną chorobą lub szczepieniem, gorącymi kąpielami, wysokim poziomem aktywności, i nagłą zmianą temperatury, i/lub drgawki spowodowane przez silne światło naturalne i/lub fluorescencyjne, a także pewne wzorce wizualne; ○ Wyniki testów genetycznych zgodne z rozpoznaniem zespołu Dravet; • Wystąpienie ≥ 4 napadów drgawkowych (toniczne, toniczno-atoniczne, toniczno-kloniczne lub kloniczne) podczas 4			• Tętnicze nadciśnienie płucne, • Aktualnie lub w przeszłości choroba sercowo-naczyniowa lub mózgowo-naczyniowa, taka jak choroby zastawek serca, zawał mięśnia sercowego lub udar; • Jaskra obecnie lub w przeszłości; • Umiarkowane lub ciężkie zaburzenia czynności wątroby; • Otrzymywanie jednocześnie terapii: środkami anorektycznymi; inhibitorami monoaminooksydazy; lekami działającymi poprzez serotoninę, w tym inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny; atomoksetyną lub innymi działającymi ośrodkowo agonistami noradrenergicznymi, lub cyproheptadyną, • Stosowanie obecnie lub w ciągu 21 dni przed badaniem przesiewowym styrypentolu; • Stosowanie obecnie karbamazepiny, okskarbazepiny, eslikarbazepiny, fenobarbitalu lub fenytoiny lub stosowanie którekolwiek z powyższych leków w ciągu ostatnich 30 dni; • Dodatni wynik testu na tetrahydrokannabinol (THC) lub kannabidiol (CBD) podczas wizyty przesiewowej; • Klinicznie istotny stan chorobowy, który mógłby zakłócać udział w badaniu, zbieranie niezbędnych danych lub stwarzać ryzyko dla uczestnika.		

Metoda badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Punkty końcowe (PK)	Ocena jakości badania
tygodni w ciągu ostatnich 12 tygodni przed badaniem przesiewowym; • Wszystkie leki lub interwencje stosowane w leczeniu padaczki (w tym dieta ketogeniczna i stymulator/stymulacja nerwu błędnego) były stabilne przez co najmniej 4 tygodnie przed badaniem przesiewowym i oczekiwano, że pozostaną stabilne przez cały czas trwania badania; • brak nieprawidłowości w funkcjonowaniu układu sercowo-naczyniowego lub krążeniowo-oddechowego na podstawie badania ECHO, EKG lub badania fizykalnego; • zdolność oraz wyrażenie chęci do prowadzenia dzienniczka, przestrzegania harmonogramu wizyt oraz przestrzegania zaleceń przez rodzica/opiekuna chorego.					
Zespół Dravet - badanie Nabbout 2020					
Wieloośrodkowe, randomizowane (1:1), podwójnie zaślepione badanie kliniczne kontrolowane placebo	ośrodki w 28 miastach w 7 krajach (Kanadzie, Francji, Niemczech, Holandii, Hiszpanii i Wielkiej Brytanii)	Chorzy w wieku 2-18 lat ze zdiagnozowanym zespołem Dravet, niedostatecznie kontrolowanym podczas stosowania dotychczasowych leków przeciwpadaczkowych oraz przyjmujący styrypentol (6 tyg. faza początkowa (przed randomizacją), 3 tyg. faza ustalania dawki (T), 12 tyg. faza podtrzymująca(M))	FF, N=43 PLA, N=44	<u>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</u> Zmiana (okres T+M) średniej miesięcznej częstości napadów padaczkowych (MCSF), skorygowana względem wartości początkowych. <u>Główne drugorzędowe punkty końcowe:</u> • Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli ≥50% zmniejszenie częstości napadów drgawkowych w stosunku do wartości początkowej; • Najdłuższy okres bez napadów; <u>Pozostałe drugorzędowe punkty końcowe:</u> • Pacjenci, którzy nie doświadczyli bądź doświadczyli jednego napadu padaczkowego w okresie T+M; • Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli ≥25%, ≥75% lub 100% redukcję częstości napadów (w odniesieniu do stanu wyjściowego); • Ocena jakości życia w skali CGI-I w opinii badacza i rodzica/opiekuna; • Liczba dni w miesiącu (28 dni), w których stosowano doraźne leki ratunkowe; • Częstość występowania napadów (w tym także napadów nie drgawkowych) w ciągu 28 dni;	

Metoda badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Punkty końcowe (PK)	Ocena jakości badania
				• Ocena jakości życia wg skali QOLCE i PedsQL i BRIEF.	

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia

• Osoby w wieku od 2 do 18 lat, nie będące w ciąży oraz w okresie karmienia;
• Przyjmowania odpowiedniej, stałej dawki styrypentolu z klobazamem i/lub walproinianem przez co najmniej 4 tygodnie przed badaniem przesiewowym;
• Rozpoznanie kliniczne zespołu Dravet, w którym napady drgawkowe nie są w pełni kontrolowane przez obecne leki przeciwpadaczkowe;
• Spełnienie wszystkich 5 następujących kryteriów:
  ○ Początek napadów padaczkowych w pierwszym roku życia u zdrowego niemowlęcia;
  ○ W wywiadzie napady padaczkowe, które były uogólnione toniczno-kloniczne albo jednostronne kloniczne lub obustronne kloniczne, i były długotrwałe;
  ○ Normalny przebieg początkowego rozwoju;
  ○ W wywiadzie prawidłowy wynik rezonansu magnetycznego mózgu (MRI) bez wad korowych mózgu;
  ○ Brak alternatywnej diagnozy;
• Spełnienie przynajmniej jednego z 3 następujących kryteriów:
  ○ Pojawienie się innego typu napadu, w tym napadu miokloniczego, uogólnionego toniczno-klonicznego, tonicznego, atonicznego, napadu nieświadomości i/lub ogniskowego, który rozwinął się po pierwszym typie napadu;
  ○ Drgawki wywołane długotrwałym narażeniem na wysokie temperatury i/lub drgawki związane z gorączką spowodowaną chorobą lub szczepieniem, gorącymi kąpielami, wysokim poziomem aktywności, i nagłą zmianą temperatury, i/lub drgawki spowodowane przez silne światło naturalne i/lub fluorescencyjne, a także pewne wzorce wizualne;
	Główne kryteria wykluczenia (z *clinicaltrials*):
	• Tętnicze nadciśnienie płucne;
	• Nadwrażliwość na fenfluraminę lub jakąkolwiek substancję pomocniczą wchodzącą w skład leku;
	• Aktualnie lub w przeszłości choroba sercowo-naczyniowa lub mózgowo-naczyniowa, taka jak choroba zastawek serca, zawał mięśnia sercowego lub udar,
	• Obecnie lub w ciągu poprzedniego roku stwierdzony jadłowstręt psychiczny, bulimia lub depresja, które wymagały leczenia medycznego lub psychologicznego przez okres dłuższy niż 1 miesiąc;
	• Jaskra obecnie lub w przeszłości;
	• Otrzymywanie jednocześnie terapii: środkami anorektycznymi działającymi ośrodkowo; inhibitorami monoaminooksydazy; lekami działającymi poprzez serotoninę, w tym inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny; tryptanami, atomoksetyną lub innymi działającymi ośrodkowo agonistami noradrenergicznymi, cyproheptadyną i/lub inhibitorami/substratami CYP 2D6/3A4/2B6;
	• Stosowanie obecnie karbamazepiny, okskarbazepiny, eslikarbazepiny, fenobarbitalu lub fenytoiny lub stosowanie któregokolwiek z powyższych leków w ciągu ostatnich 30 dni;
	• Dodatni wynik testu na THC lub CBD podczas wizyty przesiewowej;
	Klinicznie istotny stan chorobowy, który mógłby zakłócać udział w badaniu, zbieranie niezbędnych danych lub stwarzać ryzyko dla uczestnika.

Metoda badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Punkty końcowe (PK)	Ocena jakości badania
○ Wyniki testów genetycznych zgodne z rozpoznaniem zespołu Dravet; ○ brak nieprawidłowości w funkcjonowaniu układu sercowo-naczyniowego lub krążeniowo-oddechowego na podstawie badania ECHO, EKG lub badania fizykalnego.					

AED – lek przeciwpadaczkowy (ang. *antiepileptic drug*); ALT – aminotransferaza alaninowa AS – drgawki atoniczne (ang. *atonic seizures*); BMI – wskaźnik masy ciała (ang. *body mass index*); BRIEF – ocena zachowania funkcji poznawczych (ang. *Behavior Rating Inventory of Executive Function*); CBD – kannabidiol (ang. *cannabidiol*); CGI-I skala oceny jakości życia (ang. *Clinical Global Impression-Improvement*); CS – drgawki kloniczne (ang. *clonic seizures*); C-SSRS – kwestionariuszu oceny ciężkości ryzyka samobójstwa *Columbia-Suicide Severity Rating Scale*; CTCAE – powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych (ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*); EEG – elektroencefalografia; eGFR – oszacowana wielkość przesączania kłębuszkowego (ang. *estimated glomerular filtration rate*); EKG – elektrokardiogram; FS – napady ogniskowe (ang. *focal seizures*); GTS – uogólnione napady toniczne (ang. *generalized tonic seizures*); HADSs – szpitalna skala oceny lęku i depresji (ang. Hospital Anxiety and Depression Scale); ICAB – Międzynarodowa Rada Doradcza ds. Kardiologii (ang. *International Cardiac Advisory Board*); IDSsMC – niezależny komitet monitorujący bezpieczeństwo danych (ang. *Independent Data Safety Monitoring Committee*); IRB – Instytucjonalna Rada Rewizyjna (ang. *Institutional Review Board*); KD – dieta ketogeniczna (ang. *ketogenic diet*); M – okres zachowania stałej dawki leki (ang. *maintenance period*); CGI-I skala oceny jakości życia (ang. *Clinical Global Impression-Improvement*); MS – drgawki miokloniczne (ang. *myoclonic seizures*); QOLCE – kwestionariusz oceny jakości życia dzieci z padaczkami (ang. *Quality of Life in Childhood Epilepsy*); PedsQL – pediatryczny kwestionariusz oceny jakości życia (ang. *Pediatric Quality of Life Inventory*); T – okres dostosowywania dawki (ang. *titration period*); TA – napady toniczne/atoniczne (ang. *tonic/atonic seizure*); THC – tetrahydrokannabidiol (ang. *tetrahydrocannabinol*); TS – drgawki toniczne (ang. *tonic seizures*); ULN – górna granica normy (ang. *upper limit of normal*); VABS – skala zachowań adaptacyjnych (ang. *Vineland Adaptive Behavior Scale*); VNS – stymulacja nerwu błędnego (ang. *vagal nerve stimulation*; ZX008 – chlorowodorek fenfluraminy.

14.10 Refundowane technologie medyczne

Tab. 86. Podstawy limitu grup zawierających leki stosowane w leczeniu padaczki (w większości bez dedykowanego wskazania w leczeniu zespołu Dravet lub zespołu Lennoxa-Gastauta) (Obwieszczenie MZ 2023).

GTIN	Nazwa	Postać	Dawka	Nazwa międzynarodowa	Opakowanie	Identyfikator grupy limitowej	Cena zbytu	Limit	Cena detaliczna
05909990260614	Luminalum	tabl.	100 mg	Phenobarbitalum	10 szt.	155.2	4,27 zł	6,27 zł	6,27 zł
05909990093519	Phenytoinum WZF	tabl.	100 mg	Phenytoinum	60 szt. (4 blist.po 15 szt.)	156.0	10,80 zł	15,11 zł	15,11 zł
05909990244911	Petinimid	kaps.	250 mg	Ethosuximidum	100 szt.	157.0	49,14 zł	61,26 zł	61,26 zł
05909990135516	Clonazepamum TZF	tabl.	2 mg	Clonazepamum	30 szt.	158.1	12,96 zł	17,83 zł	17,83 zł

GTIN	Nazwa	Postać	Dawka	Nazwa międzynarodowa	Opakowanie	Identyfikator grupy limitowej	Cena zbytu	Limit	Cena detaliczna
05909990244614	Neurotop retard 600	tabl. o przedłużonym uwalnianiu	600 mg	Carbamazepinum	50 szt.	159.1	23,63 zł	31,03 zł	31,03 zł
05909990244614	Neurotop retard 600	tabl. o przedłużonym uwalnianiu	600 mg	Carbamazepinum	50 szt.	159.1	23,63 zł	31,03 zł	31,03 zł
05909990341924	Tegretol	zawiesina doustna	20 mg/ml	Carbamazepinum	250 ml	159.2	15,12 zł	20,56 zł	20,56 zł
05909990341924	Tegretol	zawiesina doustna	20 mg/ml	Carbamazepinum	250 ml	159.2	15,12 zł	20,56 zł	20,56 zł
05909990048809	Karbagen	tabl. powl.	150 mg	Oxcarbazepinum	50 szt.	160.1	17,82 zł	23,95 zł	23,95 zł
05909990747115	Trileptal	zawiesina doustna	60 mg/ml	Oxcarbazepinum	250 ml	160.2	67,80 zł	82,81 zł	82,81 zł
05909990023813	Convulex	kaps. miękkie	500 mg	Acidum valproicum	100 szt.	161.1	34,78 zł	44,49 zł	44,49 zł
05909990023813	Convulex	kaps. miękkie	500 mg	Acidum valproicum	100 szt.	161.1	34,78 zł	44,49 zł	44,49 zł
05909990694426	Depakine Chrono 500	tabl. powl. o przedłużonym uwalnianiu	145+333 mg	Acidum valproicum + Natrii valproas	30 szt. (blist.)	161.2	16,79 zł	22,66 zł	22,66 zł
05909990694426	Depakine Chrono 500	tabl. powl. o przedłużonym uwalnianiu	145+333 mg	Acidum valproicum + Natrii valproas	30 szt. (blist.)	161.2	16,79 zł	22,66 zł	22,66 zł
05909990832712	Sabril	granulat do sporządzania roztworu doustnego	500 mg	Vigabatrinum	50 sasz.	162.1	119,75 zł	140,53 zł	140,53 zł
05909990832712	Sabril	granulat do sporządzania roztworu doustnego	500 mg	Vigabatrinum	50 sasz.	162.1	119,75 zł	140,53 zł	140,53 zł
05909990312818	Sabril	tabl. powl.	500 mg	Vigabatrinum	100 szt.	162.2	204,74 zł	232,85 zł	232,85 zł
05909990312818	Sabril	tabl. powl.	500 mg	Vigabatrinum	100 szt.	162.2	204,74 zł	232,85 zł	232,85 zł
05909990058839	Gabitril	tabl. powl.	10 mg	Tiagabinum	50 szt.	162.3	162,00 zł	186,85 zł	186,85 zł
05909990038480	Lamilept	tabl.	100 mg	Lamotriginum	30 szt.	163.1	19,23 zł	25,72 zł	25,72 zł
05909990787319	Lamitrin 5	tabl. do sporządzania zawiesiny/do rozgryzania i żucia	100 mg	Lamotriginum	30 szt.	163.2	50,92 zł	63,32 zł	63,32 zł
05909990759118	Topamax	tabl. powl.	200 mg	Topiramatum	1 but.po 28 szt.	164.0	54,54 zł	67,50 zł	67,50 zł
05909990339709	Gabapentin Teva	kaps. twarde	300 mg	Gabapentinum	100 szt.	165.0	38,88 zł	49,40 zł	49,40 zł
05909990921591	Levetiracetam Accord	tabl. powl.	500 mg	Levetiracetamum	100 szt.	166.1	39,59 zł	50,23 zł	50,23 zł
05909990925841	Trund	roztwór doustny	100 mg/ml	Levetiracetamum	1 but.po 300 ml ze strz.po 10 ml i łącznikiem	166.2	58,64 zł	72,23 zł	72,23 zł

GTIN	Nazwa	Postać	Dawka	Nazwa międzynarodowa	Opakowanie	Identyfikator grupy limitowej	Cena zbytu	Limit	Cena detaliczna
05909990751617	Relsed	mikrowlewka doodbytnicza, roztwór	4 mg/ml	Diazepamum	5 mikrowlewek a 2,5 ml	181.1	25,09 zł	32,79 zł	32,79 zł
05909991358341	Lacosamide Teva	tabl. powl.	50 mg	Lacosamidum	14 szt.	244.0	8,49 zł	12,08 zł	12,08 zł
05909990017263	Diacomit	kaps. twarde	500 mg	Stiripentolum	60 szt.	244.1	1 350,00 zł	1 463,72 zł	1 463,72 zł
05909990935505	Vimpat	syrop	10 mg/ml	Lacosamidum	200 ml (but.)	244.2	108,00 zł	127,57 zł	127,57 zł
05909991272333	Briviact	tabl. powl.	50 mg	Brivaracetamum	56 szt.	249.0	320,13 zł	357,04 zł	357,04 zł
05909991449575	Buccolam	roztwór do stosowania w jamie ustnej	5 mg/1 ml	Midazolamum	4 amp.-strzyk. po 1 ml	259.0	388,80 zł	430,95 zł	430,95 zł
05909991459161	Ontozry	tabl. tabl. powl.	12,5 mg; 25 mg	Cenobamate	28 szt. (14 tabl. powl. 25 mg + 14 tabl. 12,5 mg)	260.0	442,80 zł	489,06 zł	489,06 zł

14.11 Zgodność z minimalnymi wymaganiami

Tab. 87. Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia (Rozporządzenie MZ).

	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
1	Czy opis problemu zdrowotnego uwzględnia przegląd dostępnych wskaźników epidemiologicznych, m.in.: współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, głównie odnoszących się do polskiej populacji?	2.1	Tak
2	Czy przedstawiono opis technologii opcjonalnych z zaznaczaniem refundowanych i określeniem sposobu i poziomu ich finansowania?	2.2	Tak
3	Czy analiza zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych?	4.2	Tak
4	Czy analiza zawiera kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego, w zakresie:		
	charakterystyki badanej populacji,	3.1	Tak
	charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach,	3.1	Tak
	parametrów skuteczności i bezpieczeństwa,	3.1	Tak
	metodyki badań?	3.1	Tak
5	Czy analiza zawiera wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria z pkt. 4a i 4b?	4.1	Tak
6	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych spełnia kryteria:		
	zgodności charakterystyki populacji, w której prowadzono badania z populacją docelową wskazaną we wniosku,	4.2	Tak
	zgodności technologii zastosowanych w badaniach z charakterystyką wnioskowanej technologii?	4.2	Tak
7	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera:		
	porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych - z innymi technologiami opcjonalnymi,	5, 6	Tak
	wskazanie wszystkich badań, spełniających kryteria zawarte w pkt. 6,	14.6	Tak
	opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych,	3.3	Tak
	opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów w postaci diagramu,	4.2	Tak
	charakterystykę każdego badania włączonego do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:	4.2	Tak
	opisu metodyki badania ze wskazaniem czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie:	4.2.1.1, 4.2.2.1	Tak

	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
	- wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną, - równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej, - wykazanie że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej,		
	kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania,	4.2.1.3, 4.2.2.3	Tak
	opisu procedury przypisania osób badanych do technologii,	4.2.1.2, 4.2.2.2	Tak
	charakterystyki grupy osób badanych,	4.2.1.4, 4.2.2.4	Tak
	charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane,	4.2.1.1, 4.2.2.1	Tak
	wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu,	4.2.1.5, 4.2.2.5,	Tak
	informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem,	4.2.1.6, 4.2.2.6	Tak
	wskazanie źródeł finansowania badania,	4.2.1.1, 4.2.2.1	Tak
	zestawienie wyników uzyskanych w każdym badaniu w zakresie zgodnym z kryteriami, dotyczącymi parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań, w postaci tabelarycznej,	5, 6	Tak
	informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób, wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych URPL, EMA oraz FDA?	9	Tak
8	Czy, w przypadku braku technologii opcjonalnej, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu?	5, 6	Analiza kliniczna zawiera porównanie z technologią opcjonalną,
	Ogólne adnotacje		
9	Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają:		
	dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Bibliografia	Tak
10	wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	Bibliografia, w tekście	Tak

Spis rysunków

Ryc. 1. Odsetek chorych na padaczkę w wybranych krajach europejskich w latach 2012 i 2017 (NFZ 2020). 21

Ryc. 2. Liczba osób chorych na padaczkę (G40, G41, Z82.0 wg ICD-10) w Polsce (1990-2017) jako odsetek ludności (lewy wykres) i w wartościach bezwzględnych (prawy wykres) (NFZ 2020) 22

Ryc. 3. Chorobowość w zespole Lennoxa-Gastauta w wybranych krajach. 23

Ryc. 4. Diagnostyka padaczki u chorych z potwierdzonym lub prawdopodobnym LGS w Wielkiej Brytanii na przestrzeni lat (Chin 2021). 24

Ryc. 5. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i opracowań wtórnych dla fenfluraminy w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennoxa-Gastauta (diagram QUOROM/PRISMA). 49

Ryc. 6. Schemat badania Knupp 2022. 51

Ryc. 7. Chorzy, którzy przerwali leczenie w badaniu Knupp 2022 - dane dla pierwszego etapu badania trwającego 20 tygodni (OR). 67

Ryc. 8. Chorzy, którzy przerwali leczenie w badaniu Knupp 2022 - dane dla pierwszego etapu badania trwającego 20 tygodni (RD). 67

Ryc. 9. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i opracowań wtórnych dla fenfluraminy w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Dravet (diagram QUOROM/PRISMA). 69

Ryc. 10. Schemat badania Nabbout 2020. 72

Ryc. 11. Chorzy, którzy przerwali leczenie w badaniach włączonych do analizy (OR). 83

Ryc. 12. Chorzy, którzy przerwali leczenie w badaniach włączonych do analizy (RD). 83

Ryc. 13. Analiza skuteczności w badaniu Knupp 2022: $FF_{0,7}$ vs PLA. Napady prowadzące do upadku (DSs) w okresie A) T+M; B) M. 88

Ryc. 14. Analiza skuteczności w badaniu Knupp 2022: $FF_{0,7}$ vs PLA. A) procentowa redukcja mediany częstości występowania napadów prowadzących do upadku (DSs) na etapach T+M i M; B) odsetki chorych, u których wystąpiła redukcja częstości występowania DSs na poszczególnych poziomach: ≥75%, ≥50% oraz ≥25% w zależności od etapu badania (T+M i M). 89

Ryc. 15. Analiza skuteczności w badaniu Knupp 2022: $FF_{0,7}$ vs PLA. Redukcja częstości napadów prowadzących do upadku (DSs) - okres T+M (OR). 90

Ryc. 16. Analiza skuteczności w badaniu Knupp 2022: $FF_{0,7}$ vs PLA. Redukcja częstości napadów prowadzących do upadku (DSs) - okres T+M (RD). 91

Ryc. 17. Analiza skuteczności w badaniu Knupp 2022: $FF_{0,7}$ vs PLA. Redukcja częstości napadów prowadzących do upadku (DSs) - okres M (OR). 92

Ryc. 18. Analiza skuteczności w badaniu Knupp 2022: $FF_{0,7}$ vs PLA. Redukcja częstości napadów prowadzących do upadku (DSs) - okres M (RD). 93

Ryc. 19. Analiza skuteczności w badaniu Knupp 2022: $FF_{0,7}$ vs PLA. Policzalne napady ruchowe w okresie A) T+M; B) M. 94

Ryc. 20. Analiza skuteczności w badaniu Knupp 2022: FF0,7 vs PLA. Uogólnione napady toniczno-kloniczne (GTCS) w okresie A) T+M; B) M. 94

Ryc. 21. Analiza skuteczności w badaniu Knupp 2022: $FF_{0,7}$ vs PLA. Napadów toniczne (TS) w okresie A) T+M; B) M. 95

Ryc. 22. Analiza skuteczności w badaniu Knupp 2022: $FF_{0,7}$ vs PLA. Napady atoniczne (AS) w okresie A) T+M; B) M. 96

Ryc. 23. Analiza skuteczności w badaniu Knupp 2022: $FF_{0,7}$ vs PLA. Napady toniczno-atoniczne (TAS) w okresie A) T+M; B) M. 96

Ryc. 24. Analiza skuteczności w badaniu Knupp 2022: $FF_{0,7}$ vs PLA. Ocena jakości życia według skali CGI-I - ocena badaczy (OR). 98

Ryc. 25. Analiza skuteczności w badaniu Knupp 2022: $FF_{0,7}$ vs PLA. Ocena jakości życia według skali CGI-I - ocena badaczy (RD). 98

Ryc. 26. Analiza skuteczności w badaniu Knupp 2022: $FF_{0,7}$ vs PLA. Ocena jakości życia według skali CGI-I - ocena opiekunów (OR). 99

Ryc. 27. Analiza skuteczności w badaniu Knupp 2022: $FF_{0,7}$ vs PLA. Ocena jakości życia według skali CGI-I - ocena opiekunów (RD). 99

Ryc. 28. Analiza skuteczności: FF vs PLA. Zmiana MCSF w czasie u chorych przyjmującym fenfluraminę lub placebo w badaniu Lagae 2019. 107

Ryc. 29. Analiza skuteczności FF vs PLA. Zmiana MCSF w czasie u chorych przyjmującym fenfluraminę lub placebo w badaniu Nabbout 2020. 107

Ryc. 30. Analiza skuteczności FF vs PLA. Odsetki chorych, którzy uzyskali redukcję MCSF na poszczególnych poziomach w okresie T+M w badaniu Lagae 2019. 109

Ryc. 31. Analiza skuteczności FF vs PLA. Odsetki chorych, którzy uzyskali redukcję MCS na poszczególnych poziomach w okresie T+M w badaniu Nabbout 2020. 110

Ryc. 32. Analiza skuteczności: FF vs PLA. Redukcja MCSF na poszczególnych poziomach (OR). 111

Ryc. 33. Analiza skuteczności: FF vs PLA. Redukcja MCSF na poszczególnych poziomach (RD). 112

Ryc. 34. Analiza skuteczności: FF vs PLA. Najdłuższy okres bez napadów drgawkowych (MD). 113

Ryc. 35. Analiza skuteczności: FF vs PLA. Dni, w których stosowano doraźne leki ratunkowe (RMs) (MD). 115

Ryc. 36. Analiza skuteczności: FF vs PLA. Zmiana liczby dni, w których stosowano doraźne leki ratunkowe (RMs) na początku i na końcu badania(MD). 115

Ryc. 37. Ocena jakości życia chorych w badaniu Nabbout 2020 - skala CGI-I. 117

Ryc. 38. Analiza skuteczności: FF vs PLA. Ocena jakości życia według skali CGI-I (OR). 118

Ryc. 39. Analiza skuteczności: FF vs PLA. Ocena jakości życia według skali CGI-I (RD). 118

Ryc. 40. Analiza skuteczności: FF vs PLA. Ocena jakości życia według skali QoLCE (MD). 119

Ryc. 41. Analiza skuteczności: FF vs PLA. Ocena jakości życia według skali PedsQL (MD). 120

Ryc. 42. Analiza skuteczności: FF vs PLA. Ocena jakości życia według skali BRIEF. 121

Ryc. 43. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Knupp 2022: $FF_{0,7}$ vs PLA: Poważne zdarzenia niepożądane (sTEAEs) (OR). 123

Ryc. 44. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Knupp 2022: $FF_{0,7}$ vs PLA: Poważne zdarzenia niepożądane (sTEAEs) (RD). 123

Ryc. 45. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Knupp 2022: $FF_{0,7}$ vs PLA: Zdarzenia niepożądane (TEAEs) (OR). 125

Ryc. 46. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Knupp 2022: $FF_{0,7}$ vs PLA: Zdarzenia niepożądane (TEAEs) (RD). 126

Ryc. 47. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Knupp 2022: $FF_{0,7}$ vs PLA. Redukcja masy ciała ≥7% masy początkowej (OR). 127

Ryc. 48. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Knupp 2022: $FF_{0,7}$ vs PLA. Redukcja masy ciała ≥7% masy początkowej (RD). 127

Ryc. 49. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Knupp 2022: $FF_{0,7}$ vs PLA: Stan padaczkowy (OR). 127

Ryc. 50. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Knupp 2022: $FF_{0,7}$ vs PLA: Stan padaczkowy (RD). 128

Ryc. 51. Analiza bezpieczeństwa FF vs PLA. Poważne zdarzenia niepożądane (sAEs) (OR). 130

Ryc. 52. Analiza bezpieczeństwa FF vs PLA. Poważne zdarzenia niepożądane (sAEs) (RD). 131

Ryc. 53. Analiza bezpieczeństwa FF vs PLA. Niekardiologiczne zdarzenia niepożądane (AEs) (OR) cz.1. 133

Ryc. 54. Analiza bezpieczeństwa FF vs PLA. Niekardiologiczne zdarzenia niepożądane (AEs) (OR) cz.2. 134

Ryc. 55. Analiza bezpieczeństwa FF vs PLA. Niekardiologiczne zdarzenia niepożądane (AEs) (RD) cz.1. 135

Ryc. 56. Analiza bezpieczeństwa FF vs PLA. Niekardiologiczne zdarzenia niepożądane (AEs) (RD) cz.2. 136

Ryc. 57. Analiza bezpieczeństwa FF vs PLA.Poważne niekardiologiczne zdarzenia niepożądane (sTEAEs) (OR). 137

Ryc. 58. Analiza bezpieczeństwa FF vs PLA.Poważne niekardiologiczne zdarzenia niepożądane (sTEAEs) (RD). 137

Ryc. 59. Analiza bezpieczeństwa FF vs PLA: niekardiologiczne zdarzenia niepożądane (TEAEs) (OR). 139

Ryc. 60. Analiza bezpieczeństwa FF vs PLA: niekardiologiczne zdarzenia niepożądane (TEAEs) (RD). 140

Ryc. 61. Analiza bezpieczeństwa FF vs PLA: spadek masy ciała ≥7% masy początkowej (OR). 141

Ryc. 62. Analiza bezpieczeństwa FF vs PLA: spadek masy ciała ≥7% masy początkowej (RD). 141

Ryc. 63. Redukcja częstości występowania napadów drgawkowych odpowiednio w 3., 6. i 12. miesiącu terapii z uwzględnieniem przynależności do poszczególnych grup wiekowych w badaniu EU-EAP. 146

Ryc. 64. Zmiana częstości napadów prowadzących do upadku w przebiegu OLE. 150

Ryc. 65. Zmiana częstości napadów prowadzących do upadku w zależności od grupy wiekowej w badaniu OLE. 151

Ryc. 66. Odsetki chorych z LGS, którzy uzyskali redukcję napadów padaczkowych podczas terapii fenfluraminą w przebiegu badania OLE (N=241). 152

Ryc. 67. Odsetki chorych z LGS, którzy uzyskali redukcję napadów padaczkowych podczas terapii fenfluraminą po roku uczestnictwa w badaniu OLE (N=170). 152

Ryc. 68. Zmiana częstości napadów nieprowadzących do upadku w przebiegu OLE.....153

Ryc. 69. Zmiana częstości napadów nieprowadzących do upadku w zależności od grupy wiekowej w badaniu OLE. 154

Ryc. 70. Zmiana częstości poszczególnych typów napadów w przebiegu OLE. 155

Ryc. 71. Poprawa jakości życia chorych z LGS leczonych fenfluraminą, na podstawie kwestionariusza CGI-I w ocenie badaczy (N=237) lub opiekunów (N=230). 156

Ryc. 72. Poprawa jakości życia chorych z LGS leczonych fenfluraminą, na podstawie kwestionariusza CGI-I w ocenie badaczy (N=132) lub opiekunów (N=129) po ok. 1. roku terapii FF. 156

Ryc. 73. Poprawa jakości życia chorych z LGS leczonych fenfluraminą, na podstawie kwestionariusza CGI-I w ocenie badaczy lub opiekunów w zależności od przynależności do grupy wiekowej. 157

Ryc. 74. Mediana częstości napadów w przebiegu badania Lagae 2018. 160

Ryc. 75. Procentowa zmiana mediany CSF od częstości wyjściowej w całej populacji chorych z zespołem Dravet w badaniu Sullivan 2020. 163

Ryc. 76. Procentowa zmiana mediany CSF od częstości wyjściowej u chorych w wieku <6 lat oraz ≥6 lat w badaniu Sullivan 2020. 164

Ryc. 77. Zmiana MCSF w trakcie leczenia fenfluraminą w zależności od wieku chorych w badaniu Sullivan 2020. 165

Ryc. 78. Odsetki chorych, którzy osiągnęli redukcję CSF na poszczególnych poziomach w czasie trwania badania Sullivan 2020. 166

Ryc. 79. Analiza dotycząca redukcji częstości napadów w przebiegu badania Sullivan 2020. 167

Ryc. 80. Ocena jakości życia wg skali CGI-I w badaniu Sullivan 2020. 167

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO. 20

Tab. 2. Chorobowość związana z zespołem Lennoxa-Gastauta (EMA 2019, Strzelczyk 2021, Orphanet). 24

Tab. 3. Spodziewana liczba chorych w PL (potwierdzonych LGS). Ekstrapolacja danych UK (Chin 2021, GUS 2023). 25

Tab. 4. Dane dotyczące zapadalności i rozpowszechniania zespołu Dravet w zidentyfikowanych populacjach chorych. 26

Tab. 5. Spodziewana liczba chorych w PL (potwierdzonych LGS). Ekstrapolacja danych UK (Pickrell 2022, GUS 2023). 27

Tab. 6. Grupy limitowe, w ramach których finansowane są leki stosowane w leczeniu padaczki w Polsce (Obwieszczenie MZ 2023). 27

Tab. 7. Charakterystyka włączonych opracowań wtórnych. 35

Tab. 8. Główne wyniki włączonych opracowań wtórnych$. 38

Tab. 9. Ocena jakości badań wtórnych wg skali AMSTAR 2. 46

Tab. 10. Algorytmy zwiększania i zmniejszania dawki w badaniu Knupp 2022. 52

Tab. 11. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego włączonego do opracowania, cz.1. 54

Tab. 12. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego włączonego do opracowania, cz. 2. 54

Tab. 13. Ocena jakości badań pierwotnych włączonych do opracowania wg skali Jadad oraz wytycznych AOTMiT (Jadad 1996, Wytyczne AOTMiT). 55

Tab. 14. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane (Higgins 2011). 55

Tab. 15. Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych. 56

Tab. 16. Charakterystyka pacjentów w badaniu Knupp 2022. 60

Tab. 17. Zestawienie punktów końcowych w badaniu Knupp 2022 włączonym do analizy. . 62

Tab. 18. Przyczyny i liczby chorych, którzy nie ukończyli leczenia w badaniu Knupp 2022 – dane dla pierwszego etapu badania trwającego 20 tygodni. 66

Tab. 19. Chorzy, którzy przerwali leczenie w badaniu Knupp 2022 – dane dla pierwszego etapu badania trwającego 20 tygodni. 67

Tab. 20. Algorytmy zwiększania i zmniejszania dawki w badaniu Nabbout 2020. 71

Tab. 21. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych włączonych do opracowania, cz.1. 73

Tab. 22. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych włączonych do opracowania, cz. 2. 73

Tab. 23. Ocena jakości badań pierwotnych włączonych do opracowania wg skali Jadad oraz wytycznych AOTMiT (Jadad 1996, Wytyczne AOTMiT). 74

Tab. 24. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane (Higgins 2011). 74

Tab. 25. Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych. 75

Tab. 26. Charakterystyka pacjentów w randomizowanych badaniach włączonych do analizy. 78

Tab. 27. Zestawienie punktów końcowych w badaniach włączonych do analizy..... 80

Tab. 28. Przyczyny i liczby chorych, którzy nie ukończyli leczenia w badaniach włączonych do analizy. 82

Tab. 29. Chorzy, którzy przerwali leczenie w badaniach włączonych do analizy. 83

Tab. 30. Wyniki przeglądu badań dostępnych na ClinicalTrials.gov - data ostatniego przeszukania: 26.09.2023 r. 84

Tab. 31. Wyniki przeglądu dostępnych na Clinicaltrialsregister.eu - data ostatniego przeszukania: 26.09.2023 r. 84

Tab. 32. Analiza skuteczności w badaniu Knupp 2022: $FF_{0,7}$ vs PLA[a]. 86

Tab. 33. Analiza skuteczności w badaniu Knupp 2022: $FF_{0,7}$ vs PLA. Ocena jakości życia. .. 87

Tab. 34. Analiza skuteczności w badaniu Knupp 2022: $FF_{0,7}$ vs PLA. Redukcja częstości napadów prowadzących do upadku (DSs) - okres T+M. 89

Tab. 35. Analiza skuteczności w badaniu Knupp 2022: $FF_{0,7}$ vs PLA. Redukcja częstości napadów prowadzących do upadku (DSs) - okres M. 91

Tab. 36. Analiza skuteczności w badaniu Knupp 2022: $FF_{0,7}$ vs PLA. Ocena jakości życia według skali CGI-I - ocena badaczy. 97

Tab. 37. Analiza skuteczności w badaniu Knupp 2022: $FF_{0,7}$ vs PLA. Ocena jakości życia według skali CGI-I - ocena opiekunów. 98

Tab. 38. Analiza skuteczności w badaniu Knupp 2022: $FF_{0,7}$ vs PLA. Ocena jakości życia wg skali BRIEF. 100

Tab. 39. Analiza skuteczności w randomizowanych badaniach klinicznych, włączonych do niniejszego raportu: FF vs PLA. 102

Tab. 40. Analiza skuteczności: FF vs PLA. Redukcja MCSF na poszczególnych poziomach. 108

Tab. 41. Analiza skuteczności: FF vs PLA. Najdłuższy okres bez napadów drgawkowych. .113

Tab. 42. Analiza skuteczności: FF vs PLA. Dni, w których stosowano doraźne leki ratunkowe (RMs). 114

Tab. 43. Analiza skuteczności: FF vs PLA. Zmiana masy ciała. 115

Tab. 44. Analiza skuteczności: FF vs PLA. Ocena jakości życia według skali CGI-I. 117

Tab. 45. Analiza skuteczności: FF vs PLA. Ocena jakości życia według skali QoLCE. 119

Tab. 46. Analiza skuteczności: FF vs PLA. Ocena jakości życia według skali PedsQL..... 119

Tab. 47. Analiza skuteczności: FF vs PLA. Ocena jakości życia według skali BRIEF. 120

Tab. 48. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Knupp 2022: $FF_{0,7}$ vs PLA. 122

Tab. 49. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Knupp 2022: $FF_{0,7}$ vs PLA: Poważne zdarzenia niepożądane (sTEAEs). 123

Tab. 50. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Knupp 2022: $FF_{0,7}$ vs PLA: Zdarzenia niepożądane (TEAEs). 124

Tab. 51. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Knupp 2022: $FF_{0,7}$ vs PLA. Redukcja masy ciała ≥7% masy początkowej. 127

Tab. 52. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Knupp 2022: $FF_{0,7}$ vs PLA: Stan padaczkowy. 127

Tab. 53. Analiza bezpieczeństwa w badaniach włączonych do analizy: FF vs PLA. 128

Tab. 54. Analiza bezpieczeństwa FF vs PLA. Poważne zdarzenia niepożądane (sAEs). 130

Tab. 55. Analiza bezpieczeństwa FF vs PLA. Niekardiologiczne zdarzenia niepożądane (AEs). 132

Tab. 56. Analiza bezpieczeństwa FF vs PLA. Poważne niekardiologiczne zdarzenia niepożądane (sTEAEs). 136

Tab. 57. Analiza bezpieczeństwa FF vs PLA: niekardiologiczne zdarzenia niepożądane (TEAEs). 138

Tab. 58. Analiza bezpieczeństwa FF vs PLA: spadek masy ciała ≥7% masy początkowej. ..141

Tab. 59. Charakterystyka włączonych do przeglądu badań efektywności praktycznej dla fenfluraminy w leczeniu zespołu Dravet. 143

Tab. 60. Główne wyniki włączonych do przeglądu badań efektywności praktycznej dla fenfluraminy w leczeniu zespołu Dravet. 144

Tab. 61. Wnioski autorów publikacji włączonych do przeglądu badań efektywności praktycznej dla fenfluraminy w leczeniu zespołu Dravet. 146

Tab. 62. Arkusz oceny badań jednoramiennych wg NICE. 147

Tab. 63. Charakterystyka pacjentów włączonych do części OLE badania Knupp 2022. 149

Tab. 64. Analiza bezpieczeństwa w badaniu OLE. Zdarzenia niepożądane (TEAEs). 157

Tab. 65. Charakterystyka pacjentów w badaniu Lagae 2018. 159

Tab. 66. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Lagae 2018. Zdarzenia niepożądane występujące w całym przebiegu badania (*core and extension studies*). 160

Tab. 67. Charakterystyka pacjentów włączonych do badania Sullivan 2020†. 162

Tab. 68. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Sullivan 2020. Zdarzenia niepożądane (TEAEs) oraz występujące u ≥10% pacjentów. 168

Tab. 69. EMA – zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących fenfluraminę (Fintepla). 169

Tab. 70. *WHO Uppsala Monitoring Center* - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących fenfluraminę. 171

Tab. 71. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa fenfluraminy w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennoxa-Gastauta w systemie bazy MEDLINE (PubMed), dane na dzień 26.09.2023 r. 207

Tab. 72. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa fenfluraminy w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennoxa-Gastauta w systemie bazy EMBASE (Elsevier), dane na dzień 26.09.2023 r. 207

Tab. 73. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa fenfluraminy w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennoxa-Gastauta w systemie bazy *the Cochrane Library*, dane na dzień 26.09.2023 r. 208

Tab. 74. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa fenfluraminy w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennoxa-Gastauta w systemie bazy *Centre for Reviews and Dissemination*, dane na dzień 26.09.2023 r. 208

Tab. 75. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa fenfluraminy w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Dravet w systemie bazy MEDLINE (PubMed), dane na dzień 26.09.2023 r. 209

Tab. 76. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa fenfluraminy w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Dravet w systemie bazy EMBASE (Elsevier), dane na dzień 26.09.2023 r. 209

Tab. 77. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa fenfluraminy w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Dravet w systemie bazy *the Cochrane Library*, dane na dzień 26.09.2023 r. 210

Tab. 78. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa fenfluraminy w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Dravet w systemie bazy *Centre for Reviews and Dissemination*, dane na dzień 26.09.2023 r. 210

Tab. 79. Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2. 210

Tab. 80. Arkusz oceny badania wg Jadad (Jadad 1996). 216

Tab. 81. Analiza skuteczności w publikacjach Lagae 2019 i Sullivan 2023: FF vs PLA. 220

Tab. 82. Analiza bezpieczeństwa w publikacjach Lagae 2019 i Sullivan 2023: FF vs PLA. .224

Tab. 83. Spis badań włączonych do przeglądu.....225

Tab. 84. Spis badań wykluczonych z przeglądu.....232

Tab. 85. Krytyczna ocena badań włączonych do głównej części analizy. 235

Tab. 86. Podstawy limitu grup zawierających leki stosowane w leczeniu padaczki (w większości bez dedykowanego wskazania w leczeniu zespołu Dravet lub zespołu Lennoxa-Gastauta) (Obwieszczenie MZ 2023). 244

Tab. 87. Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia (Rozporządzenie MZ). .247

Bibliografia

Akiyama 2010	Akiyama M, Kobayashi K, Yoshinaga H, Ohtsuka Y. A long-term follow-up study of Dravet syndrome up to adulthood. Epilepsia. 2010;51(6):1043-52.
Amrutkar 2021	Amrutkar C, Riel-Romero RM. Lennox Gastaut Syndrome: StatPearls. StatPearls Publishing LLC; 2021.
Amrutkar 2022	Amrutkar C, Riel-Romero RM. Lennox Gastaut Syndrome. 2022 Aug 1. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. PMID: 30422560.
AOTMiT 2016	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3, 2016.
AOTMiT 2021	Agencja Oceny technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT). Opracowanie analityczne oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego. Epidyolex (kannabidiol) we wskazaniu: W leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennoxa-Gastauta (LGS) jako lek wspomagający w skojarzeniu z klobazamem u pacjentów w wieku 2 lat lub starszych. [dostęp: 14.06.2023 r.]
AOTMiT 2021 a	Agencja Oceny technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT). Epidyolex (kannabidiol) we wskazaniu: napady padaczkowe związane z zespołem Lennoxa-Gastauta - pacjent pediatryczny Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/103/RPT/103_OT.4211.25.2021%20Epidyolex%20LGS%20BIP.pdf [dostęp: 12.06.2023 r.]
AOTMiT 2023	Agencja Oceny technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT). Wniosek o objęcie refundacją leku Epidyolex (kannabidiol) w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z zespołem Lennoxa-Gastauta lub z zespołem Dravet (ICD-10: G40.4)". Analiza weryfikacyjna. Wniosek o objęcie refundacją leku Epidyolex (kannabidiol) w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z zespołem Lennoxa-Gastauta lub z zespołem Dravet (ICD-10: G40.4)" [dostęp: 05.09.2023 r.]
APD Fintepla	[redacted] Fenfluramina (Fintepla®) w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Dravet i zespołem Lennoxa-Gastauta. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2023.
Arzimanoglou 2009	Arzimanoglou A, French J, Blume WT, et al. Lennox-Gastaut syndrome: a consensus approach on diagnosis, assessment, management, and trial methodology. Lancet Neurol. 2009;8(1):82-93. doi:10.1016/S1474-4422(08)70292-8
Asadi-Pooya 2018	Asadi-Pooya AA. Lennox-Gastaut syndrome: a comprehensive review. Neurol Sci. 2018;39(3): 403-414. doi:10.1007/s10072-017-3188-y
Asadi-Pooya 2021	Asadi-Pooya AA, Bazrafshan M, Farazdaghi M. Cluster analysis of a large dataset of patients with Lennox-Gastaut syndrome. Seizure. 2021;92:36-39. doi:10.1016/j.seizure.2021.08.005
Bayat 2015	Bayat A, Hjalgrim H, Møller RS. The incidence of *SCN1A*-related Dravet syndrome in Denmark is 1:22,000: a population-based study from 2004 to 2009. Epilepsia. 2015 Apr;56(4):e36-9. doi: 10.1111/epi.12927. Epub 2015 Mar 16. PMID: 25778844.
Bishop 2021	Bishop KI, Isquith PK, Gioia GA, et al. Improved everyday executive functioning following profound reduction in seizure frequency with fenfluramine: analysis from a phase 3 long-term extension study in children/young adults with Dravet syndrome. Epilepsy Behav. 2021;121(pt A):108024. doi:10.1016/ j.yebeh.2021.108024
Bishop 2021 a	Bishop KI, Isquith PK, Gioia GA, et al. FINTEPLA (fenfluramine) treatment improves everyday executive functioning in patients with Lennox-Gastaut

	syndrome: analysis from a phase 3 clinical trial. Presented at: American Academy of Neurology Annual Meeting; April 17-22, 2021; virtual meeting.
Brunklaus 2012	Brunklaus A, Ellis R, Reavey E, Forbes GH, Zuberi SM. Prognostic, clinical and demographic features in *SCN1A* mutation-positive Dravet syndrome. Brain. 2012;135:2329-36.
Chin 2021	Chin RFM, Pickrell WO, Guelfucci F, Martin M, Holland R. Prevalence, healthcare resource utilization and mortality of Lennox-Gastaut syndrome: retrospective linkage cohort study. Seizure. 2021 Oct;91:159-166. doi: 10.1016/j.seizure.2021.05.025. Epub 2021 Jun 9. PMID: 34161904.
ChPL Fintepla	*European Medicines Agency* (EMA). Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL). Fintepla. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/fintepla-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 16.06.2023 r.]
Cooper 2016	Cooper MS, McIntosh A, Crompton DE, McMahon JM, Schneider A, Farrell K, et al. Mortality in Dravet syndrome. Epilepsy Res. 2016;128:43-7.
Cross 2017	Cross JH, Auvin S, Falip M, Striano P, Arzimanoglou A. Expert opinion on the management of Lennox-Gastaut syndrome: treatment algorithms and practical considerations. Front Neurol. 2017;8:505. doi:10.3389/fneur.2017.00505
Cross 2021	Cross JH, Galer BS, Gil-Nagel A, et al. Impact of fenfluramine on the expected SUDEP mortality rates in patients with Dravet syndrome. Seizure. 2021;93:154-159. doi:10.1016/j.seizure.2021.10.024
DE 2023	Dravet Europe. Dravet Syndrome European Federation. https://dravet.eu/ [dostęp: 21.06.2023 r.]
Devinsky 2018	Devinsky O, Patel AD, Cross JH, et al; GWPCARE3 Study Group. Effect of cannabidiol on drop seizures in the Lennox-Gastaut syndrome. N Engl J Med. 2018;378(20):1888-1897. doi:10. 1056/NEJMoa1714631
Devinsky 2019	Devinsky O, Nabbout R, Miller I, Laux L, Zolnowska M, Wright S, et al. Long-term cannabidiol treatment in patients with Dravet syndrome: an open-label extension trial. Epilepsia. 2019;60(2):294-302
Dravet & Guerrini 2011	Dravet C, Guerrini R. Dravet Syndrome. Barnet, England: John Libbey Eurotext; 2011.
Dravet 2000	Dravet C. Severe myoclonic epilepsy in infants and its related syndromes. Epilepsia. 2000;41(Suppl 9):7.
Dravet 2012	Dravet, C., Bureau, M., Oguni, H., Fukuyama, Y., Cokar, O., Guerrini, R., 2012. Dravet Syndrome (severe myoclonic epilepsy in infancy). In: Bureau, M., Genton, P., Dravet, C., Delgado-Escueta, A., Tassinari, C.A., Thomas, P., Wolf, P. (Eds.), Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence. , 5th ed. John Libbey Eurotext Ltd, UK, pp. 125-156
Dravet 2019	Dravet C, Bureau M, Oguni H, Cokar O, Guerrini R, et al. Dravet syndrome (previously severe myoclonic epilepsy in infancy). In: Bureau M, Genton P, Delgado-Escueta A, Dravet C, Guerrini R, Tassinari CA, editors. Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence. 6th ed. France: John Libbey Eurotext; 2019. p. 139-72
EC 2021	EpiCare. Information for Healthcare Professionals. Dravet Syndrome. https://dravet.eu/wp-content/uploads/2021/06/Leaflet-for-Healthcare-Professionals.pdf [dostęp: 21.06.2023 r.]
EF 2020	Epilepsy Foundation (EF). What is Epilepsy? Epilepsy Syndromes. Lennox-Gastaut Syndrome (LGS) https://www.epilepsy.com/what-is-epilepsy/syndromes/lennox-gastaut-syndrome [dostęp: 05.06.2023 r.]
EMA 2019	European Medicines Agency (EMA). Orphan Maintenance Assessment Report. Epidyolex (cannabidiol). https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-

	report/epidyolex-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf [dostęp: 06.06.2023 r.]
EMA 2020	European Medicines Agency (EMA). Orphan designation for the treatment of Dravet Syndrome. https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu-3-13-1219 [dostęp: 12.06.2023 r.]
EMA 2020b	EMA. Assessment report. Fintepla. International non-proprietary name: fenfluramine. 2020. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/fintepla-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp 25.10.2023 r.]
EMA 2023	European Medicines Agency (EMA). Orphan designation for the treatment of Lennox-Gastaut syndrome. https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu-3-17-1836 [dostęp: 12.06.2023 r.]
EMA 2023 Decyzja	European Medicines Agency (EMA). Fintepla. Procedural steps taken and scientific information after the authorization. https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/fintepla-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf [dostęp: 16.06.2023 r.]
Fiest 2017	Fiest KM, Sauro KM, Wiebe S, Patten SB, Kwon CS, Dykeman J, Pringsheim T, Lorenzetti DL, Jetté N. Prevalence and incidence of epilepsy: A systematic review and meta-analysis of international studies. Neurology. 2017 Jan 17;88(3):296-303. doi: 10.1212/WNL.0000000000003509. Epub 2016 Dec 16. Erratum in: Neurology. 2017 Aug 8;89(6):642. PMID: 27986877; PMCID: PMC5272794.
Forsgren 2005	Forsgren L, Beghi E, Oun A, Sillanpää M. The epidemiology of epilepsy in Europe - a systematic review. Eur J Neurol. 2005 Apr;12(4):245-53. doi: 10.1111/j.1468-1331.2004.00992.x. PMID: 15804240.
FSG 1993	Felbamate Study Group in Lennox-Gastaut Syndrome. Efficacy of felbamate in childhood epileptic encephalopathy (Lennox-Gastaut syndrome). N Engl J Med. 1993;328(1):29-33. doi:10.1056/NEJM199301073280105
GUS 2023	Główny Urząd Statystyczny (GUS). Ludność. Stan i struktura ludności oraz ruch naturalny w przekroju terytorialnym. Stan w dniu 31 grudnia. https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/ludnosc-stan-i-struktura-ludnosci-oraz-ruch-naturalny-w-przekroju-terytorialnym-stan-w-dniu-31-grudnia,6,34.html [dostęp: 20.06.2023 r.]
Hahn 2020	Hahn CD, Jiang Y, Villanueva V, et al. Efficacy, safety and tolerability of soticlestat (TAK-935/OV935) as adjunctive therapy in pediatric patients with Dravet Syndrome or Lennox-Gastaut Syndrome (ELEKTRA). Poster presented at: American Epilepsy Society Annual Meeting; December 4-8, 2020; virtual meeting.
HAS 2021	Haute Autorité de Santé (HAS). Syndrome de Dravet. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-10/synthese_mg_syndrome_charge_2021-10-20_15-07-9_108.pdf [dostęp: 03.07.2023 r.]
ICDS 2021	Wirrell EC, Hood V, Knupp KG, Meskis MA, Nabbout R, Scheffer IE, Wilmshurst J, Sullivan J. International consensus on diagnosis and management of Dravet syndrome. Epilepsia. 2022 Jul;63(7):1761-1777. doi: 10.1111/epi.17274. Epub 2022 May 12. PMID: 35490361; PMCID: PMC9543220.
Jahngir 2018	Jahngir MU, Ahmad MQ, Jahangir M. Lennox-Gastaut syndrome: in a nutshell. Cureus 2018;10(8):e3134.

Krueger 2015	Krueger J, Berg AT. Incidence of Dravet Syndrome in a US Population. Pediatr Neurol Briefs. 2015 Dec;29(12):92. doi: 10.15844/pedneurbriefs-29-12-3. PMID: 26933548; PMCID: PMC4747124.
Lai 2020	Lai WW, Galer BS, Wong PC, et al. Cardiovascular safety of fenfluramine in the treatment of Dravet syndrome: analysis of an ongoing long-term open-label safety extension study. Epilepsia. 2020;61(11):2386-2395. doi:10.1111/epi.16638
LGS 2023	LGS Foundation. Lennox-Gastaut Syndrome. https://www.lgsfoundation.org/about-lgs-2/how-many-people-have-lgs/ [dostęp: 08.06.2023 r.]
Lund 2021	C. Lund, E. Brodtkorb, K. O. Nakken. Lennox-Gastauts syndrom – forløp og behandling. Tidsskr Nor Legeforen 2011; 131: 24 doi: 10.4045/tidsskr.09.1540
Martin 2020	Martin P, de Witte PAM, Maurice T, Gammaitoni A, Farfel G, Galer B. Fenfluramine acts as a positive modulator of sigma-1 receptors. Epilepsy Behav. 2020;105:106989. doi:10.1016/j.yebeh.2020.106989
Martin 2021	Martin P, Reeder T, Sourbron J, de Witte PAM, Gammaitoni AR, Galer BS. An emerging role for sigma-1 receptors in the treatment of developmental and epileptic encephalopathies. Int J Mol Sci. 2021;22(16):8416. doi:10.3390/ijms22168416
Mullen 2009	Mullen, S.A., Scheffer, I.E., 2009. Translational research in epilepsy genetics: sodium channels in man to interneuronopathy in mouse. Arch. Neurol. 66, 21-26.
Myers2018	Myers KA, Lightfoot P, Patil SG, Cross JH, Scheffer IE. Stiripentol efficacy and safety in Dravet syndrome: a 12-year observational study. Dev Med Child Neurol. 2018;60(6):574-8
Nabbout 2020	Nabbout R, Mistry A, Zuberi S, et al; FaIRE, DSs Study Group. Fenfluramine for treatment-resistant seizures in patients with Dravet syndrome receiving stiripentol-inclusive regimens: a randomized clinical trial. JAMA Neurol. 2020;77 (3):300-308. doi:10.1001/jamaneurol.2019.4113
NFZ 2020	Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ). NFZ o zdrowiu. Padaczka. Centrala Narodowego Funduszu Zdrowia. Departament Analiz i Innowacji. ISBN: 978-83-956980-0-2. Warszawa, marzec 2020.
Ng 2015	Ng YT, Conry J, Mitchell WG, Buchhalter J, Isojarvi J, Lee D, et al. Clobazam is equally safe and efficacious for seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome across different age groups: post hoc analyses of short- and long-term clinical trial results. Epilepsy Behav. 2015;46:221-6.
NICE 2022	National Institute for Health and Care Excellence (NICE). NICE Guidance. Conditions and diseases. Neurological conditions. Epilepsy. Epilepsies in children, young people and adults. NICE guideline [NG217]. https://www.nice.org.uk/guidance/ng217 [dostęp: 30.05.2023 r.]
Obwieszczenie MZ 2023	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2023 r. https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-30-sierpnia-2023-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-wrzesnia-2023-r [dostęp: 02.10.2023 r.]
OEG 2023	ONTARIO EPILEPSY GUIDELINES (OEG). Provincial Guidelines for the Management of Drug-Resistant Epilepsy in Adults and Children who are not Candidates for Epilepsy Surgery. https://ontarioepilepsyguidelines.ca/updated-guidelines-for-the-management-of-drug-resistant-epilepsy-in-adults-and-children-who-are-not-candidates-for-epilepsy-surgery/ [dostęp: 30.05.2023 r.]

Ohtsuka 2016	Ohtsuka Y, Yoshinaga H, Shirasaka Y, Takayama R, Takano H, Iyoda K. Long-term safety and seizure outcome in Japanese patients with Lennox-Gastaut syndrome receiving adjunctive rufinamide therapy: an open-label study following a randomized clinical trial. Epilepsy Res. 2016;121:1-7.
Orphanet	Orphanet. Choroby rzadkie. Zespół Lennoxa i Gastauta. https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=PL&data_id=885&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=lennox-gastaut&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Choroba/grupa%20chor%C3%B3b=Zespe--a-Lennoxa-i-Gastauta&title=Zesp%C3%B3%C5%82%20Lennoxa%20i%20Gastauta&search=Disease_Search_Simple [dostęp: 05.06.2023 r.]
Paprocka 2021	Paprocka J, Lewandowska A, Zieliński P, Kurczab B, Emich-Widera E, Mazurczak T. Dravet Syndrome-The Polish Family's Perspective Study. J Clin Med. 2021 Apr 28;10(9):1903. doi: 10.3390/jcm10091903. PMID: 33924914; PMCID: PMC8125154.
Patel 2021	Patel AD, Mazurkiewicz-Beldzinska M, Chin RF, Gil-Nagel A, Gunning B, Halford JJ, et al. Long-term safety and efficacy of add-on cannabidiol in patients with Lennox-Gastaut syndrome: results of a long-term open-label extension trial. Epilepsia. 2021;62(9):2228-39.
Pickrell 2022	Owen Pickrell W, Guelfucci F, Martin M, Holland R, Chin RFM. Prevalence and healthcare resource utilization of patients with Dravet syndrome: Retrospective linkage cohort study. Seizure. 2022 Jul;99:159-163. doi: 10.1016/j.seizure.2022.05.018. Epub 2022 May 25. PMID: 35667184.
Piña-Garza 2016	J. E. Piña-Garza, S. Chung, G. D. Montouris, R. A. Radtke, T. Resnick, R. T. Wechsler. Challenges in identifying Lennox-Gastaut syndrome in adults: A case series illustrating its changing nature, Epilepsy & Behavior Case Reports, Volume 5, Pages 38-43, 2016
PTN 2022	Rejdak, K., et al. (2020). "Diagnostyka i leczenie padaczki — wytyczne Sekcji Padaczki Polskiego Towarzystwa Neurologicznego." Polski Przegląd Neurologiczny 16(3): 129-144.
RDA 2023	Rare Disease Advisor (RDA). Lennox-Gastaut Syndrome (LGS). https://www.rarediseaseadvisor.com/disease-info-pages/lennox-gastaut-syndrome-overview/ [dostęp: 06.06.2023 r.]
Rosander 2015	Rosander C, Hallböök T. Dravet syndrome in Sweden: a population-based study. Dev Med Child Neurol. 2015 Jul;57(7):628-633. doi: 10.1111/dmcn.12709. Epub 2015 Mar 13. PMID: 25772213.
Rozporządzenie MZ	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dz.U.2021.74. http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20210000074 [dostęp: 19.06.2023 r.].
Sakauchi 2011	Sakauchi, M., Oguni, H., Kato, I., Osawa, M., Hirose, S., Kaneko, S., Takahashi, Y., Takayama, R., Fujiwara, T., 2011. Retrospective multiinstitutional study of the prevalence of early death in Dravet syndrome. Epilepsia 52, 1144-1149.
Saleh 2008	Abu Saleh T, Stephen L. Lennox gastaut syndrome, review of the literature and a case report. Head Face Med. 2008 Jun 9;4:9. doi: 10.1186/1746-160X-4-9. PMID: 18541034; PMCID: PMC2483705.

Scheffer 2020	Scheffer IE, Devinsky O, Perry MS, et al. Efficacy and tolerability of adjunctive FINTEPLA (fenfluramine HCl) in an open-label extension study of Dravet syndrome patients treated for up to 3 years. Poster presented at: American Epilepsy Society Annual Meeting; December 4-8, 2020; virtual meeting
Schoonjans 2017	Schoonjans AS, Marchau F, Paelinck BP, Lagae L, Gammaitoni A, Pringsheim M, et al. Cardiovascular safety of low-dose fenfluramine in Dravet syndrome: a review of its benefit-risk profile in a new patient population. Curr Med Res Opin. 2017;33(10):1773-81
Skluzacek 2011	Skluzacek, J.V., Watts, K.P., Parsy, O., Wical, B., Camfield, P., 2011. Dravet syndrome and parent associations: the IDEA league experience with comorbid conditions, mortality, management, adaptation, and grief. Epilepsia 52 (Suppl. 2), 95-101.
Sourbron 2017	Sourbron J, Smolders I, de Witte P, Lagae L. Pharmacological analysis of the anti-epileptic mechanisms of fenfluramine in scn1a mutant zebrafish. Front Pharmacol. 2017;8:191. doi:10. 3389/fphar.2017.00191
Specchio 2021	Specchio N, Wirrell EC, Scheffer IE, Nabbout R, Riney K, Samia P, Guerreiro M, Gwer S, Zuberi SM, Wilmshurst JM, Yozawitz E, Pressler R, Hirsch E, Wiebe S, Cross HJ, Perucca E, Moshé SL, Tinuper P, Auvin S. 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. Epilepsia. 2022 Jun;63(6):1398-1442. doi: 10.1111/epi.17241. Epub 2022 May 3. PMID: 35503717.
Strzelczyk 2021	Strzelczyk A, Schubert-Bast S, Simon A, Wyatt G, Holland R, Rosenow F. Epidemiology, healthcare resource use, and mortality in patients with probable Lennox-Gastaut syndrome: A population-based study on German health insurance data. Epilepsy Behav. 2021 Feb;115:107647. doi: 10.1016/j.yebeh.2020.107647. Epub 2020 Dec 22. PMID: 33358132.
Sullivan 2020	Sullivan J, Lagae L, Cross JH, et al. Fenfluramine (FINTEPLA) in Dravet syndrome: results of a third randomized, placebo-controlled clinical trial (Study 3). Poster presented at: American Epilepsy Society Annual Meeting; December 4-8, 2020; virtual meeting
Sullivan 2020 a	Sullivan J, Scheffer IE, Lagae L, et al. Fenfluramine HCl (Fintepla®) provides long-term clinically meaningful reduction in seizure frequency: analysis of an ongoing open-label extension study. Epilepsia. 2020;61(11):2396-2404. doi:10.1111/epi. 16722
Sveinsson 2017	Sveinsson O, Andersson T, Carlsson S, Tomson T. The incidence of SUDEP: a nationwide population-based cohort study. Neurology. 2017;89 (2):170-177. doi:10.1212/WNL. 0000000000004094
Sveinsson 2020	Sveinsson O, Andersson T, Mattsson P, Carlsson S, Tomson T. Clinical risk factors in SUDEP: a nationwide population-based case-control study. Neurology. 2020;94(4):e419-29.
Thiele 2018	Thiele EA, Marsh ED, French JA, et al; GWPCARE4 Study Group. Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (GWPCARE4): a andomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet. 2018;391(10125):1085-1096. doi:10.1016/S0140- 6736(18)30136-3
TLI 2022	Wykaz technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności z dnia 25 lutego 2022 r. https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/tli/7669-wykaz-tli-2022 [dostęp: 07.07.2023 r.]
Trevathan 1997	Trevathan E, Murphy CC, Yeargin-Allsopp M. Prevalence and descriptive epidemiology of Lennox-Gastaut syndrome among Atlanta children. Epilepsia. 1997 Dec;38(12):1283-8. doi: 10.1111/j.1528-1157.1997.tb00065.x. PMID: 9578523.

Tupal 2021	Tupal S, Faingold CL. Serotonin 5-HT4 receptors play a critical role in the action of fenfluramine to block seizure-induced sudden death in a mouse model of SUDEP. Epilepsy Res. 2021;177:106777.
WHO 2023	World Health Organization (WHO). Epilepsy. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy [dostęp: 07.06.2023 r.]
Wolff 2006	Wolff M, Casse-Perrot C, Dravet C. Severe myoclonic epilepsy of infants (Dravet syndrome): natural history and neuropsychological findings. Epilepsia. 2006;47(Suppl 2):45-8.
Wolff 2011	Wolff M, Casse-Perrot C, Dravet C. Severe myoclonic epilepsy of infants(Dravetsyndrome): natural history and neuropsychological findings. Epilepsia. 2006;47(Suppl 2):45-8. 156 Genton 2011 - Genton P, Velizarova R, Dravet C. Dravet syndrome: the longterm outcome. Epilepsia. 2011;52(Suppl 2):44-9.
Yamamoto 2019	Yamamoto Y, Takahashi Y, Ikeda H, Imai K, Kagawa Y, Inoue Y. Impact of CYP2C19 phenotypes on clinical efficacy of stiripentol in Japanese patients with Dravet syndrome. Ther Drug Monit. 2019;42(2):302-8.
Zuberi 2022	Zuberi SM, Wirrell E, Yozawitz E, Wilmshurst JM, Specchio N, Riney K, Pressler R, Auvin S, Samia P, Hirsch E, Galicchio S, Triki C, Snead OC, Wiebe S, Cross JH, Tinuper P, Scheffer IE, Perucca E, Moshé SL, Nabbout R. ILAE classification and definition of epilepsy syndromes with onset in neonates and infants: Position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. Epilepsia. 2022 Jun;63(6):1349-1397. doi: 10.1111/epi.17239. Epub 2022 May 3. PMID: 35503712.