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

Analiza problemu decyzyjnego

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 4
Streszczenie 7
1 Cel analizy 16
2 Problem zdrowotny 18
2.1 Definicja problemu zdrowotnego 18
2.1.1 Klasyfikacja 18
2.1.2 Etiologia i patogeneza 21
2.1.2.1 Zespół Lennoxa-Gastauta 21
2.1.2.2 Zespół Dravet 22
2.1.3 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie 23
2.1.3.1 Zespół Lennoxa-Gastauta 23
2.1.3.2 Zespół Dravet 26
2.1.4 Rozpoznawanie 30
2.1.4.1 Zespół Lennoxa-Gastauta 30
2.1.4.2 Zespół Dravet 34
2.1.5 Epidemiologia 38
2.1.5.1 Zespół Lennoxa-Gastauta 40
2.1.5.2 Zespół Dravet 43
2.1.6 Obciążenie chorobą 45
2.1.7 Aktualne postępowanie medyczne 50
2.1.7.1 Zespół Lennoxa-Gastauta 51
2.1.7.2 Zespół Dravet 52
2.1.8 Rekomendacje i wytyczne kliniczne 54
2.1.8.1 Posumowanie 59
2.2 Wybór populacji docelowej 60
2.2.1 Liczebność populacji docelowej 60
3 Interwencja 63
3.1 Charakterystyka interwencji 63
3.1.1 Status rejestracyjny technologii 64
3.1.2 Przeciwwskazania 65
3.1.3 Przedawkowanie 65
3.1.4 Działania niepożądane 65
3.2 Status refundacyjny w Polsce 66
3.2.1 Warunki refundacji dla fenfluraminy 66
3.2.2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny 68

3.2.3 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT 69
3.2.4 Przegląd rekomendacji refundacyjnych w innych krajach 98
3.2.5 Refundowane technologie medyczne 99
4 Komparatory 102
4.1 Uzasadnienie wyboru komparatorów 102
5 Efekty zdrowotne 106
5.1 Rodzaj i jakość dowodów 107
6 Podsumowanie 108
7 Aneks 110
7.1 LECZENIE NAPADÓW PADACZKOWYCH ZWIĄZANYCH Z ZESPOŁEM DRAVET I ZESPOŁEM LENNOXA-GASTAUTA JAKO DODATEK DO LECZENIA Z INNYMI LEKAMI PRZECIWPADACZKOWYMI U PACJENTÓW W WIEKU OD 2 LAT (ICD-10: G40.4) 110
7.2 Refundowane technologie medyczne 113
Spis rysunków 115
Spis tabel 116
Bibliografia 118

Wykaz skrótów i akronimów

ACTH	hormon adrenokortykotropowy (ang. *adrenocorticotropic hormone*)
AIAT	aminotransferaza alaninowa
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AS	drgawki atoniczne (ang. *atonic seizures*)
AspAT	aminotransferaza asparaginianowa
AWMSG	*All Wales Medicines Strategy Group*
BMI	wskaźnik masy ciała (ang. *body mass index*)
CADTH	*The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*
CGI-I	ogólna ocena poprawy dotycząca odczucia stanu klinicznego ang. *Clinical Global Impression-Improvement*)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CLN2	ceroidolipofuscynoza typu 2 (ang. *ceroid lipofuscinosis type 2*)
C-SSRS	skala oceny myśli i zachowań samobójczych *Columbia Suicidality Severity Rating Scale*
DALY	lata życia skorygowane niepełnosprawnością (ang. d*isability-adjusted life year*)
DEE	rozwojowa i/lub padaczkowa encefalopatia (ang. *developmental and epileptic encephalopathy*)
DS	zespół Dravet (ang. *Dravet Syndrome*)
DSs	napady prowadzące do upadku (ang. *drop seizures*)
EEG	Elektroencefalografia
EKG	elektokardiografia
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. *European Medicines Agency*)
EMAts	padaczka z napadami miokoloczno-atonicznymi(ang. *epilepsy with myoclonic atonic seizures*)
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków *(ang. U.S. Food and Drug Administration)*
FHI	*Folkehelseinstituttet*
FS+	napady drgawkowe prowokowane gorączką, „+" oznacza, że napady utrzymującymi się jeszcze powyżej 6. roku życia (ang. *febrile sizure plus*)
GABA	kwas gamma-aminomasłowy (ang. *gamma-aminobutyric acid*)
G-BA	*niem. Germeinsamer Bundesausschuss*
GEFS+	spektrum padaczek genetycznych z drgawkami gorączkowymi, „+" oznacza, że napady utrzymującymi się jeszcze powyżej 6. roku życia (ang. *generalized epilepsy with febrile seizures plus*)
GTC	uogólnione toniczno-kloniczne (ang. *generalized tonic-clonic*)
HAS	fr. *Haute Autorité De Santé*
HTA	ocena technologii medycznych (ang. *health technology assessment*)
IDG	*Italian LGS Delphi Group*
IESS	napady zgięciowe (ang. *infantile epileptic spasms syndrome*)

ILAE	Międzynarodowa Liga Przeciwpadaczkowa (ang. *International League Against Epilepsy*)
IQWiG	*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*
LGS	zespół Lennoxa-Gastauta (ang. *Lennox-Gastaut syndrome*)
MRI	obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (ang. *magnetic resonance imaging*)
MZ	Minister Zdrowia
NCPE	*The National Centre for Pharmacoeconomics*
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OEG	*Ontario Epilepsy Guidelines*
ORP	Opinia Rady Przejrzystości
PBS	ang. *Pharmaceutical Benefits Scheme*
PCDH-19	padaczka klastrowa związana z mutacją protokadheryny 19 (ang. *protocadherin 19*, PCDH-19)
PEdsQL	kwestionariusz jakości życia dzieci wersja 4.0(ang. *Pediatric Quality of Life Questionnaire 4.0*)
PICO(S)	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, rodzaj badań klinicznych (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*)
[redacted]	[redacted]
PSURs	okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. *periodic safety update reports*)
PTN	*Polskie Towarzystwo Neurologiczne*
RP	Rada Przejrzystości
RWE	badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. *real-world evidence*)
SBU	*Swedish Council on Technology Assessment in Health Care*
SMC	*Scottish Medicines Consortium*
SMEI	ciężka padaczka miokloniczna ujawniająca się u niemowląt (ang. *severe myoclonic epilepsy of infancy*)
SoC	terapia standardowa (ang. *Standard of Care*)
SUDEP	Zespół nagłej nieoczekiwanej śmierci pacjentów z padaczką (ang. *Sudden Unexpected Death in Epilepsy*)
TAS	napady toniczne/atoniczne (ang. *tonic/atonic seizure*)
TEAEs	zdarzenia niepożądane wymagające natychmiastowego leczenia (ang. *Treatment-Emergent Adverse Events*)
TS	drgawki toniczne (ang. *tonic seizures*)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VNS	stymulacja nerwu błędnego (ang. vagus nerve stimulation)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. *World Health Organization*)
YLD	lata przeżyte w niepełnosprawności (ang. *years lost due to disability*)
YLL	lata życia utracone z powodu przedwczesnego zgonu (ang. years of life lost)

ZN	*Zorginstituut Nederland*
ZUS	Zakład Ubezpieczeń Społecznych

Streszczenie

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych 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.

Definicja problemu zdrowotnego i klasyfikacja

Zespół Drawet i Zespół Lennoxa – Gastauta to jedne z **najcięższych zespołów padaczkowych** chrakteryzujące się **mnogością heterogennych lekoopornych napadów padaczkowych**.

Zespół Lennoxa-Gastauta (ang. *Lennos-Gastaut syndrome*, LGS) jest **jednym z najcięższych rodzajów dziecięcych padaczek, ujawniającym 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). **Z uwagi występowanie szerokiej gamy objawów, ewoluujących w czasie jest to jedno z najtrudniejszych do zdiagnozowania i leczenia schorzeń** (Arzimanaglou 2009, Piña-Garza 2016, Chin 2021). Zespół Lennoxa-Gastauta to choroba rzadka. Według klasyfikacji zamieszczonych na stronie Orphanet, analizowane schorzenie można przyporządkować do rzadkich chorób genetycznych oraz rzadkich chorób neurologicznych (Orphanet).

Zespół Dravet (ang. *Dravet Syndrome*, DS) to **rzadka encefalopatia padaczkowa wieku dziecięcego**, najczęściej związana z mutacjami w genie *SCN1A*. Zespół Dravet zaliczany jest do zespołów epileptycznych, mających swój początek w wieku niemowlęcym bądź u noworodków (Zuberi 2022). **Charakterystyczne dla tej choroby jest występowanie zwykle farmakologicznie opornych wielu różnych rodzajów, nawracających napadów padaczkowych**. U chorych **zazwyczaj występuje opóźnienie w rozwoju z głębokim upośledzeniem funkcji neuropoznawczych, w tym deficytów ruchowych, językowych i intelektualnych**. Według Międzynarodowej Ligi Przeciwpadaczkowej (ILAE), zespół Dravet należy do grupy encefalopatii rozwojowych i padaczkowych. Występujące w przebiegu choroby ograniczone funkcjonowanie kanałów sodowych Nav1.1 w hamujących interneuronach GABA-ergicznych prowadzi do **regresji rozwoju psychomotorycznego, padaczki lekoopornej i licznych chorób współistniejących, które mogą zazwyczaj znacząco obniżać jakość życia pacjentów i ich rodzin** (Scheffer 2019, Paprocka 2021).

Zespołowi Dravet i zespołowi Lennoxa-Gastauta przypisany jest kod **G40.4 – Inne postacie uogólnionej padaczki i zespołów padaczkowych** według klasyfikacji ICD-10.

Etiologia i patogeneza

Zespół Lennoxa-Gastauta jest encefalopatią padaczkową i/lub rozwojową o szerokim zakresie etiologii. Jest skutkiem zsynchronizowanej aktywności o wysokiej częstotliwości w rozmieszonych obustronnie sieciach mózgowych, która rozwija się w okresie podatności w dzieciństwie (Specchio 2022). Przyglądając się etiologii zespołu Lennoxa-Gastauta w sytuacji, kiedy możliwe jest zidentyfikowanie źródła choroby, jego występowanie najczęściej jest związane z rozległymi uszkodzeniami mózgu, wadami rozwojowymi oraz czynnikami genetycznymi (Amrutkar 2018, Orphanet). W niektórych zaobserwowanych dotychczas przypadkach zespołu Lennoxa-Gastauta wyewoluowało z wczesnych encefalopatii padaczkowych czy innych rodzajów padaczek takich jak np. zespół Westa (padaczka okresu niemowlęcego), zespół Ohtahary lub padaczka niemowlęca z wędrującymi

napadami ogniskowymi. W większości przypadków niemożliwe jest jednak jednoznaczne określenia przyczyny tej choroby (EF 2020, Amrutkar 2018).

Zespół Dravet to ciężka padaczka miokloniczna, ujawniająca się zazwyczaj w okresie niemowlęcym. Schorzenie to zostało po raz pierwszy opisane przez francuską psychiatrę i epileptolożkę Charlotte Dravet w 1978 r. *Locus* genu, odpowiadającego w większości przypadków za występowanie tej choroby znajduje się na chromosomie 2q24.3 (Dravet 2011, Paprocka 2021). Około 90% pacjentów jest nosicielami heterozygotycznej mutacji *de novo*. Około 75-85% chorych na zespół Dravet posiada mutację utraty funkcji w genie *SCN1A*, kodującym podjednostkę α kanału sodowego (Claes 2001, Paprocka 2021). W przypadku braku mutacji we wspomnianym genie, u chorych z zespołem Dravet zazwyczaj obecne są mutacje m.in. w następujących genach: *PCDH19, CHD2, STXBP1, HCN1, GABRG2, GABRA1* i *SCN1B* (Mei 2019, Paprocka 2021).

Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania, rokowanie i obciążenie chorobą

Zespół Lennoxa-Gastauta (LGS) to **rzadka, ciężka, rozwojowa encefalopatia padaczkowa o wczesnym początku.** Spośród zespołów padaczkowych wieku dziecięcego **zespół Lennoxa-Gastauta należy do zespołów o najcięższym przebiegu**. Charakteryzuje się on występowaniem „triady" zaburzeń intelektualnych, wielu rodzajów napadów padaczkowych oraz typowych nieprawidłowości w badaniu encefalograficznym (EEG; Orphanet). Osoby z diagnozą zespołu Lennoxa-Gastauta doświadczają wielu różnych rodzajów napadów padaczkowych, w szczególności napadów tonicznych (zesztywnienia ciała) i napadów atonicznych (związanych z utratą napięcia mięśniowego). **Rozwój intelektualny chorych z zespołem Lennoxa-Gastauta jest zazwyczaj opóźniony i często pogarsza się wraz z upływem czasu. Często występują również problemy behawioralne, w tym nadpobudliwość, pobudzenie, agresja i autyzm** (EF 2020).

U chorych z zespołem Lennoxa-Gastauta występuje wiele typów napadów, które zmieniają się w trakcie trwania choroby (Piña-Garza 2016). Napady padaczkowe prowadzące do upadku występują u ponad 50% pacjentów z LGS i obejmują napady uogólnione toniczno-kloniczne (GTC), wtórne GTC, toniczne, atoniczne, toniczno-atoniczne. **Napady GTC są wyniszczającą formą napadów drgawkowych, która występuje u 40-60% pacjentów z LGS**. U chorych z LGS występują także napady nieprowadzące do upadku, takie jak atypowe napady nieobecności i napady ogniskowe (Knupp 2022, Asadi-Pooya 2018, Asadi-Pooya 2012). **U 80-90% pacjentów napady oporne na leczenie utrzymują się do wieku dorosłego** (Cross 2017, Resnick 2017). Częste napady często **poważnie ograniczają mobilność chorych** - od 5% do 25% chorych nie jest w stanie chodzić nawet przy pomocy (Cross 2017, Kim 2017, Asadi-Pooya 2018). Napadom padaczkowym prowadzącym do upadku towarzyszy **duże prawdopodobieństwo przypadkowych obrażeń, w tym wstrząsu mózgu, złamania szczęki, kończyny lub zęba** (Fitzgerald 2021, Mastrangelo 2017). Pacjenci często muszą korzystać ze sprzętu ochronnego (np. wózka inwalidzkiego, kasku, osłony twarzy), aby zminimalizować fizyczne skutki napadów (Cross 2017).

Niepełnosprawność intelektualna w przebiegu LGS pogłębia się z biegiem czasu. W momencie początku występowania napadów poważną niepełnosprawność intelektualną obserwuje się u 20-60% chorych z LGS, natomiast po 5 latach od początku występowania napadów - u 75-95% chorych (Jahngir 2018, Mastrangelo 2017). Często występują zaburzenia mowy i komunikacji (Berg 2020). **Upośledzenie funkcji poznawczych nasila się w przypadku częstego nawrotu napadów padaczkowych** (Asadi-Pooya 2012).

Zaburzenia zachowania występują u około 50% chorych z LGS, co utrudnia leczenie choroby (Piña-Garza 2016, Cross 2017, Resnick 2017, Jahngir 2018). Chorzy z LGS cierpią również na **zaburzenia/deprywację snu, nadpobudliwość i agresję** (Kerr 2011).

60,3% chorych z zespołem Lennoxa-Gastauta ma trudności z podstawowym funkcjonowaniem, w tym jedzeniem, kąpielą i mobilnością funkcjonalną (Kim 2015). **Pacjenci z LGS zazwyczaj wymagają całodobowej opieki.**

Od momentu rozpoznania **większość chorych z LGS stosowała już szerokie spektrum leków przeciwpadaczkowych, która nie zapewniła odpowiedniej kontroli choroby** z uwagi m.in. na możliwość wystąpienia zdarzeń niepożądanych, które mogą zaostrzyć objawy choroby (Asadi-Pooya 2018, Ostendorf 2017, Cross 2017). Stosowane leki przeciwpadaczkowe mogą z czasem utracić skuteczność u dużej części chorych (efekt „miesiąca miodowego"/zanik leczenia) (Loscher 2006). **Standardowe podejście lekarzy polega więc na dodaniu i/lub zmianie leczenia w celu uzyskania ogólnej skuteczności w ograniczaniu napadów padaczkowych** (Montouris 2020).

W wielu przypadkach chorzy z LGS byli już leczeni ok. 20 lekami przeciwpadaczkowymi, a większość z nich przyjmuje obecnie 3 leki przeciwpadaczkowe jednocześnie (Cross 2017). **Zrównoważenie kontroli napadów i efektów ubocznych przy stosowaniu politerapii stanowi duże wyzwanie terapeutyczne ze względu na możliwość pogorszenia napadów, problemów z zachowaniem i sedacji** (Ostendorf 2017).

Ze względu na lekooporność, rokowanie, zarówno co do ustąpienia napadów, jak i rozwoju dziecka, jest niepomyślne. Śmiertelność w tym zespole waha się od 3 do 7%. **Większość pacjentów (90%) ma napady w ciągu całego życia, ponieważ leki nie kontrolują w pełni napadów, a kłopoty intelektualno-behawioralne wymagają stałej opieki nad chorym.** Współistniejące choroby neurologiczne, w tym przedłużające się napady padaczkowe i stan padaczkowy, są skorelowane ze śmiertelnością, a zwłaszcza nagłą nieoczekiwaną śmiercią w padaczce (SUDEP) (SRP 83/2023). Dominującym czynnikiem ryzyka SUDEP są przebyte napady GTC. SUDEP jest przyczyną zgonu aż u 5% pacjentów z LGS (Wicker 2021, Sveinsson 2020).

Zespół Dravet to **ciężka, oporna na leczenie choroba, który zaczyna się w okresie niemowlęcym i powoduje poważne trudności/niepełnosprawność neurorozwojową, motoryczną, poznawczą i behawioralną, utrzymujące się do wieku dorosłego** (Dravet 2011). W przebiegu zespołu Dravet, pierwsze napady drgawkowe najczęściej występują już w okresie niemowlęcym (początek między 1. a 18. miesiącem życia). Mogą się one objawiać drgawkami gorączkowymi lub bezgorączkowymi, drgawkami hemiklonicznymi lub toniczno-klonicznymi. Napady polimorficzne zazwyczaj występują do 2. roku życia (drgawki mioklonicznе, napady ogniskowe), z kolei atypowe napady nieświadomości są najczęściej zauważalne po ukończeniu 2. roku życia. Początkowo wyniki obrazowania mózgu przy pomocy MRI są prawidłowe, psychomotoryka zazwyczaj rozwija się prawidłowo, a EEG nie wykazuje nieprawidłowości. Hipertermia jest z kolei najważniejszym czynnikiem wyzwalającym. Oprócz hipertermii napady mogą być wyzwalane m.in. przez wzorce wizualne, migające światła, gorącą kąpiel, przemęczenie czy jedzenie. **Niepełnosprawność intelektualna zaczyna ujawniać się w wieku 18-60 miesięcy** (Desnous 2011, Paprocka 2021, Verbeek 2017). Dotychczas w przebiegu zespołu Dravet zaobserwowano naturalną tendencję do zmniejszania się częstości występowania napadów drgawkowych w okresie późnego dzieciństwa i w wieku dorosłym. Z tego powodu wielu badaczy dzieli przebieg kliniczny na

3 etapy tj. początek napadów (do 12 miesięcy), fazę pogorszenia (między 1 a 5 rokiem życia) oraz fazę stabilizacji (przed 10 rokiem życia). Na etapie początku napadów pojawiają się pierwsze drgawki gorączkowe oraz stany padaczkowe. Rozwój psychomotoryczny mieści się w granicach normy. W fazie pogorszenia pojawiają się kolejne rodzaje napadów, w tym miokloniczne, atypowe napady nieświadomości oraz napady ogniskowe. Około 2. roku życia zauważalne zaczyna być **opóźnienie rozwoju psychomotorycznego**. Podczas fazy stabilizacji obserwowane są pewne niepełnosprawności w tym m.in. chód kuczny, choreoatetoza, objawy piramidowe, zespół parkinsonowski (Darra 2019, Paprocka 2021).

Wysoka częstotliwość napadów w zespole Dravet może wiązać się z częstszym występowaniem zaburzeń poznawczych i behawioralnych, większą liczbą przyjęć na oddział ratunkowy i wezwań pogotowia ratunkowego oraz niższą jakością życia chorych (Lagae 2018, Wolff 2006).

Zespół Dravet wiąże się z licznymi ograniczeniami psychicznymi dla chorego. Zidentyfikowano publikację, w której oceniano m.in. jakość życia chorych na zespół Dravet w Polsce. Wyniki tego badania wykazały, że **zespół Dravet przyczynia się do znaczącego obniżenia jakości życia chorych**, którzy często skarżą się m.in. na problemy z wykonywaniem codziennych czynności takich jak chociażby samodzielna kąpiel/prysznic, odczuwanie złości, problemy ze snem, trudności w komunikacji z rówieśnikami, niezdolność do wykonywania wraz z rówieśnikami aktywności charakterystycznych dla danej grupy wiekowej, brak koncentracji, zapominanie czy ograniczenia w sferze ruchowej.

Zespół Dravet stanowi także duże obciążenie dla opiekunów chorych. W badaniu Domaradzki 2023 opiekunowie chorych z zespołem Dravet podkreślali, że **opieka nad dzieckiem z DS wiąże się ze znacznym obciążeniem psychospołecznym i emocjonalnym, które dotyka całą rodzinę.** Chociaż większość opiekunów zgłaszała, że największym wyzwaniem w sprawowaniu opieki były problemy zdrowotne dziecka oraz zaburzenia zachowania i zaburzenia psychiczne, obciążał ich także brak wsparcia emocjonalnego. Ponieważ opiekunowie byli głęboko zaangażowani w sprawowanie opieki, doświadczali różnorodnych niepokojących emocji, w tym poczucia bezradności, niepokoju i strachu, oczekiwanego smutku, depresji i impulsywności. Wielu opiekunów zgłaszało również, że choroba ich dzieci zakłóciła ich relacje z małżonkami, rodziną i zdrowymi dziećmi. **Opiekunowie zgłaszając, że doświadczają przeciążenia rolami, zmęczenia fizycznego i wyczerpania psychicznego, podkreślali, w jakim stopniu opieka nad dziećmi z DS pogarsza jakość ich życia, życia społecznego i zawodowego oraz jest źródłem obciążeń finansowych**. Większość opiekunów czuła się obciążona ograniczoną mobilnością swoich dzieci (57,3%), wahaniami nastroju (57,3%), brakiem dostępu do rehabilitacji i medycyny (56%) oraz wydatkami na opiekę zdrowotną (50,7%). Opiekunowie skarżyli się także na brak czasu dla siebie (76%) oraz ograniczenia w pracy wynikające z sprawowania opieki (72%). W rezultacie zgłaszali zmęczenie (84%), pogorszenie stanu zdrowia psychicznego (60%) i problemy w intymności ze współmałżonkiem/partnerem (53,4%) (Domaradzki 2023a, Domaradzki 2023b).

Zespół Dravet zazwyczaj wiąże się także z występowaniem zdarzeń niepożądanych, dodatkowo obciążających pacjentów. Poza obciążeniem w sferze psychicznej i fizycznej, zespół Dravet jest związany z **obciążeniami finansowymi - w tym przypadku zarówno dla chorego (i opiekunów), jak i dla budżetu NFZ.**

Zespół Dravet związany jest z **wysokim ryzykiem przedwczesnego zgonu z powodu SUDEP, śmiertelnego stanu padaczkowego i (prawdopodobnie) wypadków związanych z napadami padaczkowymi** (Dravet 2011, Skluzacek 2011, Shmuley 2016, Cooper 2016).

Wczesna diagnoza zespołu Dravet (najlepiej w ciągu pierwszych 2 lat życia), wspomagana badaniami genetycznymi i wczesnym odpowiednim leczeniem, może w dłuższej perspektywie prowadzić do poprawy kontroli napadów oraz poprawy funkcji poznawczych i behawioralnych (Wirrell 2017).

Rokowanie w zespole Dravet jest złe. Napady utrzymują się, występują także zmiany w badaniu neurologicznym (uogólniona niezgrabność, drżenie, niekiedy ataksja i objawy piramidowe) oraz ciężkie upośledzenie umysłowe w 50% przypadków. **Zespół Dravet ma przebieg progresywny, zarówno co do częstości napadów, jak i objawów neurologicznych, prowadząc do zgonu** (SRP 83/2023).

Leczenie przeciwdrgawkowe zespołu Dravet jest mało skuteczne. Z uwagi na lekooporny charakter tej choroby, stosowana jest politerapia, a co za tym idzie im więcej leków przyjmuje chory tym generowane są większe koszty oraz jak dodatkowo wykazano, tym z większą liczbą zdarzeń niepożądanych chory musi się zmierzyć. Łagodzenie zdarzeń niepożądanych nierzadko wymaga zastosowania dodatkowych leków bądź zabiegów co w następstwie generuje kolejne obciążenia finansowe (Paprocka 2021). **Istnieje pilne zapotrzebowanie na skuteczniejsze i lepiej tolerowane opcje leczenia chorych z zespołem Dravet**, które szybko poprawią kontrolę napadów u większej liczby chorych, zmniejszą pogorszenie funkcji poznawczych i długoterminową niepełnosprawność oraz poprawią jakość życia pacjenta i opiekuna (Wallace 2016).

Rozpoznawanie

Rozpoznanie zespołu Lennoxa-Gastauta **jest skomplikowane i niekiedy zajmuje kilka lat.** Jest to związane przede wszystkim z występowaniem wielu rodzajów napadów padaczkowych. Kompletny obraz cech klinicznych i widocznych w EEG jest często nieobecny we wczesnym etapie przebiegu i pojawia się po upływie czasu. Niektóre źródła donoszą, że u niektórych małych dzieci mogą występować napady typowe dla LGS, ale bez innych cech klinicznych charakterystycznych dla tego schorzenia. Chorobę tę diagnozuje się najczęściej do 10 roku życia (EF 2020, Specchio 2022). Do postawienia diagnozy konieczne jest występowanie napadów tonicznych oraz co najmniej jednego rodzaju napadów z wymienionych: nietypowych napadów nieświadomości, napadów atonicznych, napadów mioklonicznych, napadów ogniskowych z upośledzeniem świadomości, uogólnionych napadów toniczno-klonicznych, stanu padaczkowego bez drgawek, drgawek padaczkowych (Specchio 2022).

Zespół Dravet jest **trudny do rozpoznania.** Po pierwsze z uwagi na to, że objawy nie uwidaczniają się od razu. Po drugie dlatego, że wyniki badań EEG do 2. roku życia wychodzić mogą w zupełności prawidłowe. Po trzecie nie ma charakterystycznego dla zespołu Dravet wzorca wyników EEG. Zapisy encefalografu mogą być zarówno uogólnione, jak i zlokalizowane. Bardzo pomocne w postawieniu diagnozy okazują się badania genetyczne (WELBI 2021).

Leczenie

Na podstawie wytycznych klinicznych, dotyczących leczenia zespołu Lennoxa-Gastauta, można stwierdzić, że w pierwszej linii terapii zalecane jest stosowanie walproinianów.

Kolejne linie leczenia obejmują różne opcje terapeutyczne, m.in. lamotryginę, topiramat, klobazam, lewetyracetam, rufinamid, briwaracetam, kannabidiol, steroidy, felbamat, czy perampanel. W żadnych wytycznych nie przedstawiono precyzyjnie kolejności dodawania poszczególnych leków i ich kombinacji co sugeruje, że **leczenie wdrażane jest indywidulnie w zależności od stanu i potrzeb chorego** (PTN 2022, NICE 2022, OEG 2023, LGS 2022). Odnosząc się do fenfluraminy, nie została ona uwzględniona w poszczególnych rekomendacjach z uwagi na jej niedawne dopuszczenie do obrotu przez EMA we wnioskowanym wskazaniu. Jedynie wytyczne OEG 2023 sygnalizują, że autorzy zidentyfikowali omawianą technologię w ramach przeglądu literatury, dotyczącego leczenia padaczki lekoopornej (OEG 2023).

W Polsce dotychczas nie opisano szczegółowego postępowania w leczeniu zespołu Dravet. Określono jedynie lek pierwszego wyboru, którym są walproiniany. W dalszej kolejności wytyczne Polskiego Towarzystwa Neurologicznego z 2022 r. wymieniają jedynie możliwe opcje terapeutyczne: fenfluramina, styrypentol, kannabidiol, topiramat, klobazam, fenobarbital, etosuksymid. *Nie przypisują jednak wymienionych leków do poszczególnych etapów leczenia oraz nie precyzują w jakich połączeniach należy je stosować* (PTN 2022). Zidentyfikowane wytyczne zagraniczne potwierdzają zalecenia dotyczące stosowania kwasu walproinowego/walproinianów w leczeniu pierwszego rzutu zespołu Dravet. W dalszej kolejności głównie rekomendowane jest zastosowanie terapii potrójnej złożonej z kwasu walproinowego/walproinianów + styrypentolu ± klobazamu (NICE 2022, NICE 2022 a, HAS 2021). W trzeciej linii terapii zespołu Dravet, według wytycznych zagranicznych, należy zastosować fenfluraminę lub kannabidiol (NICE 2022, NICE 2022 a, HAS 2021, ICDS 2021). W tym miejscu warto nadmienić, że wytyczne HAS 2021 oraz ICDS 2021 dopuszczają zastosowanie fenfluraminy także na wcześniejszych etapach leczenia DS - HAS 2021 zastrzega jednak, że niezbędne jest ścisłe monitorowanie pracy serca przed wdrożeniem leku i podczas obserwacji. Autorzy wytycznych NICE nadmieniają dodatkowo, że zgodnie z wynikami badań klinicznych, **fenfluramina w terapii dodanej redukuje liczbę napadów padaczkowych, a także może być skuteczniejsza w porównaniu do kannabidiolu w zakresie redukcji liczby napadów padaczkowych w terapii dodanej do 2 innych leków przeciwpadaczkowych**. Z kolei w międzynarodowych wytycznych ICDS 2021 autorzy ostrzegają, że w przypadku stosowania kannabidiolu (zamiast np. fenfluraminy) konieczny może być odpowiedni dobór jednocześnie stosowanych leków, a w szczególności dawek walproinianu sodu i klobazamu w celu ograniczenia występowania działań niepożądanych (np. astenii czy senności). Podczas stosowania kannabidiolu należy także regularnie monitorować czynność wątroby i odpowiednio dostosowywać leczenie hepatotoksyczne w przypadku znacznego wzrostu poziomu transaminazy (ICDS 2021). Dalsze etapy leczenia zespołu Dravet, według rekomendacji zagranicznych, są coraz bardziej zróżnicowane pomiędzy poszczególnymi wytycznymi i obejmują wdrożenie m.in. diety ketogenicznej, lewetyracetamu, topiramatu, a ostatecznie nawet bromku potasu (NICE 2022, ICDS 2021).

Epidemiologia

Padaczka stanowi poważny problem zdrowotny. Na całym świcie choruje na nią ok. 50 mln osób (WHO 2023). W Polsce cierpi na nią ok. 300 tys. chorych. Ok. 20-30% to osoby chore na padaczkę lekooporną (NFZ 2020).

Według dostępnych danych, zespół Lennoxa-Gastauta występuje u 1-2% chorych z padaczką oraz u 3-4% dzieci ze zdiagnozowaną padaczką (Amrutkar 2022). Szacuje się, że na terenie Unii Europejskiej mieszka ok. 103 tys. osób z diagnozą zespołu Lennoxa-Gastauta (EMA 2023).

Zidentyfikowano dane odnoszące się do zachorowalności i chorobowości na zespół Lennoxa-Gastauta w poszczególnych krajach. Według danych pochodzących z najnowszych badań epidemiologicznych prowadzonych w Wielkiej Brytanii i Niemczech wskaźniki rozpowszechnienia zespołu Lennoxa-Gastauta zawierają się w zakresie 2,89-6,5 na 100 tys. osób (Chin 2021, Strzelczyk 2021). Nie zidentyfikowano publikacji, dotyczących epidemiologii zespołu Lennoxa-Gastauta w Polsce. Z tego powodu postanowiono wykorzystać wskaźnik chorobowości raportowany dla populacji brytyjskiej. Po uwzględnieniu liczebności populacji w Polsce oraz wskaźnika dotyczącego potwierdzonych przypadków LGS na 10 tys. osób w Wielkiej Brytanii, oszacowano, że **w Polsce z potwierdzoną diagnozą zespołu Lennoxa-Gastauta żyje ok. 1 091 chorych** (Chin 2021, GUS 2023).

Zespół Dravet również jest zaliczany do chorób rzadkich, z tego powodu jego częstość występowania nie jest dobrze znana (Dravet & Guerrini 2011). Według danych Ohtahary ILAE zespół Dravet 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). Nie zidentyfikowano publikacji dotyczących epidemiologii zespołu Dravet w Polsce. Z tego powodu postanowiono wykorzystać wskaźnik chorobowości potwierdzonych przypadków zespołu Dravet, raportowany dla populacji brytyjskiej - jego wartość wynosiła 1,1/100 tys. osób. Następnie uwzględniając liczebność populacji oszacowano, że **w Polsce jest ok. 415 rozpoznanych i potwierdzonych przypadków zespołu Dravet** (GUS 2023).

<u>Interwencja</u>

Fenfluramina jest cząsteczką o **podwójnym mechanizmie działania, której zastosowanie w terapii dodanej w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Dravet i zespołem Lennoxa-Gastauta, stanowi nowatorskie podejście do terapii chorych**. 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. Zgodnie z obowiązującym obecnie wskazaniem rejestracyjnym, fenfluramina jest wskazana 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 (ChPL Fintepla).

W Polsce fenfluramina nie jest aktualnie refundowana. W ramach wskazania refundacyjnego, zawierającego bezpośrednio nazwę choroby refundowany jest jednie briwaracetam (wskazanie pozarejestracyjne obejmujące leczenie dzieci powyżej 4 r.ż. i młodzieży poniżej 16. roku życia z zespołem Dravet lub zespołem Lennoxa-Gastauta), oraz styrypentol u chorych z zespołem Dravet (jako terapia wspomagająca w skojarzeniu z klobazamem [nierefundowany, zarejestrowany u chorych od 6 r.ż.] i walproinianem). Szeroki wachlarz leków stosowanych w leczeniu zespołu Dravet i zespołu Lennoxa-Gastauta jest finansowany ze środków publicznych (w ramach refundacji aptecznej) w różnych wskazaniach refundacyjnych, dotyczących leczenia padaczki ogólnie (Obwieszczenie MZ 2023). Nie są to jednak leki dedykowane do leczenia napadów padaczkowych związanych z konkretnymi rzadkimi zespołami padaczkowymi (zespół Dravet, zespół Lennoxa-Gastauta). Fenfluramina, jak do tej pory, była oceniana jedynie we wskazaniu: napady padaczkowe związane z zespołem Dravet, jako dodatek do leczenia innymi lekami przeciwpadaczkowymi u pacjentów w wieku od 2 lat. Na podstawie wspomnianej oceny, **dnia 25.02.2022 fenfluramina została 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).

Wnioskowane jest finansowanie 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 ramach programu lekowego pt.: „Leczenie napadów padaczkowych związanych z zespołem Dravet i zespołem Lennoxa-Gastauta jako dodatek do leczenia innymi lekami przeciwpadaczkowymi u pacjentów w wieku od 2 lat (ICD-10: G40.4)", a co za tym idzie wnioskowane jest utworzenie nowego programu lekowego.

[redacted]

Komparator

Skupiając się na wyborze odpowiedniego komparatora dla fenfluraminy w leczeniu pod uwagę wzięto m.in. rekomendacje kliniczne, badania przeprowadzone w odpowiednich populacjach chorych, status refundacyjny oraz wskazania rejestracyjne i refundacyjne potencjalnych komparatorów. W leczeniu zespołu Dravet i zespołu Lennoxa-Gastauta stosuje się szeroki wachlarz leków (zarejestrowanych w leczeniu padaczki ogólnie) i ich kombinacji – w żadnych wytycznych nie określono precyzyjnie kolejności dodawania poszczególnych leków bądź ich kombinacji. Należy pamiętać także, że leczenie padaczki lekoopornej pod postacią wymienionych zespołów zazwyczaj jest kwestią indywidualną. W wielu wytycznych, obok fenfluraminy wymieniana jest terapia łączona kannabidiol + klobazam co sugeruje, że mogłaby ona stanowić komparator dla fenfluraminy we wnioskowanym wskazaniu. Pomimo pozytywnego stanowiska Rady Przejrzystości i pozytywnej rekomendacji Prezesa AOTMiT, kannabidiol nie jest jednak aktualnie finansowany ze środków publicznych w Polsce, a co za tym idzie (zgodnie z definicją komparatora przedstawioną w wytycznych AOTMiT) wybrane postępowanie nie może stanowić komparatora dla fenfluraminy (AOTMiT 2016). Klobazam również nie jest refundowany w leczeniu padaczki w Polsce. Co więcej, zgodnie z Analizą weryfikacyjną dla kannabidiolu z 2023 roku: „Odpowiedź na leczenie w padaczce lekoopornej jest kwestią indywidualną, co stanowiło uzasadnienie, aby jako alternatywną opcję terapeutyczną dla kannabidiolu we wskazaniu padaczka lekooporna przyjąć najlepsze leczenie wspomagające. Ekspert wskazał, że nie istnieje jedna technologia alternatywna dla kannabidiolu, gdyż każda farmakoterapia może być zastąpiona przez kannabidiol. Kannabidiol jest terapią dodaną/wspomagającą. **Nie istnieje jedna ani nawet kilka głównych, zalecanych ścieżek terapeutycznych w leczeniu wspomagającym (tj. w jednoczesnym skojarzonym stosowaniu dwóch lub więcej leków)**. Leczenie jest oparte na całej gamie dostępnych farmakoterapii" (AOTMiT 2023). Z uwagi na fakt, iż fenfluramina również stanowi terapię dodaną/wspomagającą, uzasadnionym jest zatem wybór terapii standardowej (SoC) jako komparatora. Podejście to zostało pozytywnie zaopiniowane przez AOTMiT (AOTMiT 2023).

Na podstawie przedstawionych powyżej argumentów i koncepcji przyjętej w raporcie dla leku Epidyolex (kannabidiol) przyjęto, że **alternatywną opcją terapeutyczną dla 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 w warunkach polskich stanowi terapia standardowa (placebo dodawane do terapii standardowej), dopasowana indywidualnie do potrzeb pacjenta. Fenfluramina będzie bowiem dodawana do terapii standardowej.

Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO(S).

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)
Komparator (C)	Leczenie standardowe (SoC)
Efekty zdrowotne (O)	<u>Ocena skuteczności:</u> • 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. <u>Ocena bezpieczeństwa:</u> • poważne zdarzenia niepożądane (ang. serious adverse events, sAEs); • niekardiologiczne zdarzenia niepożądane (ang. adverse events, AEs) łącznie oraz poszczególne; • poważne zdarzenia niepożądane wymagające natychmiastowego leczenia (ang. serious treatment-emergent adverse events, sTEAEs); • zdarzenia niepożądane wymagające natychmiastowego leczenia (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 dokładnie 1 napad drgawkowy.

1 Cel analizy

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych 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.

Zgodnie z aktualną definicją ILAE definicja zespołu Lennoxa-Gastauta, schorzenie to dotyczy chorych poniżej 18 roku życia z padaczką lekooporną, u których występują napady toniczne oraz co najmniej 1 z poniższych (Specchio 2022):

- napady atoniczny;
- atypowe napady nieświadomości;
- napady mioklonicznе;
- napady ogniskowe z zaburzeniami przytomności;
- uogólnione napady toniczno-kloniczny;
- niedrgawkowy stan padaczkowy;
- napad zgięciowy.

U chorych występuje umiarkowana - ciężka niepełnosprawność intelektualna, a w zapisie EEG zauważalny jest uogólniony zespół iglica-fala wolna <2.5 Hz bądź uogólniona napadowa szybka aktywność podczas snu (Specchio 2022).

Z kolei, zgodnie z aktualną definicją ILAE zespół Dravet to padaczka o charakterze lekoopornym, rozwijająca się pomiędzy 1 a 20 miesiącem życia. Charakteryzuje się występowaniem niepełnosprawności intelektualnej oraz nawracających, ogniskowych, klonicznych (hemiklonicznych) drgawek gorączkowych i bezgorączkowych (które często zmieniają strony – od napadu do napadu), a także od ogniskowych do obustronnych, toniczno-klonicznych i/lub uogólnionych napadów klonicznych (Zuberi 2022).

Analizowane wskazanie jest tożsame ze wskazaniem rejestracyjnym, uwzględnionym w charakterystyce produktu leczniczego (ChPL Fintepla).

Definiowanie problemu decyzyjnego obejmuje opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcomes, study*) w odniesieniu do zastosowania fenfluraminy w docelowej populacji chorych:

- populację, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- interwencję (I),
- komparatory (C),
- efekty zdrowotne (O),
- rodzaj badań klinicznych (S).

W niniejszej analizie problemu decyzyjnego (APD) uwzględniono następujące aspekty:

- opis problemu zdrowotnego;

- przegląd aktualnych standardów postępowania terapeutycznego (ang. *practice guidelines*) wraz z uwzględnieniem klasy zaleceń oraz poziomu wiarygodności zgodnie z gradacją dowodów naukowych, a także uwzględnieniem pozycji analizowanej technologii i komparatorów w wyżej wymienionych wytycznych klinicznych;
- przegląd rekomendacji wybranych agencji oceny technologii medycznych (ang. *health technology assessment*, HTA);
- prezentacje analizowanego produktu leczniczego;
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać analizowany produkt w ramach oceny technologii medycznych, a także zestawienie danych farmakologicznych dla alternatywnych opcji terapeutycznych;
- prezentacje efektów zdrowotnych związanych z leczeniem danej jednostki chorobowej i jej przebiegiem, istotnych z perspektywy chorego;
- prezentacje aktualnego statusu finansowania ze środków publicznych analizowanych substancji leczniczych;
- wskazanie propozycji sposobu finansowania analizowanej technologii w ramach środków publicznych (m.in. uzasadnienie grupy limitowej i ceny);
- schematyczny opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S).

2 Problem zdrowotny

2.1 Definicja problemu zdrowotnego

Padaczka jest przewlekłą chorobą mózgu cechującą się trwałą skłonnością do występowania napadów padaczkowych nieprowokowanych lub odruchowych. Napad padaczkowy jest skutkiem wystąpienia przemijającej, nieprawidłowej, nadmiernej lub synchronicznej czynności komórek mózgu, co prowadzi do pojawienia się stereotypowych epizodów o nagłym początku, w czasie których mogą występować zaburzenia świadomości, zachowania, emocji, czynności ruchowych, czuciowych lub wegetatywnych (Szczeklik 2022).

Zespół Lennoxa-Gastauta (ang. *Lennos-Gastaut syndrome*, LGS) jest **jednym z najcięższych rodzajów dziecięcych padaczek, ujawniającym 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). **Z uwagi występowanie szerokiej gamy objawów, ewoluujących w czasie jest to jedno z najtrudniejszych do zdiagnozowania i leczenia schorzeń** (Arzimanaglou 2009, Piña-Garza 2016, Chin 2021).

Zespół Dravet (ang. *Dravet Syndrome*, DS) to **rzadka encefalopatia padaczkowa wieku dziecięcego**, najczęściej związana z mutacjami w genie *SCN1A*. **Charakterystyczne dla tej choroby jest występowanie zwykle farmakologicznie opornych wielu różnych rodzajów, nawracających napadów padaczkowych**. U chorych **zazwyczaj występuje opóźnienie w rozwoju z głębokim upośledzeniem funkcji neuropoznawczych w tym deficytów ruchowych, językowych i intelektualnych**. Kryteria diagnostyczne zespołu Dravet podzielono na 3 etapy: początek napadu, faza nasilenia oraz faza stabilizacji (Dravet 2011, Dravet, Guerrini 2011, Gataullina 2017, Whelles 2020). Występujące w przebiegu choroby ograniczone funkcjonowanie kanałów sodowych Nav1.1 w hamujących interneuronach GABA-ergicznych prowadzi do **regresji rozwoju psychomotorycznego, padaczki lekoopornej i licznych chorób współistniejących, które mogą zazwyczaj znacząco obniżać jakość życia pacjentów i ich rodzin** (Scheffer 2019, Paprocka 2021).

Zgodnie z definicją ILAE, zespół Dravet zaliczany jest do zespołów epileptycznych, mających swój początek w wieku niemowlęcym bądź u noworodków (Zuberi 2022).

Zespołowi Dravet i zespołowi Lennoxa-Gastauta przypisany jest kod **G40.4 - Inne postacie uogólnionej padaczki i zespołów padaczkowych** według klasyfikacji ICD-10.

2.1.1 Klasyfikacja

Klasyfikacja padaczek składa się z 3 poziomów, obejmujących: typ napadów padaczkowych, typ padaczki oraz zespół padaczkowy. Dodatkowo należy określić etiologię padaczki: strukturalna (związana z uszkodzeniem anatomicznym mózgu), genetyczna, zakaźna, metaboliczna, immunologiczna lub nieznana (Szczeklik 2022).

Pierwszy poziom wymaga ustalenia typu lub typów występujących u pacjenta napadów padaczkowych. Należy się również upewnić, że obserwowane u pacjenta epizody mają charakter padaczkowy i nie stanowią np. napadów rzekomopadaczkowych (psychogennych), niepadaczkowych zaburzeń ruchowych (takich jak mioklonie w chorobach jąder podkorowych) lub objawów choroby psychicznej (Szczeklik 2022).

Drugi poziom odnosi się do typu padaczki, który należy określić na podstawie obserwowanych typów napadów, pod warunkiem, że pacjent spełnia kryteria rozpoznania padaczki ILAE z 2014 r. Badanie EEG ma znaczenie pomocnicze i służy potwierdzeniu rozpoznania danego typu padaczki (Szczeklik 2022).

Trzeci poziom klasyfikacji polega na ustaleniu rozpoznania zespołu padaczkowego, oznaczającego zbiór cech, obejmujących określone typy napadów padaczkowych, zmiany w zapisie EEG i zmiany neuroobrazowe, które występują zazwyczaj wspólnie. Zespół padaczkowy wykazuje często swoiste cechy, obejmujące m.in.: charakterystyczny wiek zachorowania i ustąpienia zaburzeń, podobne czynniki wyzwalające, rokowanie lub współistniejące zaburzenia. Przykłady zespołów padaczkowych, należących do różnych typów padaczki (Szczeklik 2022):

- padaczka uogólniona - dziecięca padaczka nieświadomości, młodzieńcza padaczka nieświadomości, młodzieńcza padaczka miokloniczna
- padaczka ogniskowa - ustępująca samoistnie padaczka z iglicami w okolicy centralno-skroniowej
- padaczka połączona uogólniona i ogniskowa – **zespół Lennoxa - Gastauta oraz zespół Dravet.**

Zespoły Lnnoxa-Gastauta oraz Dravet zaliczane są do chorób rzadkich. Według Orpha.net podlegają on kilku klasyfikacjom, dotyczącym rzadkich chorób genetycznych (Orphanet):

1. <u>klasyfikacja:</u>
   - rzadkie choroby genetyczne;
     - rzadka neurologiczna choroba genetyczna;
       - rzadka niepełnosprawność intelektualna uwarunkowana genetycznie;
         - rzadka niepełnosprawność intelektualna uwarunkowana genetycznie z zaburzeniem rozwoju;
           - rzadki zespół syndomicznej niepełnosprawności intelektualnej bez licznych wad wrodzonych/zespołu dysmorficznego;
             - **zespół Lennoxa Gastauta i zespół Dravet.**
2. <u>klasyfikacja:</u>
   - rzadkie choroby genetyczne;
     - rzadka neurologiczna choroba genetyczna;
       - genetyczna kanałopatia neurologiczna centralnego układu nerwowego;
         - neurologiczna kanałopatia centralnego układu nerwowego z powodu genetycznego defektu kanału sodowego;
           - **zespół Lennoxa-Gastauta i zespół Dravet.**

Klasyfikacje dotyczące zespołu Lennoxa-Gastauta:

1. <u>klasyfikacja:</u>
   - rzadkie choroby genetyczne;

- rzadka neurologiczna choroba genetyczna;
  - genetyczna kanałopatia neurologiczna centralnego układu nerwowego;
    - neurologiczna kanałopatia centralnego układu nerwowego z powodu genetycznego defektu receptora GABA;
      - **zespół Lennoxa i Gastauta.**

3. klasyfikacja:
   - rzadkie choroby genetyczne;
     - rzadka neurologiczna choroba genetyczna;
       - Rzadka padaczka uwarunkowana genetycznie;
         - Zespół padaczkowy;
           - Zespół padaczkowy okresu;
             - **zespół Lennoxa i Gastauta.**

Klasyfikacje dotyczące zespołu Dravet:

1. klasyfikacja:
   - rzadkie choroby genetyczne;
     - rzadka neurologiczna choroba genetyczna;
       - choroba monogenowa z padaczką;
         - kanałopatia z padaczką;
           - **zespół Dravet.**
2. klasyfikacja:
   - rzadkie choroby genetyczne;
     - rzadka neurologiczna choroba genetyczna;
       - genetyczna kanałopatia neurologiczna centralnego układu nerwowego;
         - neurologiczna kanałopatia centralnego układu nerwowego z powodu genetycznego defektu receptora GABA;
           - **zespół Dravet.**
3. klasyfikacja:
   - rzadkie choroby genetyczne;
     - rzadka neurologiczna choroba genetyczna;
       - Rzadka padaczka uwarunkowana genetycznie;
         - Zespół padaczkowy;
           - Zespół padaczkowy okresu niemowlęcego;
             - **zespół Dravet.**

Według Orphanet, zespoły Lennoxa-Gastauta oraz Dravet podlegają także innym klasyfikacjom, dotyczącym rzadkich chorób neurologicznych (Orphanet):

1. klasyfikacja:
   - rzadkie choroby neurologiczne;
     - rzadka niepełnosprawność intelektualna;
       - rzadka niepełnosprawność intelektualna z wadą rozwojową;
         - rzadki zespół syndomicznej niepełnosprawności intelektualnej bez licznych wad wrodzonych/zespołu dysmorficznego;
           - **zespół Lennoxa-Gastauta i zespół Dravet.**
2. klasyfikacja:
   - rzadkie choroby neurologiczne;
     - rzadka padaczka;
       - zespół padaczkowy;
         - zespół padaczkowy okresu niemowlęcego;
           - **zespół Lennoxa-Gastauta i zespół Dravet.**

Klasyfikacja dotycząca zespołu Dravet:

- rzadkie choroby neurologiczne;
  - rzadka padaczka;
    - choroba monogenowa z padaczką;
      - kanałopatia z padaczką;
        - **zespół Lennoxa-Gastauta i zespół Dravet.**

Zespół Lennoxa – Gastauta dodatkowo najczęściej dzieli się jeszcze na 2 podtypy, uwzględniające jego etiologię tj. podtyp wtórny lub objawowy, a także na podtyp idiopatyczny lub kryptogenny (Amrutkar 2018).

2.1.2 Etiologia i patogeneza

2.1.2.1 Zespół Lennoxa-Gastauta

Zespół Lennoxa-Gastauta jest encefalopatię padaczkową i/lub rozwojową o szerokim zakresie etiologii. Jest skutkiem zsynchronizowanej aktywności o wysokiej częstotliwości w rozmieszonych obustronnie sieciach mózgowych, która rozwija się w okresie podatności w dzieciństwie (Specchio 2022).

Uwzględniając etiologiczne podtypy zespołu Lennoxa-Gastauta, jak już wcześniej wspomniano, wyróżniamy podtyp wtórny lub objawowy oraz podtyp idiopatyczny lub kryptogenny (Amrutkar 2018).

Pierwszy z nich – podtyp wtórny lub objawowy - stanowi ok. 75% wszystkich przypadków LGS (Trevathan 1997, Amrutkar 2018). Jego przyczyna jest możliwa do określenia i zazwyczaj jest

związana z rozległymi uszkodzeniami mózgu - najczęstsze bezpośrednie przyczyny to m.in. stwardnienie guzowate, infekcje/stany zapalne mózgu i opon mózgowo-rdzeniowych, przebyte uszkodzenia płatów czołowych czy wady rozwojowe (Ohtahara, Amrutkar 2018). U tych dzieci choroba ma zwykle cięższy przebieg (Amrutkar 2018).

W podtypie idiopatycznym lub kryptogennym zespołu Lennoxa-Gastauta nie można zidentyfikować patologicznej przyczyny wystąpienia choroby, a sam jej przebieg charakteryzuje się zwykle późniejszym początkiem (Widdess-Walsh 2013, Armurtar 2018).

Czynniki genetyczne

Etiologia zespołu Lennoxa-Gastauta jest niejednorodna i obejmuje m.in. zawał prenatalny lub okołoporodowy, infekcje ośrodkowego układu nerwowego, zaburzenia metaboliczne, zmiany pourazowe i wady rozwojowe kory mózgowej. Coraz częściej jednak za jej przyczynę uznawane są mutacje genetyczne powstałe *de-novo*. Najczęściej występują one w obrębie następujących genów: *GABRB3* (15q12), *CHD2* (15q26.1) *DNM1* (9q34.11), *SCN1A* (2q24.3), *MAPK10* (4q21.3), *CUX2* (12q24.11- q24.12) *i CACNA1A* (19p13.13) (Orphanet).

Patogenne warianty w wielu genach są związane z etiologią występowania LGS i zazwyczaj obecne są u dziecka od początku. Szereg nieprawidłowości chromosomalnych i wariantów liczby kopii jest związany z LGS, stąd niezbędne jest badanie mikromacierzy. Można wykorzystać szereg podejść nowej generacji do sekwencjonowania, najlepiej z sekwencjonowaniem całego egzomu lub panelu genów padaczki, zwłaszcza w sytuacji, gdy nie wykryto etiologii po badaniu klinicznym i MRI. Co więcej, badania genetyczne należy rozważyć u pacjentów z zaburzeniami strukturalnymi mózgu wskazującymi na istnienie przyczyny o podłożu genetycznym (Specchio 2022).

W niektórych przypadkach LGS może wyewoluować z wczesnych encefalopatii padaczkowych, takich jak zespół Westa. Szacuje się, że u ok. 30% dzieci, u których rozwinął się zespół LG, zidentyfikowano w wywiadzie zespół Westa (Ohtahara, Amrutkar 2018, Specchio 2022).

W rzadkich przypadkach LGS może być wywołane także zaburzeniem neurometabolicznym. Należy rozważyć przeprowadzenie testów metabolicznych, jeżeli nie odnaleziono przyczyn w badaniach obrazowych i genetycznych (Specchio 2022).

2.1.2.2 Zespół Dravet

Zespół Dravet – to rzadka, genetycznie uwarunkowana postać padaczki, prowadząca do rozwoju encefalopatii padaczkowej i ujawniająca się w wieku niemowlęcym. Częstość występowania choroby szacuje się na 1 na 30 000 żywych urodzeń. 85% przypadków choroby jest spowodowana mutacją genu *SCN1A* na chromosomie 2, kodującego podjednostkę α1 bramkowanego napięciem kanału sodowego. Gen *SCN1A* koduje białko niezbędne do prawidłowego funkcjonowania komórek mózgowych. Większość mutacji powstaje *de novo*, jednak część przypadków może być wywołana mutacją dziedziczoną w sposób autosomalny dominujący. Rzadziej rozwój choroby jest związany z mutacjami genów *PCDH19*, *GABRG2*, *GABRA1*, *STXBP1*, *SCN1B* oraz *SCNA2* (Orphanet, Strugacz 2021).

Badania dotyczące genetyki molekularnej DS rozpoczęły się na dobre w momencie, w którym na podstawie badań przeprowadzonych w dużych australijskich rodzinach, które ujawniły dominująco odziedziczone mutacje w genie *SCN1A* wykazano, że wspomniane choroba pochodzi ze spektrum padaczek genetycznych z drgawkami gorączkowymi plus (ang.

generalized epilepsy with febrile seizures plus, GEFS+; Claes 2001, Gataullina 2017). Następnie potwierdzono, że mutacje *de novo* w genie *SCN1A* występują u ponad 75-80% pacjentów z DS. Do roku 2017 zidentyfikowano ponad 1 250 różnych mutacji w tym genie, z czego ok. 75% z nich to mutacje występujące na chromosomie pochodzenia ojcowskiego. Przedstawione argumenty wskazują więc na korelację fenotypowo-genotypową (Ceulemans 2004, Gataullina 2017). Około 52% mutacji *de novo* to mutacje nonsensowne, występujące u 94% pacjentów z typowym DS. Z kolei mutacje zmiany sensu w części formującej pory stanowią ok. 27% mutacji *de novo* (występują w 75% typowych przypadków DS; Gataullina 2017).

Dotychczas zidentyfikowano również inne mechanizmy odpowiadające za różnorodność fenotypową DS. W zespole Dravet zidentyfikowano m.in. obecność mutacji mozaikowych - chorzy u których występują te mutacje charakteryzują się „łagodniejszym" fenotypem w porównaniu do pełnych mutacji heterozygotycznych, ale mogą być związane z cięższym fenotypem epileptycznym u potomstwa. Szczególnie ciężkie przypadki DS (z małym ciałem modzelowatym, zanikiem móżdżku i opóźnioną mielinizacją), FS+ i FS+, po którym następowały częściowe napady raportowano u spokrewnionych rodzin z mutacjami zmiany sensu w genie *SCN1A*, dziedziczone jako cechy homozygotyczne. Polimorfizmy w obrębie genu *CACNA1A* są związane z kolei z wcześniejszym początkiem napadów, częstszym występowaniem przedłużających się napadów w ciągu pierwszego roku życia i częstszymi napadami nieświadomości. Mikrodelecje powstają zazwyczaj *de novo* na chromosomie pochodzenia ojcowskiego. Zgłaszano również powstające *de novo* translokacje zrównoważone. U 10% pacjentów z zespołem Dravet występują delecje, duplikacje lub amplifikacje identyfikowane w oparciu o zależną od ligacji multipleksowej amplifikację sond. Obecność delecji *SCN1A* połączonej z delecją genów *SCN2A* i *SCN3A* skutkuje cięższym fenotypem, a delecja *SCN1A* w połączeniu z delecją *SCN9A* związana jest zazwyczaj z łagodniejszym fenotypem choroby (Gataullina 2017).

W 10-20% przypadków genetyczna przyczyna zespołu Dravet pozostaje nieznana i prawdopodobne jest, że jest dodatkowo związana z mutacjami w innych genach, np. tych kodujących białka budujące podjednostki kanału sodowego lub ewentualnie jest związana z neurotransmisją GABA-ergiczną. U mniej niż 1% chorych na DS występują homozygotyczne mutacje w genie *SCN1B* i bardzo nieliczne w genach *GABRG2* lub *SCN2A*. Nie jest jednak jasne, czy u pacjentów z mutacjami w genach innych niż *SCN1A* rozwija się tylko zespół Dravet czy pełnoobjawowy fenotyp choroby Dravet, obejmującej objawy nie padaczkowe, szczególnie w obwodowym układzie nerwowym (Gataullina 2017).

2.1.3 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

2.1.3.1 Zespół Lennoxa-Gastauta

Zespół Lennoxa-Gastauta jest encefalopatię padaczkową i/lub rozwojową o szerokim zakresie etiologii, powstającą na skutek zsynchronizowanej aktywności o wysokiej częstotliwości w rozmieszonych obustronnie sieciach mózgowych, która rozwija się w okresie podatności w dzieciństwie. LGS charakteryzuje się obecnością - (Specchio 2022):

1) **wielu rodzajów lekoopornych napadów z pierwszym wystąpieniem poniżej 18 roku życia** (z obecnością przynajmniej jednego napadu tonicznego);

2) **zaburzeń poznawczych i często behawioralnych**, które mogą nie być obecne w czasie wystąpienia pierwszych napadów;
3) rozproszonych iglic z falami wolnymi i uogólnioną, wysoką aktywnością napadową w zapisie EEG (szczegółowo omówioną w rozdz. 2.1.4).

Obecność napadów tonicznych, polegających na utrzymującym się wzroście skurczu mięśni osiowych i kończyn trwającym od 3 s. do 2 min., najbardziej widoczne we śnie uznawane są za najczęstsze objawy LGS. Napady mogą być subtelne z powolnym przewracaniem lub odchylaniem gałek ocznych w górę, niekiedy z grymasem na twarzy lub ruchami zginaczy głowy i/lub tułowia lub bardziej wyraźne klinicznie: z obecnością krótkiego krzyku, bezdechu, odwodzeniem i unoszeniem kończyn z drżeniem oraz obustronnym zaciskaniem pięści. W przypadku wystąpienia u pacjenta w pozycji stojącej, napady mogą wytrącić go z równowagi, prowadząc do upadku, któremu często towarzyszy uraz. Napady toniczne mogą być zaostrzane działaniem leków wywołujących nadmierną senność, np. przewlekle stosowanych wysokich dawek benzodiazepiny (Specchio 2022).

Poza napadami tonicznymi zazwyczaj występuje jeszcze co najmniej jeden inny rodzaj napadów. Najczęściej są to (Specchio 2022):

1. Nietypowe napady nieświadomości: zazwyczaj występują często i obejmują okresy upośledzonej świadomości. Wiarygodne zidentyfikowanie tych napadów może stanowić wyzwanie ze względu na ich stopniowe występowanie i ustępowanie u pacjentów z obecnym upośledzeniem poznawczym.
2. Napady atoniczne: prowadzą do nagłej utraty napięcia osiowego z kiwaniem głową lub nagłym upadkiem powodującym często urazy. Napady te są częste, zwłaszcza u młodszych dzieci z LGS, zazwyczaj trwają krótko – od 1 do kilku sekund.
3. Napady miokloniczne: również trwają bardzo krótko (<100 ms) i mogą powodować upadki. W przypadku obecności napadów mioklonicznych-atonicznych należy poważnie rozważyć diagnozę EMAtS (padaczka z napadami miokloniczno-atonicznymi; ang. *epilepsy with myoclonic atonic seizures*).
4. Napady ogniskowe z upośledzeniem świadomości: mogą ograniczyć się do ogniska lub rozwinąć w obustronne napady toniczno-kloniczne.
5. Uogólnione napady toniczno-kloniczne.
6. Stan padaczkowy bez drgawek: około połowa do trzech czwartych pacjentów z LGS doświadcza jednego lub większej liczby epizodów stanu padaczkowego bez drgawek, które obejmują trwające atypowe napady nieświadomości ze zmienioną świadomością z nieregularnymi, uogólnionymi lub wieloogniskowymi komponentami mioklonicznymi i atonicznymi oraz rozproszonymi skupiskami krótkich napadów tonicznych.
7. Drgawki padaczkowe.

LGS zazwyczaj rozpoczyna się między 18 miesiącem a 8 rokiem życia, najczęściej w wieku 3-5 lat. Rzadko występuje po raz pierwszy w drugiej dekadzie życia i nieznacznie częściej dotyka chłopców. Często występują nieprawidłowości w badaniu neurologicznym (np. objawy piramidowe) związane z podstawową etiologią. U większości dzieci występuje upośledzenie rozwojowe poprzedzające napady w LGS, niemniej stagnacja i pogorszenie rozwoju mogą

wystąpić wraz z wystąpieniem częstych napadów. Rzadziej obserwowane jest normalne zachowanie i rozwój w momencie wystąpienia napadów (Specchio 2022).

U chorych z zespołem Lennoxa-Gastauta występuje wiele typów napadów, które zmieniają się w trakcie trwania choroby (Piña-Garza 2016). Napady padaczkowe prowadzące do upadku występują u ponad 50% pacjentów z LGS i obejmują napady uogólnione toniczno-kloniczne (GTC), wtórne GTC, toniczne, atoniczne, toniczno-atoniczne. **Napady GTC są wyniszczającą formą napadów drgawkowych, która występuje u 40-60% pacjentów z LGS**. U chorych z LGS występują także napady nieprowadzące do upadku, takie jak atypowe napady nieobecności i napady ogniskowe (Knupp 2022, Asadi-Pooya 2018, Asadi-Pooya 2012).

Prawie we wszystkich przypadkach LGS utrzymuje się do wieku dorosłego a napady pozostają lekooporne (Cross 2017, Resnick 2017). U dorosłych częste pozostają nietypowe napady nieświadomości i napady toniczne, podczas gdy napady atoniczne często ustępują. Częste napady często **poważnie ograniczają mobilność chorych** - od 5% do 25% chorych nie jest w stanie chodzić nawet przy pomocy (Cross 2017, Kim 2017, Asadi-Pooya 2018). Napadom padaczkowym prowadzącym do upadku towarzyszy **duże prawdopodobieństwo przypadkowych obrażeń, w tym wstrząsu mózgu, złamania szczęki, kończyny lub zęba** (Fitzgerald 2021, Mastrangelo 2017). Pacjenci często muszą korzystać ze sprzętu ochronnego (np. wózka inwalidzkiego, kasku, osłony twarzy), aby zminimalizować fizyczne skutki napadów (Cross 2017).

Z czasem następuje spowolnienie, zatrzymanie lub regresja rozwoju co prowadzi do ciężkiego upośledzenia intelektualnego u >90% pacjentów (Specchio 2022). **Niepełnosprawność intelektualna w przebiegu LGS pogłębia się z biegiem czasu.** W momencie początku występowania napadów poważną niepełnosprawność intelektualną obserwuje się u 20-60% chorych z LGS, natomiast po 5 latach od początku występowania napadów - u 75-95% chorych (Jahngir 2018, Mastrangelo 2017). Często występują zaburzenia mowy i komunikacji (Berg 2020). **Upośledzenie funkcji poznawczych nasila się w przypadku częstego nawrotu napadów padaczkowych** (Asadi-Pooya 2012).

Zaburzenia zachowania, takie jak **nadpobudliwość, agresja, zaburzenia ze spektrum autyzmu i zaburzenia snu są częste w dzieciństwie i dorosłości** (Specchio 2022). **Zaburzenia zachowania występują u około 50% chorych z LGS**, co utrudnia leczenie choroby (Piña-Garza 2016, Cross 2017, Resnick 2017, Jahngir 2018). Chorzy z LGS cierpią również na **zaburzenia/deprywację snu, nadpobudliwość i agresję** (Kerr 2011).

60,3% chorych z zespołem Lennoxa-Gastauta ma trudności z podstawowym funkcjonowaniem, w tym jedzeniem, kąpielą i mobilnością funkcjonalną (Kim 2015). **Pacjenci z LGS zazwyczaj wymagają całodobowej opieki.**

Od momentu rozpoznania większość chorych z LGS stosowała już szerokie spektrum leków przeciwpadaczkowych, która nie zapewniła odpowiedniej kontroli choroby z uwagi m.in. na możliwość wystąpienia zdarzeń niepożądanych, które mogą zaostrzyć objawy choroby (Asadi-Pooya 2018, Ostendorf 2017, Cross 2017). Stosowane leki przeciwpadaczkowe mogą z czasem utracić skuteczność u dużej części chorych (efekt „miesiąca miodowego"/zanik leczenia) (Loscher 2006). **Standardowe podejście lekarzy polega więc na dodaniu i/lub zmianie leczenia w celu uzyskania ogólnej skuteczności w ograniczaniu napadów padaczkowych** (Montouris 2020).

W wielu przypadkach chorzy z LGS byli już leczeni ok. 20 lekami przeciwpadaczkowymi, a większość z nich przyjmuje obecnie 3 leki przeciwpadaczkowe jednocześnie (Cross 2017). **Zrównoważenie kontroli napadów i efektów ubocznych przy stosowaniu politerapii stanowi duże wyzwanie terapeutyczne ze względu na możliwość pogorszenia napadów, problemów z zachowaniem i sedacji** (Ostendorf 2017).

Spośród zespołów padaczkowych wieku dziecięcego zespół Lennoxa-Gastauta należy do zespołów o najcięższym przebiegu. Napady padaczkowe o zróżnicowanej morfologii są lekooporne, a upośledzenie umysłowe, jak i zaburzenia zachowania, mają charakter postępujący (AOTMiT 2021). **Ze względu na lekooporność, rokowanie, zarówno co do ustąpienia napadów, jak i rozwoju dziecka, jest niepomyślne**. Śmiertelność w tym zespole waha się od 3 do 7%. **Większość pacjentów (90%) ma napady w ciągu całego życia, ponieważ leki nie kontrolują w pełni napadów, a kłopoty intelektualno-behawioralne wymagają stałej opieki nad chorym.** Współistniejące choroby neurologiczne, w tym przedłużające się napady padaczkowe i stan padaczkowy, są skorelowane ze śmiertelnością, a zwłaszcza nagłą nieoczekiwaną śmiercią w padaczce (SUDEP) (SRP 83/2023). Dominującym czynnikiem ryzyka SUDEP są przebyte napady GTC. SUDEP jest przyczyną zgonu aż u 5% pacjentów z LGS (Wicker 2021, Sveinsson 2020).

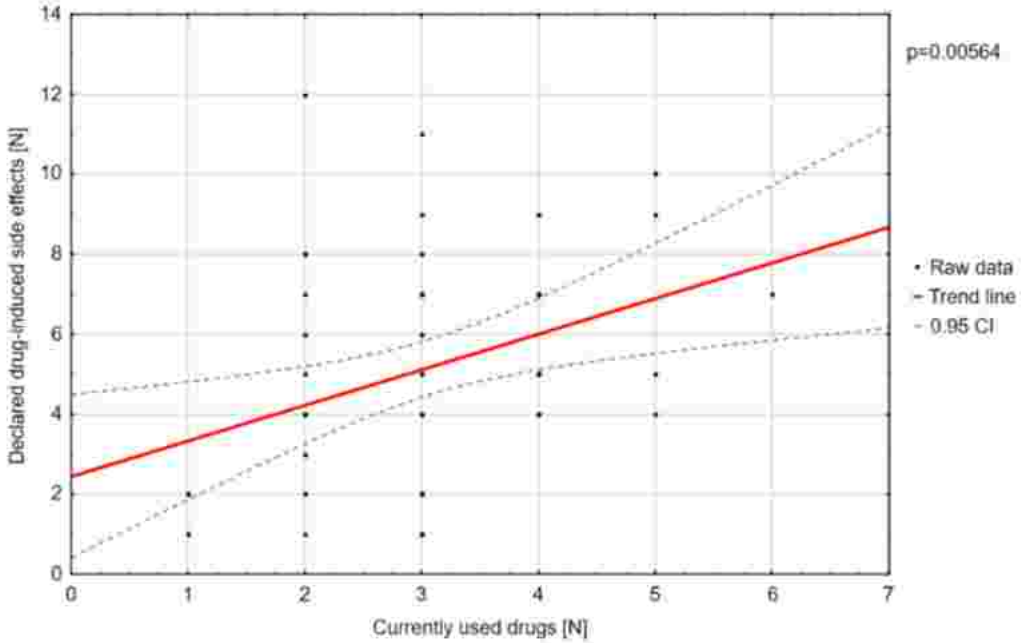
Analizując rokowania związane z podtypami LGS, podtyp idiopatyczny lub kryptogenny zespołu charakteryzuje się późniejszym wystąpieniem pierwszych objawów. Przez niektórych badaczy nazywany jest pierwotnym zespołem Lennoxa-Gastauta. Podtyp wtórny lub objawowy zespołu Lennoxa-Gastauta charakteryzuje się gorszym rokowaniem (Amruktar 2018).

2.1.3.2 Zespół Dravet

Zespół Dravet to **ciężka, oporna na leczenie choroba, który zaczyna się w okresie niemowlęcym i powoduje poważne trudności/niepełnosprawność neurorozwojową, motoryczną, poznawczą i behawioralną, utrzymujące się do wieku dorosłego** (Dravet 2011). Pierwsze objawy choroby pojawiają się w pierwszym roku życia, zwykle między 5. a 8. miesiącem życia u wcześniej zdrowego dziecka. Podstawowym objawem zespołu jest uwarunkowana genetycznie dysfunkcja mózgu - encefalopatia, której w przebiegu choroby, w pierwszym roku życia zaczyna towarzyszyć lekooporna padaczka. Pierwszy napad drgawkowy to zazwyczaj drgawki gorączkowe, które mogą być jedno- (hemikoloniczne) lub obustronne. W przebiegu zespołu Dravet występują typowo napady padaczkowe o charakterze klonicznym, często jednostronne, na zmianę po stronie lewej i prawej oraz napady uogólnione toniczno-kloniczne. Choroba charakteryzuje się także częstym występowaniem przedłużających się napadów drgawek gorączkowych, mogących przebiegać pod postacią stanu padaczkowego. Częstość występowania stanów padaczkowych u chorych jest największa w pierwszych latach życia. W obrazie klinicznym choroby mogą występować również inne typy napadów: drgawki o charakterze ogniskowym, atypowe napady nieświadomości, a także pojawiające się w nocy klastry napadów tonicznych lub toniczno-klonicznych u dzieci w wieku między 4 - 11 lat. Pojawieniu się mioklonii towarzyszy zahamowanie procesów związanych z rozwojem psychoruchowym, w sposób szczególny dotyczy to sfery mowy. **Opóźnienie rozwoju dziecka staje się często widoczne w drugim roku życia, następuje wtedy zahamowanie rozwoju funkcji poznawczych**. Na tym etapie chore dziecko prezentuje zaburzenia mowy, postępujące zaburzenia chodu pod postacią chodu kucznego oraz zaburzenia snu (Binkuńska 2018, Orphanet, EC 2021). W badaniu

przeprowadzonym w populacji chorych z DS. w Polsce, w ramach oceny psychologicznej oceniano ds. stopień niepełnosprawności pacjentów - **u 31% chorych stwierdzono umiarkowany stopień niepełnosprawności, u 11% ciężki, u 10% łagodny, a u 2% głęboką niepełnosprawność**. W badaniu Paprocka 2021 obrazowano ponadto korelację pomiędzy liczbą stosowanych leków a stopniem niepełnosprawności - patrz Ryc. 1 (Paprocka 2021).

Ryc. 1. Korelacja pomiędzy liczbą stosowanych leków a stopniem niepełnosprawności u chorych z DS. w Polsce (Paprocka 2021).



Biorąc pod uwagę dynamikę rozwoju dzieci, wskazuje się na kilka specyficznych okresów. Ważny jest więc opis przebiegu choroby z uwzględnieniem poszczególnych etapów rozwoju dziecka. Początkowy rozwój opisywany bywa jako pozostający w normie. W pierwszym roku życia zaczynają występować napady padaczkowe prezentujące różne formy - napady toniczno-kloniczne i miokloniczne (Binkuńska 2018, Pierzchała 2015). Incydentem, któremu mogą towarzyszyć pierwsze napady, może być gorączka. Około drugiego roku życia obserwuje się stopniową utratę nabytych umiejętności oraz pojawienie się opóźnienia rozwojowego w różnym stopniu. W okresie pomiędzy drugim a piątym rokiem życia pogłębiają się, stając się jednocześnie dostrzegalnymi, nieprawidłowości w rozwoju dziecka (Binkuńska 2018, Berlit 2006). Dojrzewanie poszczególnych sfer rozwojowych jest nieharmonijne, pozostaje ono również w powiązaniu z występującymi deficytami intelektualnymi, zwykle diagnozowanymi jako **niepełnosprawność intelektualna w stopniu umiarkowanym lub znacznym**. Dysharmonia rozwojowa obejmuje dojrzewanie emocjonalne, językowe, a także ruchowe. Stopniowo mogą wystąpić nieprawidłowości w zakresie poruszania się, a także ataksja i drżenia. W związku z obniżonym napięciem mięśniowym mogą pojawić się wady ortopedyczne, rotacja wewnętrzna kończyn dolnych oraz zaburzony chód. Odchylenia od normy rozwojowej mogą dotyczyć integracji sensorycznej. Dysharmonia rozwojowa obejmuje również nieprawidłowości sfery behawioralnej - w przypadku niektórych osób pojawiają się zachowania autystyczne. W przypadku zespołu Dravet **zaburzenia rozwoju mowy dotyczą zarówno procesów jej rozumienia, jak i nadawania**. Wśród pozostałych nieprawidłowości mogą wystąpić:

zaburzenia odżywiania i wzrostu, zaburzenia snu, nieprawidłowości w zakresie funkcjonowania autonomicznego układu nerwowego obejmujące regulację temperatury ciała oraz pocenie się. Jako zjawisko współtowarzyszące obserwuje się przewlekły charakter występujących infekcji. Nieprawidłowości czynnościowe związane z zespołem Dravet łączą się z występowaniem w tej grupie chorych **zagrożenia SUDEP** – nagłej niewyjaśnionej śmierci w padaczce. Wspomniana nagła śmierć w przebiegu padaczki, a także urazy doznane wskutek upadków stanowią czynniki odpowiedzialne za wysoką – **obejmującą około 20% chorych – śmiertelność zespołu** (Binkuńska 2018, Pierzchała 2015).

Wśród czynników, jakie mogą mieć znaczenie dla wystąpienia ataków padaczkowych, w tej grupie chorych, obok wspomnianej wcześniej gorączki (Służewski 2005, Binkuńska 2018) – ataki może indukować niewielka zmiana temperatury ciała lub otocznia, w tym ciepła kąpiel – zwraca się uwagę również na fotowrażliwość – dotyczy ona wrażliwości na pojawianie się w otoczeniu wzorów geometrycznych oraz migoczącego światła, a także aktywność fizyczną, infekcje, szczepionki (o istotnych czynników należy również pobudzenie emocjonalne (Pierzchała 2015, Binkuńska 2018). W zespole Dravet **stany padaczkowe określa się jako częste, a ich potencjalny czas trwania może przekraczać 30 min. Słaba reakcja na leki przeciwpadaczkowe powoduje, iż zaburzenie ma charakter tak zwany lekooporny.** Szczególna podatność chorych na występowanie w otoczeniu pewnego rodzaju czynników wymaga od otoczenia wzmożonej wrażliwości pielęgnacyjnej (Binkuńska 2018).

Pomimo występowania pewnych charakterystycznych dla zespołu Dravet zjawisk, należy jednak pamiętać, że sekwencje dotyczące wielu występujących nieprawidłowości uwarunkowane są indywidualne (Binkuńska 2018).

Wysoka częstotliwość napadów w zespole Dravet może wiązać się z częstszym występowaniem zaburzeń poznawczych i behawioralnych, większą liczbą przyjęć na oddział ratunkowy i wezwań pogotowia ratunkowego oraz niższą jakością życia chorych (Lagae 2018, Wolff 2006).

Zespół Dravet wiąże się z licznymi ograniczeniami psychicznymi dla chorego. Zidentyfikowano publikację, w której oceniano m.in. jakość życia chorych na zespół Dravet w Polsce. Wyniki tego badania wykazały, że **zespół Dravet przyczynia się do znaczącego obniżenia jakości życia chorych**, którzy często skarżą się m.in. na problemy z wykonywaniem codziennych czynności takich jak chociażby samodzielna kąpiel/prysznic, odczuwanie złości, problemy ze snem, trudności w komunikacji z rówieśnikami, niezdolność do wykonywania wraz z rówieśnikami aktywności charakterystycznych dla danej grupy wiekowej, brak koncentracji, zapominanie czy ograniczenia w sferze ruchowej.

Zespół Dravet stanowi także duże obciążenie dla opiekunów chorych. W badaniu Domaradzki 2023 opiekunowie chorych z zespołem Dravet podkreślali, że **opieka nad dzieckiem z DS wiąże się ze znacznym obciążeniem psychospołecznym i emocjonalnym, które dotyka całą rodzinę.** Chociaż większość opiekunów zgłaszała, że największym wyzwaniem w sprawowaniu opieki były problemy zdrowotne dziecka oraz zaburzenia zachowania i zaburzenia psychiczne, obciążał ich także brak wsparcia emocjonalnego. Ponieważ opiekunowie byli głęboko zaangażowani w sprawowanie opieki, doświadczali różnorodnych niepokojących emocji, w tym poczucia bezradności, niepokoju i strachu, oczekiwanego smutku, depresji i impulsywności. Wielu opiekunów zgłaszało również, że choroba ich dzieci zakłóciła ich relacje z małżonkami, rodziną i zdrowymi dziećmi. **Opiekunowie zgłaszając, że doświadczają przeciążenia rolami, zmęczenia fizycznego**

i wyczerpania psychicznego, podkreślali, w jakim stopniu opieka nad dziećmi z DS pogarsza jakość ich życia, życia społecznego i zawodowego oraz jest źródłem obciążeń finansowych. Większość opiekunów czuła się obciążona ograniczoną mobilnością swoich dzieci (57,3%), wahaniami nastroju (57,3%), brakiem dostępu do rehabilitacji i medycyny (56%) oraz wydatkami na opiekę zdrowotną (50,7%). Opiekunowie skarżyli się także na brak czasu dla siebie (76%) oraz ograniczenia w pracy wynikające z sprawowania opieki (72%). W rezultacie zgłaszali zmęczenie (84%), pogorszenie stanu zdrowia psychicznego (60%) i problemy w intymności ze współmałżonkiem/partnerem (53,4%) (Domaradzki 2023a, Domaradzki 2023b).

Zespół Dravet zazwyczaj wiąże się także z występowaniem zdarzeń niepożądanych, dodatkowo obciążających pacjentów. Poza obciążeniem w sferze psychicznej i fizycznej, zespół Dravet jest związany z **obciążeniami finansowymi – w tym przypadku zarówno dla chorego (i opiekunów), jak i dla budżetu NFZ.**

Zespół Dravet związany jest z **wysokim ryzykiem przedwczesnego zgonu z powodu SUDEP, śmiertelnego stanu padaczkowego i (prawdopodobnie) wypadków związanych z napadami padaczkowymi** (Dravet 2011, Skluzacek 2011, Shmuley 2016, Cooper 2016).

Wczesna diagnoza zespołu Dravet (najlepiej w ciągu pierwszych 2 lat życia), wspomagana badaniami genetycznymi i wczesnym odpowiednim leczeniem, może w dłuższej perspektywie prowadzić do poprawy kontroli napadów oraz poprawy funkcji poznawczych i behawioralnych (Wirrell 2017).

Rokowanie w zespole Dravet jest złe. Napady utrzymują się, występują także zmiany w badaniu neurologicznym (uogólniona niezgrabność, drżenie, niekiedy ataksja i objawy piramidowe) oraz ciężkie upośledzenie umysłowe w 50% przypadków. **Zespół Dravet ma przebieg progresywny, zarówno co do częstości napadów, jak i objawów neurologicznych, prowadząc do zgonu.** (SRP 83/2023).

Częstość napadów drgawkowych może ulegać zmniejszeniu wraz z wiekiem, jednak **często pozostają one oporne na stosowane leczenie. Powszechne wśród dorosłych chorych są umiarkowane lub ciężkie zaburzenia funkcji poznawczych oraz trudne do leczenia napady padaczkowe.** Wśród dzieci po początkowym upośledzeniu funkcji językowych i wzrokowych dochodzi do postępujących **zaburzeń funkcji poznawczych. Niepełnosprawność intelektualną stwierdza się u 86%, a zaburzenia ze spektrum autyzmu u 31% chorych. Skuteczne zapobieganie występowaniu stanów padaczkowych w dzieciństwie może poprawiać rokowanie odległe** (Orphanet).

Leczenie przeciwdrgawkowe zespołu Dravet jest mało skuteczne. Z uwagi na lekooporny charakter tej choroby, stosowana jest politerapia, a co za tym idzie im więcej leków przyjmuje chory tym generowane są większe koszty oraz jak dodatkowo wykazano, tym z większą liczbą zdarzeń niepożądanych chory musi się zmierzyć. Łagodzenie zdarzeń niepożądanych nierzadko wymaga zastosowania dodatkowych leków bądź zabiegów co w następstwie generuje kolejne obciążenia finansowe (Paprocka 2021). **Istnieje pilne zapotrzebowanie na skuteczniejsze i lepiej tolerowane opcje leczenia chorych z zespołem Dravet**, które szybko poprawią kontrolę napadów u większej liczby chorych, zmniejszą pogorszenie funkcji poznawczych i długoterminową niepełnosprawność oraz poprawią jakość życia pacjenta i opiekuna (Wallace 2016).

2.1.4 Rozpoznawanie

2.1.4.1 Zespół Lennoxa-Gastauta

Rozpoznanie zespołu Lennoxa-Gastauta **jest skomplikowane i niekiedy zajmuje kilka lat.** Jest to związane przede wszystkim z występowaniem wielu rodzajów napadów padaczkowych. Kompletny obraz cech klinicznych i widocznych w EEG jest często nieobecny we wczesnym etapie przebiegu i pojawia się po upływie czasu. Niektóre źródła donoszą, że u niektórych małych dzieci mogą występować napady typowe dla LGS, ale bez innych cech klinicznych charakterystycznych dla tego schorzenia. Chorobę tę diagnozuje się najczęściej do 10 roku życia (EF 2020, Specchio 2022).

Wielu klinicystów stosuje termin „LGS" do opisania dowolnej ciężkiej padaczki o wczesnym początku z lekoopornymi napadami prowadzącymi do upadków. Podejście to jest niewłaściwe, ponieważ uniemożliwia rozpoznanie specyficznych cech LGS i ich rozróżnienie od EMAtS, która często charakteryzuje się wyraźnie lepszymi efektami, oraz wielu innych padaczek rozpoczynających się w dzieciństwie. Kompletny obraz cech klinicznych i widocznych w EEG jest często nieobecny we wczesnym etapie przebiegu i pojawia się po upływie czasu. Małe dzieci z charakterystycznymi rodzajami napadów, ale bez obecności wszystkich cech wymagają dokładnej obserwacji pod kątem rozwinięcia w LGS. W szczególności, kilka rodzajów ciężkich niemowlęcych zespołów padaczkowych, ds. zgięciowe napady padaczkowe, wczesnodziecięca encefalopatia padaczkowa i padaczka z migrującymi napadami ogniskowymi u niemowląt, często rozwijają się w LGS. Powtarzanie oceny spełniania kryteriów LGS może wspomóc dostępność leków przeciwnapadowych zatwierdzonych do stosowania w LGS (Specchio 2022).

W Tab. 2 przedstawiono niezbędne kryteria, sygnały ostrzegawcze i kryteria wykluczające diagnozę zespołu Lennoxa-Gastauta zgodnie z aktualną definicją ILAE.

Tab. 2. Charakterystyka zespołu Lennoxa-Gastauta (Specchio 2022).

	Kryteria niezbędne	Sygnały ostrzegawcze	Kryteria wykluczające
Napady	Napady toniczne Poza napadami tonicznymi wymagana jest obecność przynajmniej 1 dodatkowego rodzaju napadów spośród wymienionych: • nietypowa utrata świadomości • atoniczne • mioklonicznе • napad ogniskowy z zaburzeniami przytomności • uogólnione toniczno-kloniczne • stan padaczkowy bez drgawek • spazmy padaczkowe		
EEG	Uogólnione zespoły iglicy z falą wolną <2,5 Hz (lub we wcześniejszym zapisie EEG) Uogólniona napadowa szybka aktywność podczas snu (lub we wcześniejszym zapisie EEG)	Reakcja fotonapadowa przy niskich częstotliwościach (do rozważenia choroba CLN2)	Utrzymujące się ogniskowe nieprawidłowości bez uogólnionego wzorca,

			dotyczącego zapisu iglica-fala
Wiek w momencie wystąpienia	<18 lat	>8 lat	
Długo-terminowe efekty zdrowotne	Padaczka lekooporna Łagodna do głębokiej niepełnosprawność intelektualna		
Badanie MRI nie jest wymagane do postawienia diagnozy, ale zazwyczaj jest przeprowadzane w celu zbadania etiologii. EEG w trakcie napadu nie jest wymagane do postawienia diagnozy, niemniej należy je rozważyć w przypadku dziecka, u którego występują sygnały ostrzegawcze lub o cechach klinicznych mogących wskazywać na padaczkę z napadami mioklonicznymi-atonicznymi. Zespoły rozwijające się: u około 50% dzieci z ciężką DEE, ds. IESS lub wczesną dziecięcą DEE; rozwija się z czasem w zespół Lennoxa-Gastauta.			
Zespół bez potwierdzenia laboratoryjnego: w regionach dysponujących ograniczonymi zasobami, do postawienia diagnozy wymagane jest przynajmniej EEG wykazujące charakterystyczny uogólniony zapis iglica-fala wolna w stanie czuwania.			

Sygnały ostrzegawcze są nieobecne w większości przypadków, jednak czasami są obserwowane. Ich obecności powinna towarzyszyć ostrożna diagnoza zespołu oraz rozważenie innych zaburzeń.

CLN2 - ceroidolipofuscynoza typu 2 (ang. *ceroid lipofuscinosis type 2*), IESS - napady zgięciowe (ang. *infantile epileptic spasms syndrome*), DEE - rozwojowa i/lub padaczkowa encefalopatia (ang. *developmental and epileptic encephalopathy*); EEG - elektroencefalogram, MRI - obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego.

Obecność napadów tonicznych, polegających na utrzymującym się wzroście skurczu mięśni osiowych i kończyn trwającym od 3 s. do 2 min. Jest wymagana do diagnozy i najbardziej widoczna we śnie. Napady mogą być subtelne z powolnym przewracaniem lub odchylaniem gałek ocznych w górę, niekiedy z grymasem na twarzy lub ruchami zginaczy głowy i/lub tułowia lub bardziej wyraźne klinicznie: z obecnością krótkiego krzyku, bezdechu, odwiedzenia i uniesienia kończyn z drżeniem oraz obustronnym zaciskaniem pięści. W przypadku wystąpienia u pacjenta w pozycji stojącej, napady mogą wytrącić go z równowagi, prowadząc do upadku, któremu często towarzyszy uraz. Napady toniczne mogą być zaostrzane działaniem leków wywołujących nadmierną senność, ds. przewlekle stosowanych wysokich dawek benzodiazepiny (Specchio 2022).

Do diagnozy LGS, poza napadami tonicznymi, wymagane jest występowanie drugiego rodzaju napadów spośród następujących (Specchio 2022):

1. Nietypowe napady nieświadomości: zazwyczaj występują często i obejmują okresy upośledzonej świadomości. Wiarygodne zidentyfikowanie tych napadów może stanowić wyzwanie ze względu na ich stopniowe występowanie i ustępowanie u pacjentów z obecnym upośledzeniem poznawczym.
2. Napady atoniczne: prowadzą do nagłej utraty napięcia osiowego z kiwaniem głową lub nagłym upadkiem powodującym często urazy. Napady te są częste, zwłaszcza u młodszych dzieci z LGS, zazwyczaj trwają krótko - od 1 do kilku sekund.
3. Napady miokloniczne: również trwają bardzo krótko (<100 ms) i mogą powodować upadki. W przypadku obecności napadów mioklonicznych-atonicznych należy poważnie rozważyć diagnozę EMAtS.

4. Napady ogniskowe z upośledzeniem świadomości: mogą ograniczyć się do ogniska lub rozwinąć w obustronne napady toniczno-kloniczne.
5. Uogólnione napady toniczno-kloniczne.
6. Stan padaczkowy bez drgawek: około połowa do trzech czwartych pacjentów z LGS doświadcza jednego lub większej liczby epizodów stanu padaczkowego bez drgawek, które obejmują trwające atypowe napady nieświadomości ze zmienioną świadomością z nieregularnymi, uogólnionymi lub wieloogniskowymi komponentami mioklonicznymi i atonicznymi oraz rozproszonymi skupiskami krótkich napadów tonicznych.
7. Drgawki padaczkowe.

Elektroencefalogram

Podstawowa aktywność jest atypowa, z obserwowanym spowolnieniem w zakresie fal theta-delta, co może być bardziej wyraźne w ogniskach, w zależności od etiologii. W przypadku obustronnej obecności wyraźnych rytmów theta w części ciemieniowej należy rozważyć EMAtS. Do diagnozy LGS wymagane są dwa międzynapadowe wzorce (Specchio 2022):

Uogólniony wzorzec iglica-fala wolna (ang. *slow spike-and-wave*): międzynapadowy schemat iglica-fala wolna charakteryzuje się obecnością iglic (<70 ms) lub ostrych fal (70-200 ms), po których następują ujemne fale wolne o wysokim napięciu (350-400 ms), obustronnie synchroniczne, często z przewagą w części przedniej, o częstotliwości ≤2,5 Hz. Na Ryc. 2 A przedstawiono zapis EEG, w którym zauważalne są uogólnione nieprawidłowości iglica-fala wolna (pomiędzy 2-2,5 Hz), trwające 8 s, niezwiązane z żadnymi objawami klinicznymi. W LGS występują liczne zespoły iglica-fala wolna, co może być związane z atypowymi napadami nieświadomości, które często nasilają się i zanikają bez klinicznej korelacji w stanie czuwania oraz szczególnie, we śnie. Atypowe napady nieświadomości są związane z zespołami (<3 Hz) iglic-fal wolnych, niemniej rozróżnienie między wzorcami iglica-fala wolna podczas napadu i między napadami może stanowić wyzwanie. Uogólniony wzorzec iglica-fala wolna (≤2,5 Hz) występuje częściej u małych dzieci, podczas gdy w wieku młodzieńczym i w dorosłości widoczny jest spadek występowania tego wzorca. Po ukończeniu 16 roku życia większość pacjentów nie wykazuje typowego wzorca iglica-fala wolna (Specchio 2022).

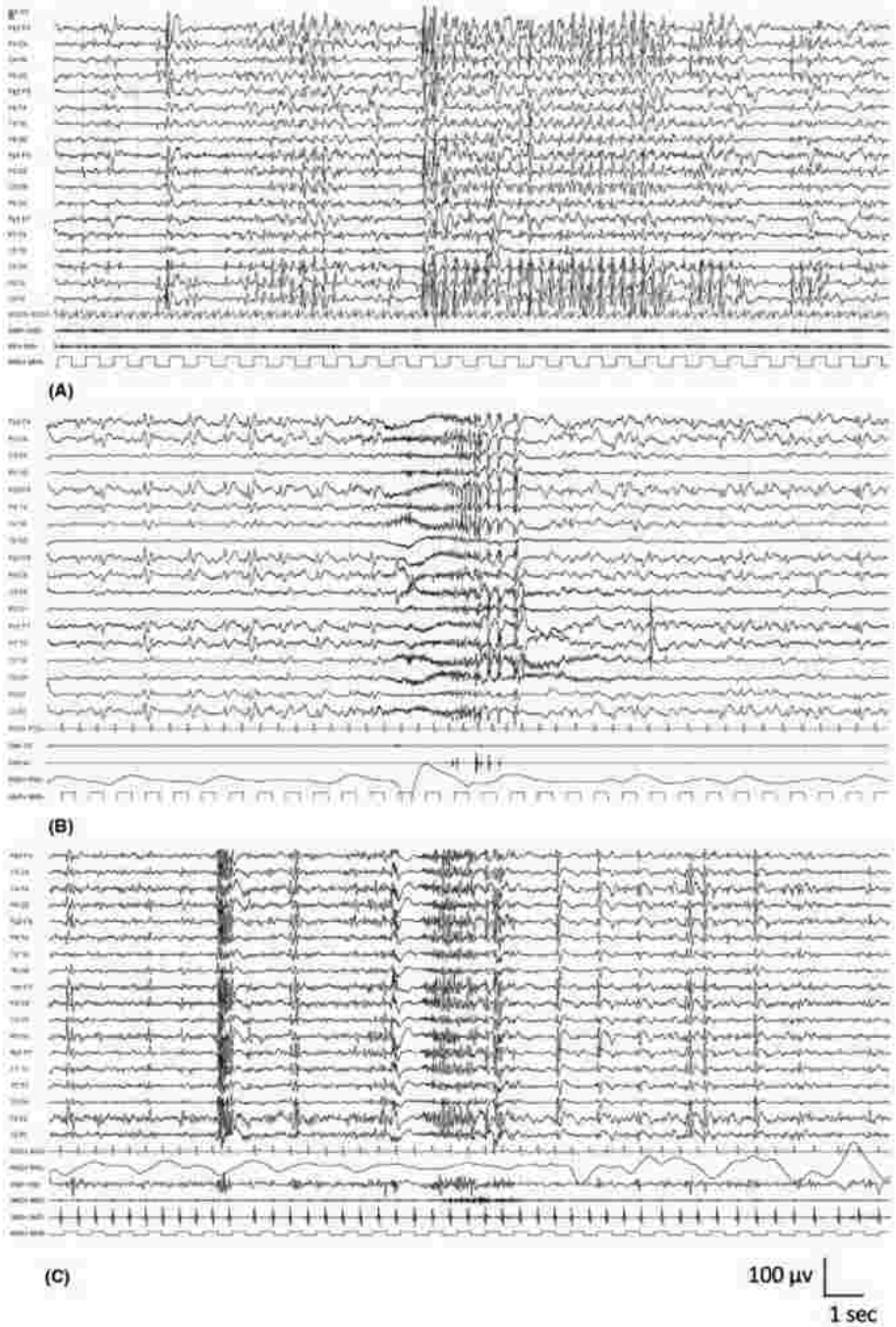
Uogólniona napadowa czynność szybka: wzorzec składa się z serii rozproszonej lub obustronnej czynności szybkiej (10 Hz lub więcej) obserwowanej często we śnie. Są one zazwyczaj krótkie i trwają kilka sekund lub mniej Ryc. 2 B przedstawiono zapis EEG uogólnionej napadowej 10 HZ szybkiej aktywności - zaobserwowane wyładowanie jest widoczne podczas snu i nie wiąże się z żadnymi objawami klinicznymi (Specchio 2022).

Widoczne może być również ognisko lub wiele ognisk ze wzorcem iglica-fala wolna. Nieprawidłowości nie są zazwyczaj uaktywniane przez fotostymulację (Specchio 2022).

Napady toniczne, które są często subtelne i mogą pozostać niezauważone przez członków rodziny, są zazwyczaj wykrywane podczas EEG we śnie. Zapis EEG napadów tonicznych obejmuje serię obustronnej czynności o szybkiej częstotliwości 10 Hz lub wyższej z początkowym zmniejszeniem rozproszenia, po którym następuje stopniowy wzrost amplitudy. Na Ryc. 2 C zaprezentowano napadowy zapis EEG ukazujący uogólnioną odpowiedź elektrodekrementalną trwającą 4 s, powiązaną z obustronnym skurczem tonicznym kończyn górnych oraz zgodną z uogólnionym napadem tonicznym. Zapisy podczas

napadów tonicznych wykazują krótki bezdech przy skurczu mięśni osiowych w badaniu elektromiograficznym. Ze względu na te cechy charakterystyczne korzystne do odróżnienia LGS od innych zespołów padaczkowych może być wykorzystanie zapisu aktywności we śnie (Specchio 2022).

Ryc. 2. Międzynapadowe i napadowe poligraficzne zapisy EEG, obserwowane w przebiegu LGS: A) widoczne uogólnione nieprawidłowości iglica-fala wolna (pomiędzy 2-2,5 Hz); B) uogólniona napadowa 10 Hz szybka aktywność; C) napadowe EEG (Specchio 2022).



Obrazowanie

Ponieważ najczęstszą etiologię stanowią zmiany strukturalne, rekomendowane jest przeprowadzenie MRI w momencie wystąpienia napadów, ze względu na jego potencjalny wpływ na wybór leczenia. Można zidentyfikować różne etiologie strukturalne, łącznie

z ogniskowymi lub rozproszonymi korowymi wadami rozwojowymi, zespołem stwardnienia guzowatego, guzami, nabytymi uszkodzenia mózgu, takimi jak encefalopatia niedotlenieniowo-niedokrwienna. Ponowne badanie starszych pacjentów z LGS może doprowadzić do identyfikacji etiologii strukturalnych niezidentyfikowanych podczas wcześniejszych badań obrazowych, jak i otrzymania normalnego wyniku MRI (Specchio 2022).

Diagnoza różnicowa

Inne rodzaje padaczek, o charakterystyce klinicznej bliskiej LGS (Specchio 2022):

- Zespół dziecięcych napadów padaczkowych (ang. *Infantile Epileptic Spasms syndrome*) może rozwinąć się w LGS. Rozróżnienie tych zespołów w czasie, w sytuacji kiedy ewoluują do LGS może stanowić wyzwanie. W odróżnieniu od napadów (spazmów) napady toniczne trwają zazwyczaj dłużej niż 3 sekundy i nie występują w skupiskach po przebudzeniu.
- EMAtS różni się od LGS normalnym rozwojem przed wystąpieniem napadów w wielu przypadkach napadami mioklonicznо-atonicznymi oraz szybszym uogólnionym wzorcem iglicy i fali o typowej częstotliwości >3 Hz.
- Zespół Dravet różni się od LGS obecnością wydłużonych napadów hemiklonicznych, wywoływanych napadami w pierwszym roku życia; napady toniczne, jeżeli są obecne, występują później.
- Inna rozwojowa i/lub padaczkowa encefalopatia (ang. *developmental and/or epileptic encephalopathy*; DEE) o wczesnym początku z wieloma rodzajami napadów.
- DEE-SWAS (ang. *developmental epileptic encephalopathy with spike-and-wave activation in sleep*) lub EE-SWAS (ang. *epileptic encephalopathy with spike-and-wave activation in sleep*) wiąże się z regresją i wyraźną aktywacją padaczkopodobnych nieprawidłowości we śnie z niemal ciągłymi rozproszonymi zespołami iglica-fala.
- Zespół Ringa jest związany z padaczką oporną na leczenie, niepełnosprawnością intelektualną i zaburzeniami zachowania; napady toniczne zazwyczaj pojawiają się we śnie, podczas gdy pacjenci w stanie czuwania często doświadczają stanów padaczkowych bez drgawek.
- Padaczka czołowa może się objawiać obustronnymi napadami tonicznymi, często o cechach asymetrycznych. Nie są obserwowane zapisy iglica-fala wolna i uogólniona napadowa czynność szybka.
- Rzadkie zaburzenia metaboliczne mogą prowadzić do fenotypu LGS. Choroba CLN2 rozpoczyna się typowo u dzieci rozwijających się normalnie lub z izolowanym opóźnieniem rozwoju mowy. Po wystąpieniu napadów następuje postępujący spadek funkcji ruchowych i poznawczych oraz ataksja. W EEG charakterystyczny jest zapis dla odpowiedzi napadowej 1-3 Hz.

2.1.4.2 Zespół Dravet

Zespół Dravet jest **trudny do rozpoznania**. Po pierwsze z uwagi na to, że objawy nie uwidaczniają się od razu. Po drugie dlatego, że wyniki badań EEG do 2. roku życia wychodzić mogą w zupełności prawidłowe. Po trzecie nie ma charakterystycznego dla zespołu Dravet wzorca wyników EEG. Zapisy encefalografu mogą być zarówno uogólnione, jak

i zlokalizowane. Bardzo pomocne w postawieniu diagnozy okazują się badania genetyczne (WELBI 2021).

Nawracające ogniskowe napady kloniczne (napady hemikloniczne obejmujące jedną stronę ciała) lub uogólnione napady kloniczne (występujące na początku), które zazwyczaj są długotrwałe i często wyzwalane gorączką, podwyższoną temperaturą otoczenia lub pod wpływem szczepienia się niezbędne do postawienia diagnozy (Zuberi 2022, Dravet 2000, Brunklaus 2012). Przedłużający się, ogniskowy napad kloniczny (hemikloniczny) z gorączką (w szczególności stanem podgorączkowym) przed ukończeniem 12. Miesiąca życia przy jednoczesnym braku infekcji lub strukturalnego uszkodzenia mózgu u wcześniej zdrowego dziecka przemawia za diagnozą DS. W okresie pomiędzy 1,5-5 r. ż. Mogą występować dodatkowe rodzaje napadów drgawkowych (nie zawsze są obecne; Zuberi 2022, Dravet 2019, Brunklaus 2012):

- drgawki miokloniczne;
- ogniskowe napady z upośledzeniem świadomości;
- ogniskowe do obustronnych napady toniczno-kloniczne;
- nietypowe napady nieświadomości;
- napady atoniczne;
- 35ie padaczkow stan padaczkowy;
- napady toniczne i toniczno-kloniczne występujące głównie w klastrach i we śnie.

We wspomnianym wieku, napady drgawkowe mogą być dodatkowo wyzwalane przez aktywność fizyczną, zmianę temperatury otoczenia, wzorce wzrokowe (rzadko), stymulację fotyczną (15% pacjentów) i podekscytowanie (Zuberi 2022, Wirrell 2017, Dravet 2019, Ragona 2010). Napady toniczne i toniczno-kloniczne występujące głównie w klastrach i we śnie mogą pojawić się w późniejszym okresie - w wieku około 4-5 lat i stają się bardziej zauważalne w wieku dorosłym (Zuberi 2022, Genton 2011, Losito 2017, Nabbout 2008). Napady padaczkowe są kryterium wykluczającym. Drgawki nasilają się wraz ze stosowaniem blokerów kanału sodowego (może to być wskazówką dla odpowiedniej diagnozy) tj. karbamazepina, lamotrygina, okskarbazepina i fenytoina (Zuberi 2022, Yuskaitis 2018).

W Tab. 3 przedstawiono niezbędne kryteria, sygnały ostrzegawcze i kryteria wykluczające diagnozę zespołu Lennoxa-Gastauta zgodnie z aktualną definicją ILAE.

Tab. 3. Kryteria diagnostyczne zespołu Dravet (Zuberi 2022).

	Kryteria niezbędne	Sygnały ostrzegawcze	Kryteria wykluczające
Napady	Nawracające, ogniskowe, kloniczne (hemikloniczne) drgawki gorączkowe i bezgorączkowe (które często zmieniają strony - od napadu do napadu) Ogniskowe do obustronnych, toniczno-kloniczne i/lub	Brak przedłużających się napadów (>10 minut) w wywiadzie Brak wrażliwości na gorączkę jako wyzwalacz napadu	Drgawki epileptyczne Wczesnodziecięcy *SCN1A* DEE

	Kryteria niezbędne	Sygnały ostrzegawcze	Kryteria wykluczające
	uogólnione napady kloniczne		
EEG		Normalne tło EEG bez wyładowań międzynapadowych po ukończeniu 2 roku życia	
Wiek w momencie wystąpienia	1-20 miesięcy	1-2 miesiące lub 15-20 miesięcy	
Początek rozwoju		Opóźnienie w rozwoju na początku napadów	
Ocena neurologiczna		Ogniskowe objawy neurologiczne (poza niedowładem Todda)	
Obrazowanie			MRI obrazujące przyczynę zmiany ogniskowej
Inne badania tj. genetyczne ds.		Brak patogennego *SCN1A* lub inne wariant przyczynowy	
Przebieg choroby	Padaczka lekooporna Upośledzenie intelektualne	Dobra skuteczność przy profilaktyce z zastosowaniem cząsteczek oddziałujących na kanały sodowe - karbamazepina, okskarbazepina i fenytoina	
MRI nie jest wymagane do postawienia diagnozy, ale jest wysoce zalecane w celu wykluczenia innych przyczyn. Do postawienia diagnozy nie jest wymagane także uwidocznienie zmian napadowych w EEG.			
Możliwy rozwój zespołu: u dziecka w wieku <12 miesięcy z przedłużającym się napadem hemiklonicznym lub obustronnym napadem toniczno-klonicznym z gorączką, u którego nie zidentyfikowano innej przyczyny napadu, należy rozważyć możliwość występowania zespołu Dravet. W przypadku dalszego występowania napadów drgawkowych (przedłużających się lub hemiklonicznych oraz z częstymi gorączkami), co raz bardziej prawdopodobna jest definitywna diagnoza zespołu Dravet. Zidentyfikowanie patogennego wariantu *SCN1A* również przemawia za diagnozą zespołu Dravet.			
Zespół bez potwierdzenia laboratoryjnego: w regionach o ograniczonych zasobach, zespół Dravet można zdiagnozować u dzieci, które spełniają wszystkie inne obowiązkowe kliniczne kryteria wykluczające bez EEG, MRI i testów genetycznych.			

EEG

W zapisie EEG u chorych z zespołem Dravet przed ukończeniem 2. roku życia, tło może być normalne lub wolne. Zwolnienia jest typowe po ukończeniu 2. roku życia (Zuberi 2022, Brunklaus 2012, Ragona 2010, Specchio 2012). Wyładowania międzynapadowe często mają charakter ogniskowy, wieloogniskowy i uogólniony oraz pojawiają się po 2. Roku życia. U pacjentów, u których napady drgawkowe występują w klastrach w nocy, często obserwowane są międzynapadowe wyładowania czołowe. Reakcja fotonapadowa występuje u 15% pacjentów – częstość jej występowania jest większa u młodszych dzieci. Zapisy EEG są ponadto zależne od rodzaju napadu (Zuberi 2022, Nabbout 2008, Specchio 2012).

Neuroobrazowanie

Wynik badania MRI jest poprawny na początku napadów. W miarę upływu czasu może rozwijać się łagodny zanik mózgu i móżdżku. Mniejszość pacjentów cierpi na stwardnienie hipokampa, jednak leczenie operacyjne nie jest wskazane (Zuberi 2022, Guerrini 2011, Gaily 2012).

Badania genetyczne

Badania genetyczne są rekomendowane u chorych w każdym wieku w tym ds. u dorosłych, u których podejrzewa się rozpoznania DS., ale istnieje utrudniony dostęp do szczegółowej dokumentacji medycznej z wieku niemowlęcego. Zidentyfikowanie patogennego wariantu *SCN1A* wskazuje na występowanie DS. w ponad 80-85% przypadków. Większość mutacji powstała *de novo*, jednak u ok. 10% chorych zaobserwowano, że jeden z rodziców jest mozaiką dla wariantu (Zuberi 2022, Cetica 2017, Myers 2018). DS. może występować w rodzinach, w których u co najmniej jednego z jej członków zidentyfikowano GEFS+. Patogenne warianty *SCN1A* można znaleźć ponadto w innych zespołach padaczkowych tj. właśnie GEFS+ i wczesnodziecięca encefalopatia *SCN1A* z głębokim upośledzeniem. Postawienie diagnozy DS. wymaga więc obecności typowych cech klinicznych, charakterystycznych dla tej choroby i nie może być postawione wyłącznie na podstawie identyfikacji wariantu genetycznego - podobnie jak brak identyfikacji adekwatnego dla DS. wariantu genetycznego nie powinien wykluczać klinicznego rozpoznania tego zespołu (Zuberi 2022, Scheffer 2019).

Zidentyfikowano również inne geny, których mutacje były związane z DS. (rzadkie przypadki) tj. dominujące patogenne warianty genów *GABRG2*, *GABRA1*, *STXBP1* oraz recesywne warianty genu *SCN1B* (Zuberi 2022, Steel 2017). U 30-50% chorych z zespołem Dravet w 30-50% przypadków obserwuje się występowanie drgawek gorączkowych lub innych padaczek w rodzinie (Zuberi 2022).

Diagnostyka różnicowa

Stany padaczkowe:

1. **drgawki gorączkowe plus** (podtyp drgawek gorączkowych z napadami utrzymującymi się jeszcze powyżej 6. Roku życia, dodatkowo mogą współistnieć napady drgawkowe nieprowokowane gorączką, ang. *febrile sizure plus*, FS+): pomimo iż w przebiegu FS+, podobnie jak w DS., mogą występować drgawki gorączkowe we wczesnym okresie życia, obecność nawracających, przedłużających się klonicznych (hemiklonicznych) napadów ogniskowych u niemowląt może sugerować DS. (Szczepanik 2009, Scheffer 1997, Zuberi 2022);
2. **zespół Lennoxa-Gastauta** (ang. *Lennox-Gastaut Syndrome*, LGS) można łatwo odróżnić od zespołu Dravet - w LGS napady toniczne są zauważalne dosyć wcześnie, a przedłużające się ogniskowe napady kloniczne (hemikloniczne) nie występują. Ponadto w zapisie EEG w LGS zauważalne są: wolne tło z obecną wydatną, dominującą z przodu powolną falą kolczastą (<2,5 HZ) oraz napadowa szybka aktywność podczas snu (Zuberi 2022);
3. **padaczka z napadami miokloniczno-atonicznymi**: wspomniane schorzenie rozpoczyna się później niż DS. Pomimo iż w niektórych przypadkach w wywiadzie występują drgawki gorączkowe, to przedłużające się kloniczne (hemikloniczne) napady ogniskowe nie występują. Typowe są z kolei napady miokloniczno-atoniczne.

U dzieci może rozwinąć się miokloniczny 38ie padaczkow stan padaczkowy - mimo wszystko nawracający stan padaczkowy jest również rzadki (Zuberi 2022);

4. **padaczka klastrowa związana z mutacją protokadheryny 19** (ang. *protocadherin 19*, PCDH-19): w przebiegu wspomnianej padaczki, napady występują w klastrach - w przeciwieństwie do przedłużonych ogniskowych napadów klonicznych (hemiklonicznych). Podobnie jak w DS. drgawki występują jednak głównie w okresie niemowlęcym i są wyzwalane przez gorączkę. Padaczka związana z PCDH-19 występuje głównie u kobiet - jest to choroba sprzężona z chromosomem X (Zuberi 2022);
5. **encefalopatie rozwojowe i padaczkowe**: są związane z mutacją w genie *SCN1A* (ang. *SCN1A-related developmental and epileptic encephalopathies*, *SCN1A*-DEE): w odróżnieniu od DS. charakteryzują się bardzo wczesnym początkiem (<3 miesięcy), poprzedzającym go opóźnieniem rozwojowym i wyraźnymi zaburzeniami ruchowymi. W niektórych przypadkach encefalopatii rozwojowych i padaczkowych o początku we wczesnym okresie niemowlęcym oraz związanych z mutacjami w genie *SCN1A* (ang. *SCN1A phenotype of early infantile developmental and epileptic encephalopathy*, *SCN1A*-EIDEE) tj. Thr226Met występuje połączenie wariantów wzmagających funkcje, a zatem są one wrażliwe na środku blokujące kanały sodowe (Zuberi 2022, Berecki 2019);
6. **padaczka ogniskowa ze zmianami strukturalnymi**: może rozpoczynać się od występowania przedłużających się ogniskowych napadów drgawkowych wyzwalanych gorączką, jednakże w przeciwieństwie do DS. nawracające napady dotyczą tej samej strony ciała lub tej samej kończyny (w DS. ogniskowe napady kloniczne (hemikloniczne) często dotyczą różnych stron ciała). Napady miokloniczne i nieobecność atypowych napadów drgawkowych jest rzadka. W obrazie MRI często zauważane jest uszkodzenie przyczynowe (Zuberi 2022);
7. choroby mitochondrialne: u dzieci z chorobami mitochondrialnymi może występować wiele rodzajów napadów drgawkowych na wczesnym etapie życia. Zazwyczaj współistnieją jednak także inne objawy choroby mitochondrialnej tj. dysfunkcja innych narządów, podwyższony poziom mleczanu i charakterystyczne nieprawidłowości w obrazie MRI (Zuberi 2022).

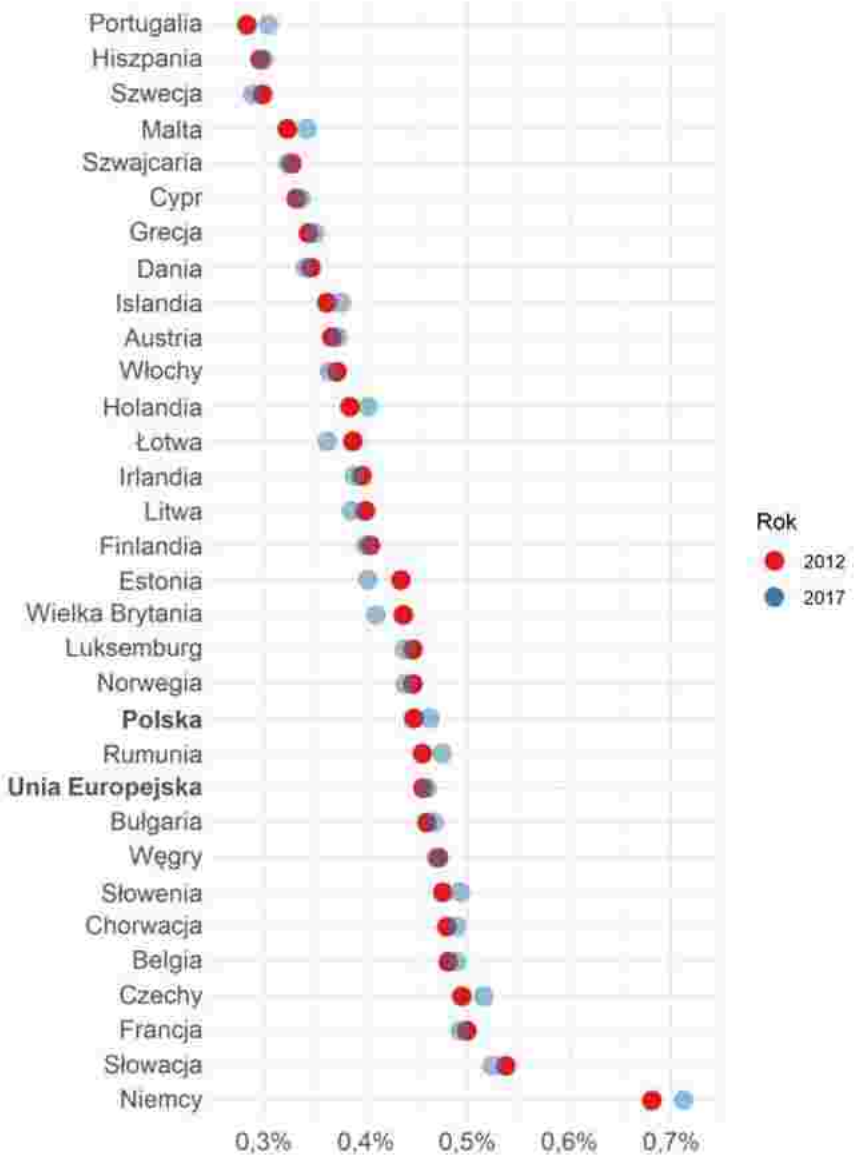
Stany 38ie padaczkowe:

1. Infekcje wewnątrzczaszkowe tj. zapalenie opon mózgowych, zapalenie mózgu należy wykluczyć w przypadku występowania przedłużającego się napadu drgawek gorączkowych (Zuberi 2022).

2.1.5 Epidemiologia

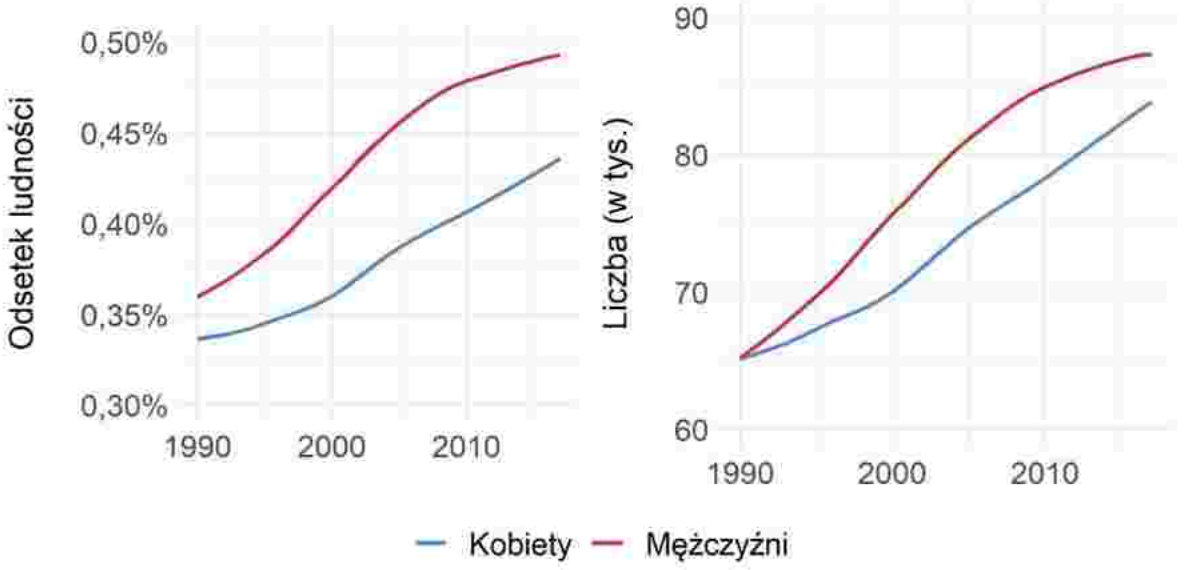
Padaczka jest jednym z najczęściej występujących schorzeń neurologicznych. Na świecie choruje na nią około 50 mln osób (WHO 2023). Współczynnik chorobowości wynosi 7,60 na tys. ludności, a roczna zapadalność wynosi 67,77 na 100 tys. ludności (Fiest 2017, NFZ 2020). Na Ryc. 3 porównano odsetki chorych 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. 3. 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. 4). Szacuje się, że ok. 20-30% z tego to osoby chore na padaczkę lekooporną (NFZ 2020).

Ryc. 4. 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)



2.1.5.1 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).

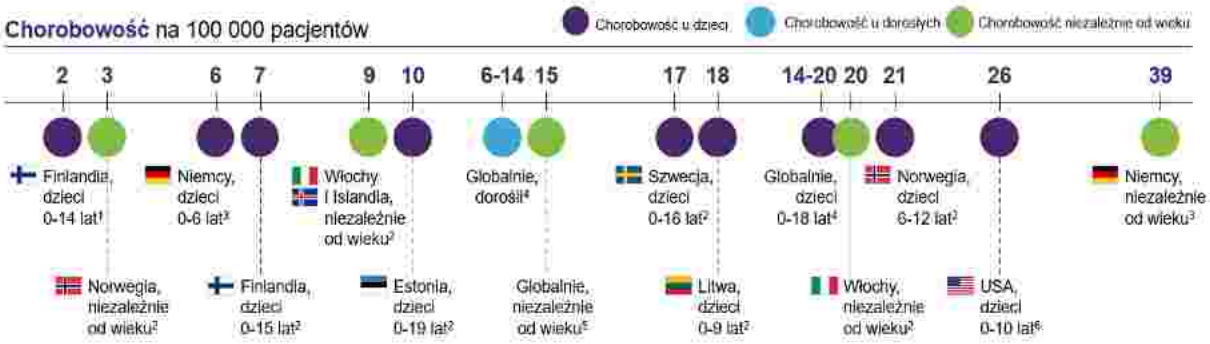
LGS zaczyna objawiać się najczęściej w wieku 2-5 lat. Większość dzieci zostaje zdiagnozowana przed 6. Rokiem życia, jednakże zdarza się, że choroba występuje już u noworodków. W przypadku górnej granicy wiekowej, według dokumentacji medycznej najstarsza osoba z LGS dożyła 50 lat - ryzyko zgonu związanego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

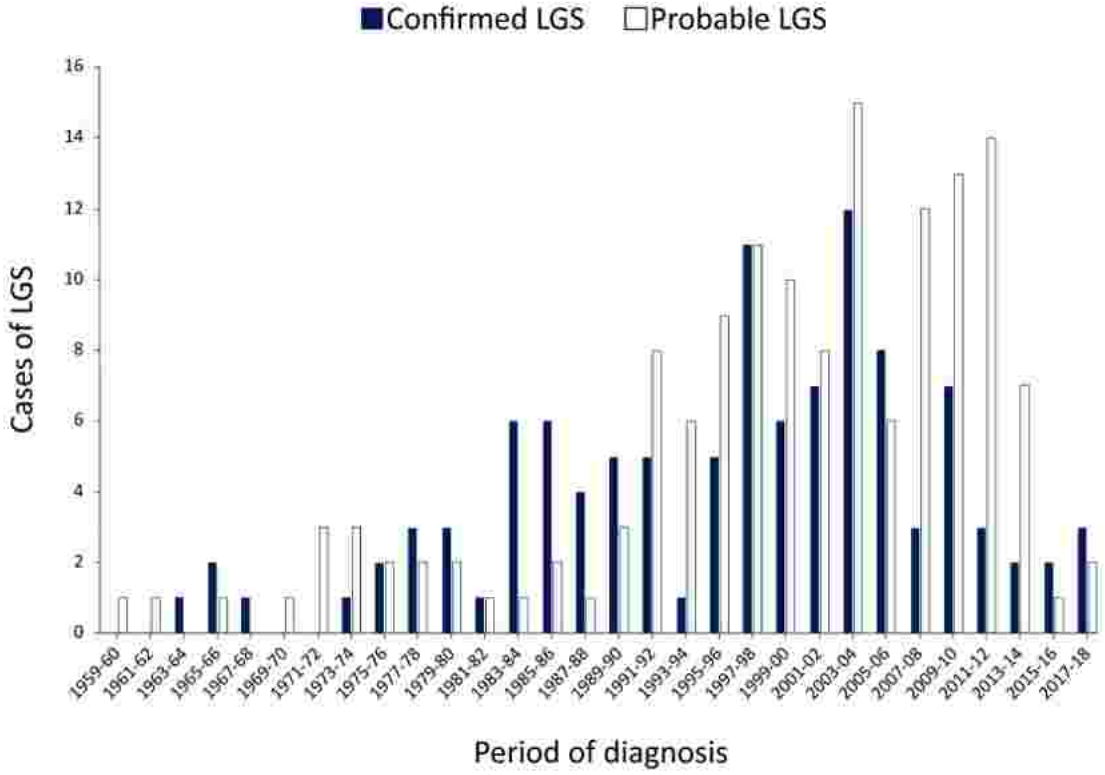
Ryc. 5. Chorobowość w zespole Lennoxa-Gastauta w wybranych krajach.



[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 ds. 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. 6. 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. 4. Wyraźnie zauważalny jest fakt, iż większość danych jest dosyć przestarzała. Najbardziej aktualne badania dotyczą populacji niemieckiej oraz brytyjskiej.

Tab. 4. 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 ds. (1991)	1985	Włochy		2,01	20,1
Granieri et ds. (1983)	1978	Włochy		0,89	8,9
Olafsson et ds.(1999)	1993	Islandia		0,89	8,9
Chin 2021** (potwierdzona + rozważana prawdopodobna)	**2017**	**UK**		**0,578**	**5,8**
Syvertsen et ds. (2015)	2014	Norwegia		0,33	3,3
Zakres	**Niezależnie od wieku od 3 do 39 na 100 tys.**				
Waaler et ds. (2000)	1995	Norwegia	6-12	2,07	20,7
Sidenvall et ds. (1996)	1985	Szwecja	0-16	1,67	16,7

Publikacja	Rok	Kraj	Populacja, wiek	Chorobowość na 10 tys.	Chorobowość na 100 tys.
Eirksson et ds. (1997)	1992	Finlandia	0-15	0,72	7,2
Beilmann et ds. (1999)	1997	Estonia	0-19	1,0	10,0
Endziniene et ds. (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. 5. 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**

2.1.5.2 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 ILAE 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. 6.

Tab. 6. 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. 7. 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**

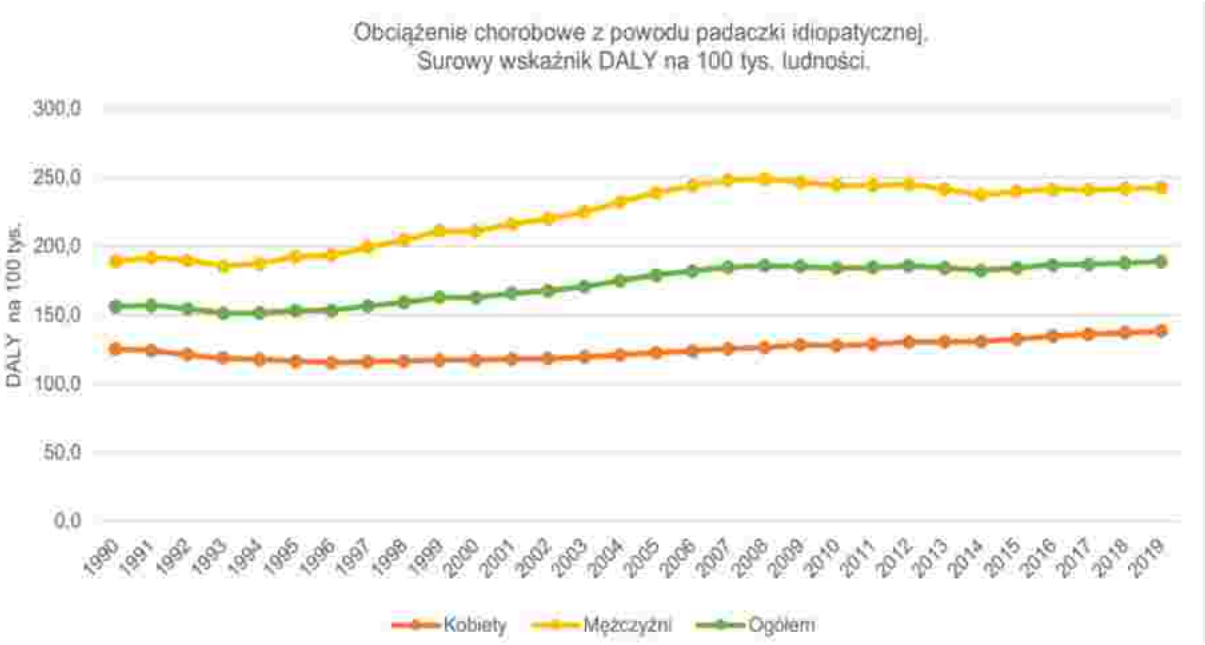
2.1.6 Obciążenie chorobą

Zgodnie z danymi GBD, przeprowadzonymi przez *Institute for Health Metrics and Evaluation* (IHME) przy Uniwersytecie Waszyngtońskim (Seattle, USA) fenfluramina jest stosowana w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennoxa-Gastauta oraz Dravet. Zespół Lennoxa-Gastauta oraz zespół Dravet klasyfikowane są jako problem zdrowotny przynależny do kategorii: Padaczka idiopatyczna G40-G41.9, Z82.0 (AOTMiT Fintepla). Według danych dla populacji polskiej, w 2019 roku liczba nowych, rozpoznanych przypadków, łącznie dla obu płci wynosiła 39,0 (zakres: 25,4; 54,4) na 100 tys. ludności. Współczynnik chorobowości dla obu płci wynosił 474,5 (312-637,4) na 100 tys. ludności. Liczba zgonów wyniosła 764,9 (GBD 2019).

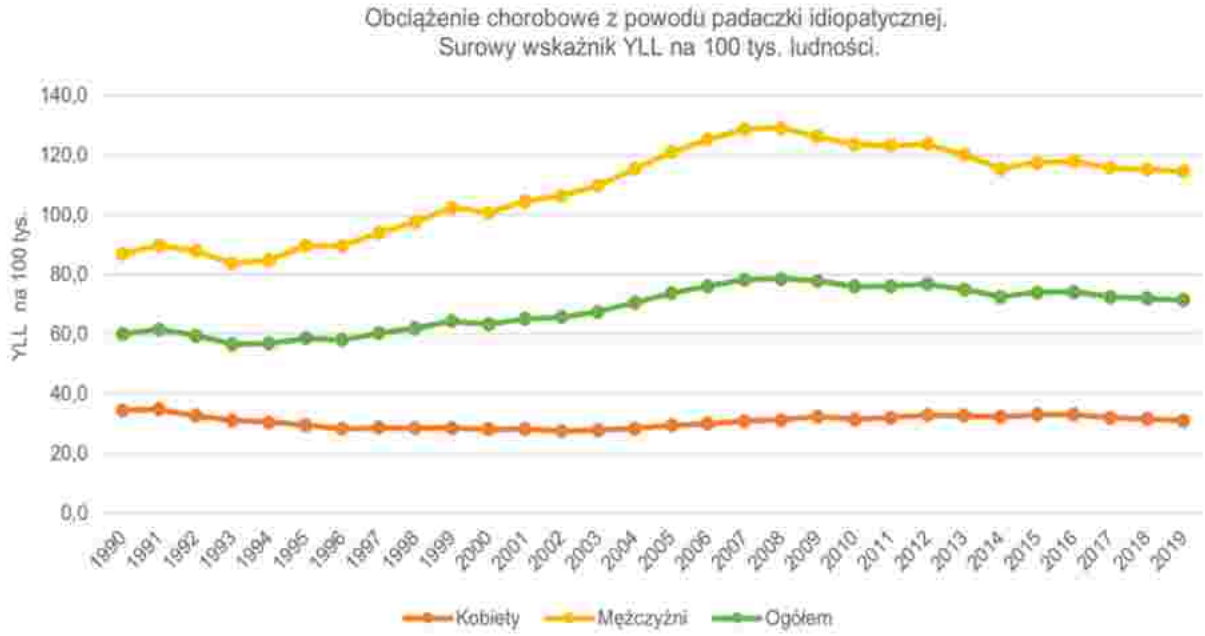
Obciążenie chorobowe, wyrażone następującymi wskaźnikami na 100 tys. ludności wynosiło w Polsce w 2019 roku (GBD 2019):

- DALY (lata życia skorygowane niepełnosprawnością, ang. *disability-adjusted life year*):
  - w populacji całkowitej: 188,9 (zakres: 132,5; 263,4);
  - w populacji kobiet: 138,3 (zakres: 205,3; 85,9);
  - w populacji mężczyzn: 242,7 (zakres: 326,4; 176,1);
- YLL (lata życia utracone z powodu przedwczesnego zgonu, ang. *years of life lost*):
  - w populacji całkowitej: 71,5 (zakres: 59,1; 86,0);
  - w populacji kobiet: 31,0 (zakres: 39,9; 22,8);
  - w populacji mężczyzn: 114,5 (zakres: 144,0; 91,3);
- YLD (lata przeżyte w niepełnosprawności, ang. *years lost due to disability*):
  - w populacji całkowitej: 117,4 (zakres: 62,2; 189,9);
  - w populacji kobiet: (107,3 zakres: 56,6; 175,0);
  - w populacji mężczyzn: (128,2 zakres: 67,4; 209,4).

Ryc. 7. Padaczka idiopatyczna - analiza wskaźnika DALY/100 tys. w latach 1990-2019 (AOTMiT Fintepla).



Ryc. 8. Padaczka idiopatyczna - analiza wskaźnika YLL/100 tys. w latach 1990-2019 (AOTMiT Fintepla).



Tab. 8. Wagi niesprawności (AOTMiT Fintepla).

Rozpoznanie GBD	Stopień ciężkości choroby	Opis stanu zdrowia	Waga niesprawności
Padaczka idiopatyczna	Padaczka, drgawki ≥1-11 epizodów w roku	Pacjent ma nagłe napady dwa do pięciu razy w roku połączone z gwałtownymi skurczami mięśni, sztywnością, utratą przytomności oraz oddaje mocz i stolec	0,263 (0,173; 0,367)

Rozpoznanie GBD	Stopień ciężkości choroby	Opis stanu zdrowia	Waga niesprawności
	Padaczka, drgawki ≥ raz w miesiącu	Pacjent ma napad gwałtownych skurczów mięśni ze sztywnością, utratą przytomności i oddaje mocz i stolec; napady występują jeden raz w miesiącu lub częściej; pomiędzy napadami Pacjent ma zaniki pamięci i trudności z koncentracją	0,552 (0,375; 0,71)

Tab. 9. Wartości (bezwzględne) YLL oraz DALY szacowane dla roku 2019 dla pacjentów z Padaczka idiopatyczna G40-G41.9, Z82.0 (AOTMiT Fintepla).

	Kobiety	Mężczyźni	Obie płcie
YLL	6 151,3	21 312,2	27 463,5
DALY	27 422,8	45 170,0	72 595,9

Według dostępnych danych - badanie przeprowadzone w populacji chorych z zespołem Lennoxa-Gastauta w Niemczech, **leczenie tej choroby wiąże się ze znacznymi obciążeniami finansowymi opieki zdrowotnej.** Oszacowano, że całkowite koszty opieki zdrowotnej wynoszą 22 787 euro na pacjento-rok - 33% tej kwoty stanowią koszty stacjonarnej opieki domowej, 13% koszty intensywnej opieki pielęgniarskiej oraz 10% lekarstwa. W warunkach Niemieckich koszty szpitalne, wynikające z pobytów w szpitalu, związanych z padaczką są wysokie - ok. 5 636 euro na pacjento-rok. W trakcie trwania 10-letniego badania oszacowano, że pacjenci wymagali hospitalizacji średni 1,6 razy na pacjento-rok, co przekładało się na średnio 22,7 dni hospitalizacji na pacjento-rok. Wspomniane średnie wyznaczono jednak na podstawie szerokich zakresów - dla hospitalizacji było to od 0 do 13 hospitalizacji na pacjento-rok, a dla długości trwania pobytu w szpitalu od 0 do 804 dni na pacjento-rok. Koszty ponoszone na leki przeciwpadaczkowe stanowią ok. 14% kosztów leków. Na wysokie koszty leków innych niż leki przeciwpadaczkowe największy wpływ miały specyficzne leki, przepisywane niewielkiej liczbie pacjentów podczas trwania badania ds. hormony przedniego płata przysadki, ogólnoustrojowe leki przeciwgrzybicze oraz immunoglobuliny. Pacjenci z zespołem Lennoxa-Gastauta nierzadko wymagają także podawania doraźnych leków ratunkowych, co wiąże się z dodatkowymi obciążeniami, zarówno finansowymi jak i psychicznymi dla pacjenta (Strzelczyk 2021).

Chorzy, u których rozpoznano zespół Dravet również są obciążeni przyjmowaniem wielu leków - w leczeniu tego schorzenia rekomendowana jest politerapia. Oprócz obciążenia psychicznego dla chorych, wiąże się to z dodatkowymi wydatkami zarówno dla chorego jak i dla NFZ. Według danych z badania przeprowadzonego w populacji chorych na DS. w Polsce, ok. 85% pacjentów przyjmowało kwas walproinowy lub walproinian sodu, 67% - styrypentol, 35% - klobazam, 33% - lewetyracetam, 31%- topiramat, a 16% bromek potasu. Wg tego badania kannabidiol stosowało 12% pacjentów, a klonazepam i fenobarbital 3% chorych. Zalecana w wytycznych terapia łączona często wiąże się z występowaniem szeregu działań niepożądanych, których częstość zależy od zastosowanej kombinacji leków, a także z istotnym obniżeniem jakości życia chorych. Zestawienie najczęściej występujących

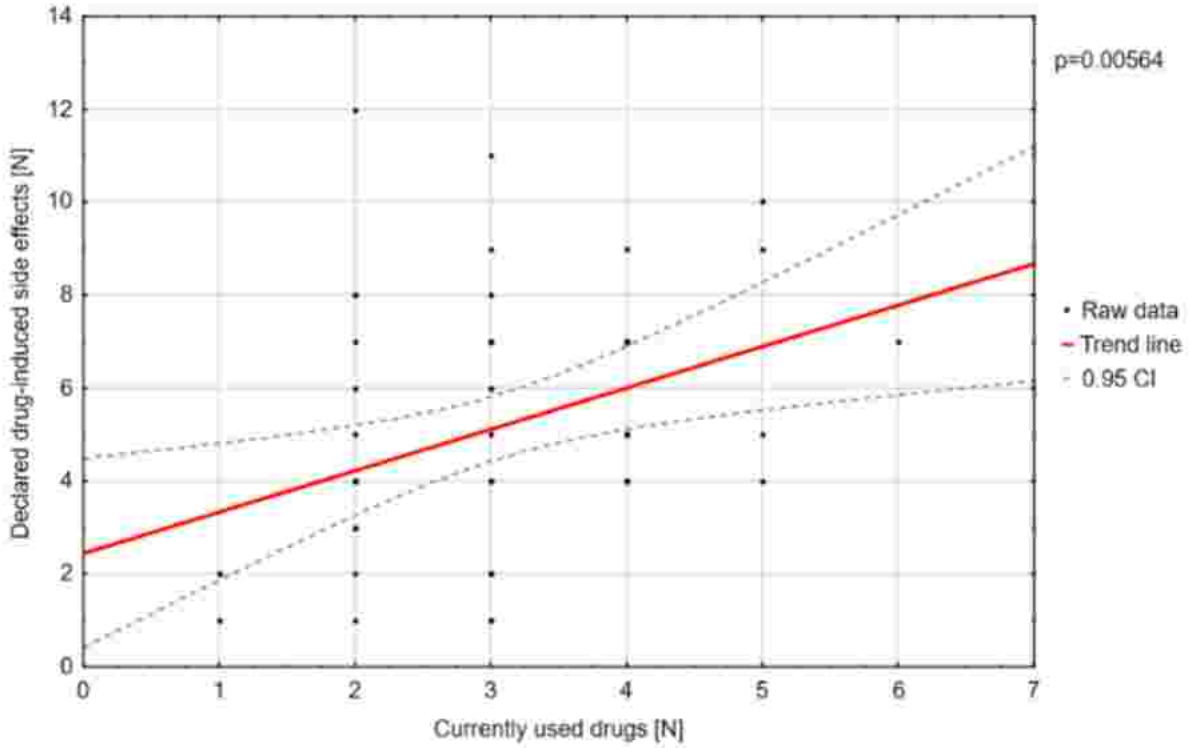
zdarzeń niepożądanych zidentyfikowanych w przebiegu badania w populacji chorych z DS. w Polsce przedstawiono w Tab. 10 (Paprocka 2021).

Tab. 10. Zdarzenia niepożądane występujące po zastosowaniu terapii przeciwpadaczkowej u chorych z DS. w Polsce (Paprocka 2021).

Zdarzenie niepożądane	% Chorych z DS.
Ataksja	65
Utrata apetytu	60
Hipotonia	60
Pobudzenie psychoruchowe	49
Ślinienie	47
Zachowania agresywne	38
Nadmierna senność w ciągu dnia	40
Bezsenność	38
Wypadanie włosów	31
Zaparcia	25
Podwyższony apetyt	13

Analizy przeprowadzone w badaniu Paprocka 2021 dowodzą, że liczba przyjmowanych leków przeciwpadaczkowych koreluje z deklarowaną liczbą występujących działań niepożądanych - szczegóły patrz Ryc. 9.

Ryc. 9. Zgłoszone działania niepożądane wywołane lekami w zależności od liczby przyjmowanych AEDs (Paprocka 2021).



Dostępne są również dane udowadniające, iż **zespół Dravet przyczynia się do znaczącego obniżenia jakości życia chorych.** W tym celu posłużono się testem PedsQL (4.0) tj. 23-elementowym kwestionariuszem jakości życia dzieci (ang. *Pediatric Quality of Life Questionnaire 4.0 Generic Core Scales*). Odpowiedzi dotyczyły ostatniego miesiąca życia dzieci, a wyniki zostały przyporządkowane do odpowiednich kategorii wiekowych (2-4 lata, 5-7 lat, 8-12 lat, 13-18 lat, 18-25 lat). Skala oceny obejmowała następujące wartości (Paprocka 2021):

- 0 pkt. - nigdy;
- 1 pkt. - prawie nigdy;
- 2 pkt. - czasami;
- 3 pkt. - często;
- 4 pkt. - prawie zawsze.

W sferze fizycznej samodzielności pacjentów, największym problemem występującym często lub prawie zawsze jest samodzielna kąpiel/prysznic oraz wykonywanie codziennych prac domowych. W grupie wiekowej 5-7 lat główny problem stanowi przejście więcej niż 100 m i bieganie, co może być związane z intensywnymi napadami drgawkowymi występującymi w tej grupie wiekowej, problem ten może ponadto pogorszyć ataksję. Obciążenia obserwowane w sferze emocjonalnej w większości przypadków dotyczą odczuwania złości, a także problemów ze snem. W przypadku domeny dotyczącej funkcjonowania w społeczeństwie, chorzy na DS. bardzo często uskarżają się na brak możliwości uczestnictwa w różnych aktywnościach z rówieśnikami, typowych dla danej grupy wiekowej. Oprócz tego innymi problemami bywają: trudności w komunikacji z rówieśnikami, brak chęci przyjaźni ze strony innych dzieci, dokuczanie przez rówieśników, niezdolność do wykonywania czynności wykonywanych przez inne dzieci w podobnym wieku, które inne dzieci w jej/jego wieku mogą robić, nadążanie za innymi. Najmniej istotnym z wymienionych problemów w badaniu Paprocka 2021 okazało się być dokuczanie przez rówieśników, co może wynikać z odpowiednio zapewnionej przez rodziców bądź specjalne placówki opieki. Funkcjonowanie dzieci z DS w szkole jest związane z ich obecnym stanem i indywidualnymi umiejętnościami. Główne problemy w tej sferze dotyczyły sfery intelektualnej - brak skupienia się na lekcji, zapominanie rzeczy, nienadążanie z nauką. Zestawienie wyników kwestionariusza PedsQL w zakresie wszystkich ocenianych domen oraz z uwzględnieniem przynależności do poszczególnych grup wiekowych pacjentów, ocenianych w populacji chorych na DS w Polsce przedstawiono w Tab. 11 (Paprocka 2021).

Tab. 11. Zestawienie wyników kwestionariusza PedsQL w zakresie wszystkich ocenianych domen w badaniu Paprocka 2021.

Oceniany parametr	Wynik PedsQL w zależności od grupy wiekowej				
	2-4 lata	5-7 lat	8-12 lat	13-18 lat	18-25 lat
Funkcjonowanie w sferze fizycznej					
Spacer > 100m	1,64	3	1,47	2,5	1,67
Bieganie	1,73	3,33	1,65	2,75	3
Wykonywanie ćwiczeń	1,27	3,33	1,94	3,25	2,33
Podniesienie czegoś ciężkiego	0,91	2,5	1,65	2,75	1,33

Oceniany parametr	Wynik PedsQL w zależności od grupy wiekowej				
	2-4 lata	5-7 lat	8-12 lat	13-18 lat	18-25 lat
Samodzielna kąpiel/prysznic	1	3,5	2,88	4	2,67
Wykonywanie domowych obowiązków	1,64	3	3	4	3
Ból	1,27	3,33	1,35	1,25	2
Zmęczenie	2,36	3,33	2,41	2,75	3
Funkcjonowanie w sferze emocjonalnej					
Strach	1,45	2	0,94	1,25	1,67
Smutek	1,36	1,83	1,69	2	2
Złość	2,27	2,17	2,53	2,75	2,67
Zaburzenia snu	2,09	3,17	1,65	1,25	3
Strach o przyszłość	0,36	0,67	1	0,25	0,67
Funkcjonowanie w społeczeństwie					
Dogadywanie się z innymi	1	1,83	1,65	1,5	1,67
Inne dzieci nie chcą być jej/jego przyjacielem	0,45	0,83	2,25	2,5	2
Dokuczanie przez rówieśników	0,36	0,5	1	1,5	0,67
Niezdolność do robienia rzeczy/wykonywania czynności, które inne dzieci w jej/jego wieku mogą robić	2	3,5	3,12	2,25	3,33
Nadążanie za innymi	1,64	3,17	3,12	2	3
Funkcjonowanie w szkole*					
Skupianie się na lekcjach	-	3,4	2,81	2,5	2,33
Zapominanie rzeczy	-	2	2,78	3	3
Nadążanie z nauką	-	3	2,93	2,75	2
Nieobecność w szkole z powodu złego samopoczucia	-	2,6	1,6	1,77	2,67
wizyty w szpitalu/ u lekarze	-	2	1,19	2	1,33

* Wartości odczytano z wykresu.

2.1.7 Aktualne postępowanie medyczne

Z uwagi na fakt, iż w polskich wytycznych (PTN 2022) jedynie wymieniono 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: walproiniany; dalsze leczenie: fenfluramina, stiripentol, kannabidiol, topiramat, klobazam, fenobarbital, etosuksymid), w niniejszym rozdziale opisano brytyjskie zalecenia, dotyczące leczenia obydwu tych zespołów na poszczególnych etapach terapii (NICE 2022).

Na wstępie warto zaznaczyć, że pacjenci z zespołem Lennoxa-Gastauta oraz zespołem Dravet powinni być pod opieką neurologa lub neurologa dziecięcego specjalizującego się w leczeniu padaczki (NICE 2022).

2.1.7.1 Zespół Lennoxa-Gastauta

Leczenie pierwszej linii

W leczeniu pierwszej linii pacjentów z zespołem Lennoxa-Gastauta należy rozważyć użycie walproinianu sodu. Należy pamiętać o zachowaniu ostrożności podczas jego stosowania u kobiet i dziewcząt, niemniej walproinian sodu jest rekomendowany w leczeniu pierwszej linii zespołu Lennoxa-Gastauta, ze względu na fakt, jak ciężkie jest to schorzenie oraz brak dowodów na skuteczność innych opcji terapeutycznych pierwszej linii (NICE 2022).

W przypadku rozpoczęcia lub kontynuacji leczenia zespołu Lennoxa-Gastauta walproinianem sodu u kobiet lub dziewcząt, które mogą zajść w ciążę (włączając dziewczęta, które mogą potrzebować leczenia, gdy osiągną wiek, w którym będą mogły mieć dzieci; NICE 2022):

- należy omówić ryzyka i korzyści leczenia, łącznie z ryzykiem wobec nienarodzonego dziecka;
- należy uwzględnić prawdopodobieństwo ciąży i, w razie potrzeby, zastosować metodę zapobiegania ciąży.

Leczenie drugiej linii

W przypadku niepowodzenia pierwszej linii, u osób z zespołem Lennoxa-Gastauta należy rozważyć zastosowanie lamotryginy w postaci monoterapii drugiej linii lub leczenia dodatkowego (NICE 2022).

W kwietniu 2022 r. lamotryginę stosowano w ten sposób poza wskazaniami w ramach monoterapii u dzieci poniżej 13 roku życia oraz dodatkowo u dzieci poniżej 2 roku życia (NICE 2022).

Leczenie trzeciej linii

W przypadku niepowodzenia leczenia drugiej linii należy rozważyć następujące opcje w postaci dodatkowego leczenia trzeciej linii u pacjentów z zespołem Lennoxa-Gastauta (NICE 2022):

- kannabidiol w połączeniu z klobazamem u dzieci poniżej 2 roku życia zgodnie z wytycznymi NICE 2019;
- klobazam;
- rufinamid;
- topiramat.

W kwietniu 2022 r. klobazam stosowano w ten sposób poza wskazaniami w postaci dodatkowego leczenia u dzieci poniżej 6 miesiąca życia, rufinamid – u dzieci poniżej roku życia i topiramat – poniżej 2 roku życia (NICE 2022).

Rozpoczęcie leczenia dodatkowego

Inicjacji dodatkowego leczenia u osób z zespołem Lennoxa-Gastauta musi towarzyszyć ostrożne zwiększanie dawki dodatkowego leku i częsta kontrola leczenia, łącznie z monitorowaniem działań niepożądanych, takich jak sedacja (NICE 2022).

Opcje dalszego leczenia

W przypadku dalszego występowania napadów w czasie trzeciej linii leczenia zespołu Lennoxa-Gastauta należy rozważyć dietę ketogeniczną w postaci leczenia dodatkowego, nadzorowaną przez odpowiedni zespół (NICE 2022).

W przypadku niepowodzenia wszystkich opcji leczenia zespołu Lennoxa-Gastauta należy rozważyć felbamat jako leczenie dodatkowe pod nadzorem neurologa specjalizującego się w leczeniu padaczki (NICE 2022).

Inne opcje leczenia

Należy pamiętać, że następujące leki mogą zaostrzać napady u osób z zespołem Lennoxa-Gastauta:

- karbamazepina;
- gabapentyna;
- lakozamid;
- lamotrygina;
- okskarbazepina;
- fenobarbital;
- pregabalina;
- tiagabina;
- wigabatryna.

2.1.7.2 Zespół Dravet

Leczenie pierwszej linii

W leczeniu pierwszej linii pacjentów z zespołem Dravet należy rozważyć użycie walproinianu sodu. Należy pamiętać o zachowaniu ostrożności podczas jego stosowania u kobiet i dziewcząt, niemniej walproinian sodu jest rekomendowany w leczeniu pierwszej linii zespołu Dravet, ze względu na fakt jak ciężkie jest to schorzenie oraz brak dowodów na skuteczność innych opcji terapeutycznych pierwszej linii (NICE 2022).

W przypadku rozpoczęcia lub kontynuacji leczenia zespołu Dravet walproinianem sodu u kobiet lub dziewcząt, które mogą zajść w ciążę (włączając dziewczęta, które mogą potrzebować leczenia, gdy osiągną wiek, w którym będą mogły mieć dzieci; NICE 2022):

- należy omówić ryzyka i korzyści leczenia, łącznie z ryzykiem wobec nienarodzonego dziecka;
- należy uwzględnić prawdopodobieństwo ciąży i, w razie potrzeby, zastosować metodę zapobiegania ciąży.

Leczenie drugiej linii

W przypadku niepowodzenia monoterapii w pierwszej linii, u osób z zespołem Dravet należy rozważyć zastosowanie terapii potrójnej złożonej z walproinianu, styrypentolu i klobazamu - pierwsza terapia dodana. Eksperci kliniczni nadmieniają jednak, że w praktyce klinicznej styrypentol jest zwykle stosowany na wczesnych etapach leczenia DS, szczególnie u dzieci z nowo zdiagnozowanym zespołem Dravet jako terapia dodana do walproinianu sodu w rapach terapii dodanej pierwszego rzutu (połączenie walproinianu z klobazamem często powoduje senność). W takim przypadku klobazam może, ale nie musi być później dodany do stosowanej terapii walproinian+styrypentol. Zgodnie z danymi na kwiecień 2022 zastosowanie klobazamu w terapii dodanej u dzieci w wieku poniżej 6 lat oraz styrypentolu przy rozpoczynaniu leczenia u dorosłych to zastosowania *off-label* (NICE 2022, NICE 2022 a).

Leczenie trzeciej linii

W przypadku niepowodzenia terapii potrójnej u dzieci w wieku powyżej 2 lat należy rozważyć podanie kannabidiolu w połączeniu z klobazamem - druga terapia dodana. Według ekspertów klinicznych fenfluramina może stanowić terapię dodaną na dowolnym etapie leczenia. Komisja nadmienia także, że kannabidiol w terapii łączonej z klobazamem nie działa na wszystkich oraz jest to połączenie nie zawsze dobrze tolerowane przez pacjentów (NICE 2022, NICE 2022 a).

Możliwości dalszego leczenia

Jeśli terapia potrójna jest nieskuteczna u dzieci w wieku poniżej 2 lat z zespołem Dravet, należy rozważyć dodatnie jednej z poniżej wymienionych opcji terapeutycznych (pod ścisłą opieką zespołu zajmującego się dietami ketogenicznymi lub neurologa z doświadczeniem w leczeniu padaczki; NICE 2022):

- diety ketogenicznej;
- lewetyracetam;
- topiramatu.

Jeśli pierwszy wybór terapii dodanej jest nieskuteczny należy rozważyć inne opcje *add-on* (NICE 2022).

Zgodnie ze stanem na kwiecień 2022 zastosowanie lewetyracetam i topiramatu w tym wskazaniu było zastosowaniem *off-label* (NICE 2022).

Jeśli wszystkie z omówionych powyżej możliwości nie przynoszą oczekiwanych rezultatów, należy rozważyć zastosowanie bromku potasu pod opieką neurologa specjalizującego się w leczeniu padaczek. Zgodnie z danymi na kwiecień 2022, bromek potasu nie był dopuszczony w Wielkiej Brytanii (NICE 2022).

Inne opcje leczenia

Należy pamiętać, że następujące leki mogą zaostrzać napady u osób z zespołem Dravet:

- karbamazepina;
- gabapentyna;
- lakozamid;
- lamotrygina;
- okskarbazepina;

- fenobarbital;
- pregabalina;
- tiagabina;
- wigabatryna.

2.1.8 Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W celu zidentyfikowania najbardziej aktualnych wytycznych klinicznych dotyczących terapii stosowanych w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołami Dravet i Lennoxa-Gastauta przeprowadzono wyszukiwanie literatury. Odnaleziono następujące wytyczne:

- wytyczne polskie:
  - rekomendacje Sekcji Padaczki Polskiego Towarzystwa Neurologicznego (PTN 2022);
- wytyczne zagraniczne:
  - brytyjskie - *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE 2022);
  - francuskie - *Haute Autorité de Santé* (HAS 2021);
  - kanadyjskie - *Ontario Epilepsy Guidelines* (OEG 2023);
  - włoskie - *Italian LGS Delphi Group* (IDG 2022);
  - międzynarodowe - *International consensus on diagnosis and management of Dravet syndrome* (ICDS 2021).

Z uwagi na to, że fenfluramina została dopuszczona do obrotu przez EMA w leczeniu zespołu Lennoxa-Gastauta w UE dnia 24 stycznia 2023 r. (EMA 2023) nie została ona uwzględniona w wytycznych PTN 2022, NICE 2022, i IDG 2022. W wytycznych OEG 2023, które zostały opublikowane w styczniu 2023, fenfluramina jest wymieniana jako jedna z najnowszych, dostępnych technologii, dotyczących leczenia padaczki lekoopornej. Ponieważ wytyczne i dopuszczenie do obrotu fenfluraminy przez EMA w leczeniu zespołu Lennoxa-Gastauta zostały opublikowane w tym samym miesiącu (brak dokładnej daty opublikowania wytycznych OEG 2023), jest bardzo mało prawdopodobne, aby autorzy wytycznych wzięli pod uwagę dostępność fenfluraminy w leczeniu LGS podczas tworzenia wytycznych.

Tab. 12. Rekomendacje i wytyczne kliniczne (krajowe oraz zagraniczne), dotyczące leczenia napadów padaczkowych związanych z zespołem Dravet i zespołem Lennoxa-Gastauta.

Wytyczne	Treść
PTN 2022	Według wytycznych Polskiego Towarzystwa Neurologicznego (PTN), dotyczących diagnostyki i leczenia padaczki, wybór leku przeciwpadaczkowego zależy od rodzaju zespołu padaczkowego. *Zespół Lennoxa-Gastauta* W przypadku zespołu Lennoxa-Gastauta lekiem pierwszego rzutu są walproiniany. W dalszej kolejności zalecane jest stosowanie lamotryginy, topiramatu, klobazepamu, lewetyracetamu, rufinamidu, briwaracetamu, kannabidiolu, steroidów. *Zespół Dravet*

Wytyczne	Treść
	W przypadku zespołu Dravet lekiem pierwszego rzutu są walproiniany. W dalszej kolejności zalecane jest stosowanie **fenfluraminy**, styrypentolu, kannabidiolu, topiramatu, klobazamu, fenobarbitalu, etosuksymidu, lewetyracetamu
NICE 2022 **NICE 2022 a** **(Wielka Brytania)**	*Zespół Lennoxa-Gastauta* Wytyczne NICE 2022 w pierwszej linii leczenia zespołu Lennoxa-Gastauta zalecają stosowanie walproinianu sodu. Przed jego zastosowaniem, szczególnie u kobiet i dziewcząt w wieku rozrodczym zalecane jest dokładne przedyskutowanie korzyści i ryzyka (w tym także dla potencjalnie nienarodzonego dziecka) związanych z wdrożeniem terapii. Po nieskuteczności pierwszej linii leczenia rekomendowane jest rozważenie lamotryginy w monoterapii lub terapii dodanej do dotychczas stosowanego walproinianu. W trzeciej linii leczenia zalecane jest dodanie do dotychczasowego leczenia: kannabidiolu w połączeniu z klobazamem, klobazamu, rufinamidu, topiramatu. W przypadku rozpoczynania terapii uzupełniającej należy ostrożnie dostosowywać dawkę dodatkowego leku i monitorować przebieg leczenia, w tym występowanie działań niepożądanych. Jeśli trzecia linia leczenia nie przynosi oczekiwanych rezultatów rekomendowane jest dodatkowe wdrożenie diety ketogenicznej pod nadzorem odpowiedniego zespołu specjalistów. Jeśli i to zawiodło należy rozważyć dodanie felbamatu pod nadzorem neurologa, eksperta w zakresie epilepsji. *Zespół Dravet* W przypadku leczenia zespołu Dravet, w pierwszej linii leczenia zespołu Dravet zalecane jest stosowanie walproinianu sodu. Przed jego zastosowaniem, szczególnie u kobiet i dziewcząt w wieku rozrodczym zalecane jest dokładne przedyskutowanie korzyści i ryzyka (w tym także dla potencjalnie nienarodzonego dziecka) związanych z wdrożeniem terapii. Po nieskuteczności monoterapii w pierwszej linii leczenia zalecane jest rozważenie terapii potrójnej ze styrypentolem i clobazamem. W przypadku rozpoczynania terapii uzupełniającej należy ostrożnie dostosowywać dawkę dodatkowego leku i monitorować przebieg leczenia, w tym występowanie działań niepożądanych. **Na dalszym etapie, po nieskuteczności co najmniej 2 leków przeciwpadaczkowych u chorych w wieku powyżej 2 lat rekomendowane jest dołączenie fenfluraminy**. Jeśli terapia potrójna nie przynosi oczekiwanych rezultatów, należy rozważyć zastosowanie kannabidiolu z klobazamem. **Autorzy rekomendacji podkreślają również, że zgodnie z wynikami badań klinicznych, fenfluramina w terapii dodanej redukuje liczbę napadów padaczkowych, a także może być skuteczniejsza w porównaniu do kannabidiolu w zakresie redukcji liczby napadów padaczkowych w terapii dodanej do 2 innych leków przeciwpadaczkowych.** W przypadku dzieci poniżej 2 r.ż. bądź po nieskuteczności kannabidiolu z klobazamem należy rozważyć dołączenie jednej z wymienionych opcji terapeutycznych pod opieką odpowiednich specjalistów: diety ketogenicznej, lewetyracetamu, topiramatu. Jeśli dodanie którejś z powyższych terapii nie przynosi efektów należy rozważyć inne opcje terapii *add-on*. W przypadku, kiedy wszystkie zaproponowane strategie leczenia zawiodły rekomendowane jest rozważenie wdrożenia bromku potasu zgodnie z zaleceniami neurologów specjalizujących się w leczeniu epilepsji.
HAS 2021 **(Francja)**	*Zespół Dravet* Według wytycznych opublikowanych na stronie *Haute Autorité de Santé* (HAS), leczenie zespołu Dravet należy rozpocząć od walproinianu sodu

Wytyczne	Treść
	w odpowiedniej dawce. Drugą linię leczenia trzeba dostosować m.in. do profilu rozwoju dziecka, częstości i rodzajów występowania napadów padaczkowych. Niezbędne jest dołączenie leków przeciwpadaczkowych. Do walproinianu sodu można dołączyć klobazam bądź klobazam w połączeniu ze styrypentolem/topiramatem. Nierzadko konieczna jest politerapia. Należy zachować szczególną ostrożność przy dołączaniu styrypentolu, ze względu na możliwe interakcje z innymi lekami. Możliwe jest także dołączenie innych leków przeciwpadaczkowych w zależności od rodzaju napadu, np. etosuksymidu, innych benzodiazepin (szczególnie w przypadku mioklonii) lub zonisamidu (napady uogólnione), lewetyracetam (napady toniczno-kloniczne). Ponadto w chwili sporządzania wytycznych (luty 2021 r.) dwie inne molekuły okazały się skuteczne w terapii dodanej do styrypentolu - **fenfluramina** i kannabidiol (badania z randomizacją w porównaniu z placebo). **Fenfluraminę (Fintepla®) można stosować także na wcześniejszych etapach leczenia zespołu Dravet, przy zachowaniu ścisłego monitorowania pracy serca przed wdrożeniem leku i podczas obserwacji (raz na 6 miesięcy) w celu monitorowania funkcji zastawek serca.** Kannabidiol może być stosowany w ramach 3. linii leczenia. Autorzy wytycznych nadmieniają jednak, że konieczny może być odpowiedni dobór jednocześnie stosowanych leków, a w szczególności dawek walproinianu sodu i klobazamu w celu ograniczenia występowania działań niepożądanych (np. astenii czy senności). Podczas stosowania kannabidiolu należy także regularnie monitorować czynność wątroby i odpowiednio dostosowywać leczenie hepatotoksyczne w przypadku znacznego wzrostu poziomu transaminazy. W dalszej kolejności można zaproponować stosowanie diety ketogenicznej, terapii uzupełniającej obejmującej stymulację nerwu błędnego.
OEG 2023	*Zespół Lennoxa-Gastauta:* Zgodnie z wytycznymi *Ontario Epilepsy Guidelines* (OEG 2023), kwas walproinowy należy uznać za leczenie pierwszej linii, jednakże u kobiet i dziewcząt w wieku rozrodczym powinien być stosowany z zachowaniem szczególnej ostrożności. Lamotryginę można stosować w leczeniu drugiej linii. Należy jednak być świadomym tego, że u niektórych pacjentów może zaostrzać napady mioklonicznе. W przypadku niepowodzenia leczenia drugiej linii, opcje leczenia trzeciej linii obejmują: klobazam, kannabidiol w połączeniu z klobazamem, rufinamid i topiramat. Skuteczne mogą być również felbamat, lewetyracetam, brywaracetam i perampanel. Stosowanie felbamatu nie jest jednak powszechne ze względu na ryzyko anemii aplastycznej i niewydolności wątroby. U pacjentów z zespołem Lennoxa-Gastauta można rozważyć stosowanie stymulacji nerwu błędnego (VNS). Podawane dożylnie benzodiazepiny mogą pogorszyć napady toniczne, ale mogą być bardzo użyteczne w leczeniu zespołu Lennoxa-Gastauta i nie ma przeciwwskazań do ich stosowania. *Zespół Dravet:* Panel ekspertów w ramach pierwszej linii leczenia DS zaleca stosowanie kwasu walproinowego. Klobazam można rozważyć jako lek pierwszego bądź drugiego wyboru. **Fenfluramina**, styrypentol lub klobazam są rekomendowane w ramach drugiej linii leczenia zespołu Dravet. Kannabidiol jest wskazany jako lek trzeciego rzutu. Zastosowanie kannabidiolu w skojarzeniu z topiramatem lub dietą ketogeniczna należy rozważyć w ramach czwartej linii leczenia. Należy unikać stosowania karbamazepiny, oksykarbazepiny, lamotryginy i fenytoiny. Fenytoina niekiedy może być pomocna w leczeniu stanu padaczkowego.

Wytyczne	Treść
	Oczyszczony olej CBD bez THC można uznać za leczenie dodatkowe u pacjentów z zespołem Draveta, zespołem Lennoxa-Gastauta lub stwardnieniem guzowatym po niepowodzeniu dwóch prawidłowo przepisanych leków przeciwpadaczkowych. **Fenfluramina jest wymieniona jako jeden z najnowszych leków, stosowanych w leczeniu padaczki lekoopornej, który został zidentyfikowany w wyniku przeglądy literatury.**
IDG 2022	*Zespół Lennoxa-Gastauta:* Postępowanie w leczeniu zespołu Lennoxa-Gastauta we Włoszech zostało ustalone na drodze konsensusu wypracowanego przez 42 ekspertów w dziedzinie diagnozy i leczenia LGS. Konsensus w zakresie diagnozowania i postępowania został opracowany i uzgodniony przez panel włoskich ekspertów w zakresie LGS przy wsparciu towarzystwa reprezentującego pacjentów. Procedura konsensusu była zgodna ze zmodyfikowanym podejściem *Delphi*, składającym z różnych faz oceny i punktacji poszczególnych zaleceń. Główną opcją terapeutyczną stosowaną w leczeniu pierwszej linii jest walproinian. Do innych coraz popularniejszych we Włoszech opcji terapeutycznych należą: lamotrygina, rufinamid, topiramat, kannabidiol i klobazam, które dają możliwość dostosowania terapii przeciwpadaczkowej do potrzeb pacjenta. Wypracowane przez ekspertów rekomendacje zebrano w Tab. 13. Warto nadmienić także, że we Włoszech felbamat jest zatwierdzony jako leczenie dodatkowe u pacjentów z LGS, u których wcześniejsze leczenie przeciwnapadowe nie pozwoliło na kontrolę napadów. Biorąc pod uwagę ryzyko poważnych zdarzeń niepożądanych, nie wszyscy paneliści zgodzili się na stosowanie felbamatu w postaci pierwszego leczenia dodatkowego w LGS. Niemniej grupa ekspertów zgodziła się na rekomendowanie felbamatu jako wczesne leczenie dodatkowe łączone z walproinianem u pacjentów z LGS. Autorzy wytycznych nadmieniają również, że w wyniku przeglądu literatury europejskiej, dotyczącej farmakologicznego leczenia dodanego LGS fenfluramina, perampanel, zonisamid, lewetyracetam mogą znajdować skuteczne zastosowanie w leczeniu wybranych pacjentów.
ICDS 2021 (międzynarodowe)	*Zespół Dravet:* Według wytycznych ICDS 2021 w pierwszej kolejność w leczeniu zespołu Dravet rekomendowane jest zastosowanie kwasu walproinowego. Na etapie inicjacji terapii bądź w ramach pierwszej terapii dodanej można rozważyć również klobazam (siła rekomendacji: silna). **W leczeniu pierwszego rzutu możliwe jest także zastosowanie fenfluraminy (siła rekomendacji wg lekarzy: silna) lub** styrypentolu (siła rekomendacji wg lekarzy: umiarkowana). Warto nadmienić, że zarówno wg lekarzy jak i opiekunów, **terapie z zastosowaniem fenfluraminy i kwasu walproinowego zostały ocenione jako terapie o dobrej tolerancji (ocenione na 7 lub więcej).** Autorzy rekomendacji sugerują także, że **stosowanie fenfluraminy może być związane ze zmniejszonym ryzykiem wystąpienia SUDEP** (istnieje potrzeba dalszych badań). Możliwe jest stosowanie klobazamu lub medycznego kannabidiolu w ramach pierwszej lub drugiej linii leczenia (siła rekomendacji wg lekarzy: brak konsensusu). Według schematu zamieszczonego w publikacji (patrz Ryc. 10; kannabidiol spozycjonowano na etapie 3. linii leczenia). Nie uzyskano konsensusu wśród lekarzy w sprawie stosowania topiramatu jako leku pierwszego, drugiego lub trzeciego rzutu. Według schematu zawartego w publikacji topiramat oraz dieta ketogeniczna powinny być rozważone w chwili wdrażania terapii 4. rzutu. W przypadku nieskuteczności opisanych terapii, na dalszych etapach można wziąć pod uwagę stymulację nerwu błędnego, lewetyracetam, zonisamid, bromki, klonazepam czy etosuksymid.

VNS – stymulacja nerwu błędnego (ang. *Vagus Nerve Stimulation*).

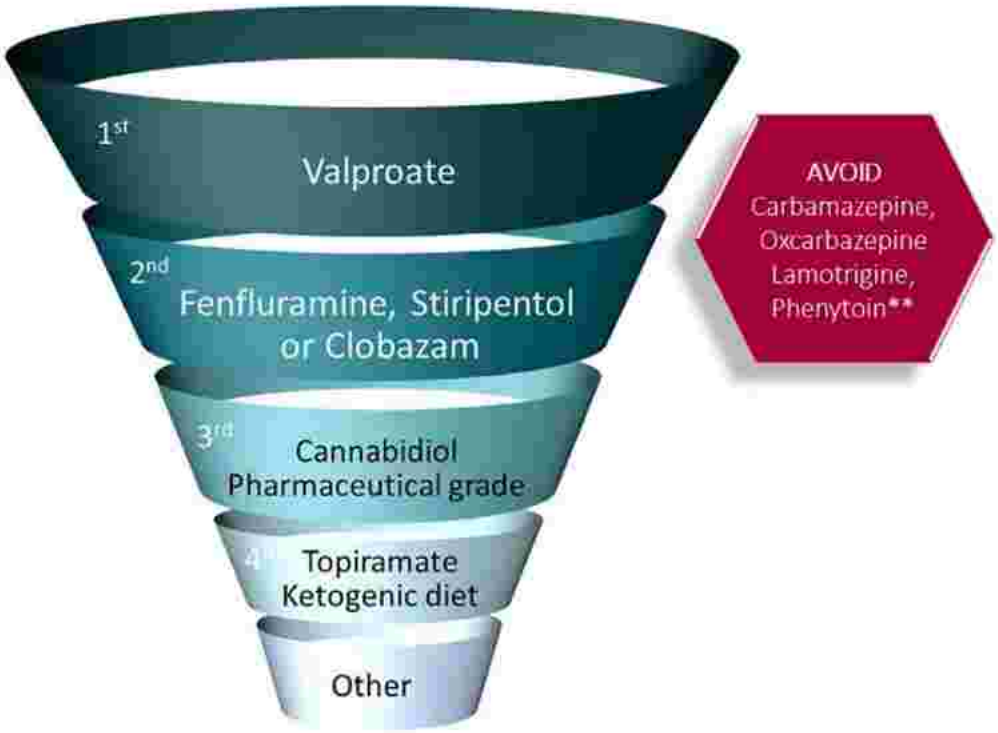
Tab. 13. Konsensus w zakresie diagnozy i postępowania w LGS (IDG 2023).

Określenie	Pierwsza ocena* Średnia wartość	Druga ocena* Średnia wartość (+-SD)
Steroidy lub ACTH należy stosować niezwłocznie w najbardziej aktywnych fazach LGS.	5,4	7,7 (±3,2)
Ograniczenie stanowi fakt, że kwas walproinowy jest jedynym lekiem zatwierdzonym przez organy regulacyjne jako lek pierwszego wyboru.	7,3	8,3 (±4,6)
Terapia farmakologiczna LGS powinna opierać się na stosowaniu leków z konkretnym wskazaniem (np. rufinamid, felbamat, kannabidiol).	7,4	8,0 (±4,2)
Felbamat jest jednym z najskuteczniejszych leków w LGS i powinien być traktowany jak wczesne leczenie dodatkowe.	6,6	7,5 (±3,2)
W LGS terapie niefarmakologiczne/paliatywne (np. dieta ketogeniczna, stymulacja nerwu błędnego) należy brać pod uwagę dopiero po niepowodzeniu stosownych terapii farmakologicznych.	3,9	7,1 (±3,1)

ACTH – (ang. adrenocorticotrophin hormone).

* Eksperci dwukrotnie oceniali słuszność danego stanowiska w skali od 1 (nie zgadzam się) do 9 (całkowicie się zgadzam). W tabeli przedstawiono wyniki każdej z ocen.

Ryc. 10. Algorytm terapii przeciwpadaczkowej w zespole Dravet wg wytycznych ICDS 2021.



2.1.8.1 Posumowanie

Uwzględniając wymienione powyżej wytyczne, dotyczące leczenia zespołu Lennoxa-Gastauta w pierwszej linii, we wszystkich wytycznych zalecane jest stosowanie walproinianów. Kolejne linie leczenia obejmują różne opcje terapeutyczne, które podsumowano w Tab. 15. Odnosząc się do fenfluraminy, nie została ona uwzględniona w poszczególnych rekomendacjach z uwagi na jej niedawne dopuszczenie do obrotu przez EMA we wnioskowanym wskazaniu. Jedynie wytyczne OEG 2023 sygnalizują, że autorzy zidentyfikowali omawianą technologie w ramach przeglądu literatury, dotyczącego leczenia padaczki lekoopornej (OEG 2023).

Tab. 14. Podsumowanie strategii terapeutycznych zalecanych na poszczególnych etapach leczenia napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennoxa-Gastauta.

	I LINIA	II LINIA	III LINIA	IV LINIA	V LINIA
PTN 2022 (Polska)	Kwas walproinowy	lamotrygina, topiramat, klobazam, lewetyracetam, rufinamid, briwaracetam, kannabidiol, steroidy			
NICE 2022 (Wielka Brytania)	Kwas walproinowy	lamotrygina	kannabidiol + klobazam klobazam rufinamid topiramat	Dieta ketogeniczna	felbamat*
OEG 2023 (Kanada)	Kwas walproinowy	lamotrygina	kannabidiol + klobazam klobazam rufinamid topiramat	lewetyracetam briwaracetam perampanel felbamat	
IDG 2022 (Włochy)	Kwas walproinowy** klobazam rufinamid topiramat kannabidiol	felbamat - zalecane rozważenie na wczesnym etapie terapii dodanej			

* Ryzyko niedokrwistości aplastycznej i niewydolności wątroby; ** ograniczeniem jest fakt, że walproinian jest jedynym lekiem pierwszego wyboru, zatwierdzonym przez organy regulacyjne.

Uwzględniając zidentyfikowane wytyczne, dotyczące leczenia zespołu Dravet w pierwszej linii, we wszystkich wytycznych zalecane jest stosowanie walproinianów. Kolejne linie leczenia obejmują różne opcje terapeutyczne, które podsumowano w Tab. 15. Skupiając się na miejscu terapeutycznym fenfluraminy w zidentyfikowanych wytycznych, zastosowanie fenfluraminy w leczeniu zespołu Draveta jest możliwe już w ramach terapii pierwszego rzutu (ICDS 2021). Nie jest to jednak terapia preferowana na tym etapie leczenia. W większości wytycznych fenfluramina pozycjonowana jest w ramach 2. (PTN 2022, ICDS 2021, OEG 2023) bądź w 3. linii leczenia (PTN 2022, NICE 2022, NICE 2022a, HAS 2021). Na podstawie analizy wytycznych można wnioskować, że alternatywę dla fenfluraminy w 3. linii leczenia stanowi głównie kannabidiol (w monoterapii lub terapii łączonej z klobazamem) z tym, że zgodnie z wynikami badań klinicznych, fenfluramina w terapii dodanej redukuje liczbę napadów padaczkowych, a także może być skuteczniejsza w porównaniu do kannabidiolu w zakresie redukcji liczby napadów padaczkowych w terapii dodanej do 2 innych leków

przeciwpadaczkowych (NICE 2022 a). W ramach 2. linii leczenia wydaje się, że fenfluramina jest pozycjonowana na równi z wieloma innymi terapiami (m.in. klobazam ± styrypentol, klobazam ± topiramat, styropentol, klobazam czy kannabidiol, fenobarbital, etosuksymid, lewetyracetam, topiramat - ostatnich 6 opcji terapeutycznych nie ma przypisanej dedykowanej linii leczenia, a ich wdrożenie zależy od indywidualnego doświadczenia i opinii lekarza). Autorzy wytycznych ICDS 2021 sugerują ponadto, że stosowanie fenfluraminy może wiązać się z obniżeniem ryzyka wystąpienia SUDEP (ICDS 2021).

Tab. 15. Podsumowanie strategii terapeutycznych zalecanych na poszczególnych etapach leczenia napadów padaczkowych związanych z zespołem Dravet.

	I LINIA	II LINIA	III LINIA	IV LINIA	V LINIA
PTN 2022 (Polska)	kwas walproinowy	**fenfluramina**, styrypentol, kannabidiol, topiramat, klobazam, fenobarbital, etosuksymid, lewetyracetam - w terapii *add-on*			
NICE 2022 NICE 2022 a (Wielka Brytania)	kwas walproinowy	styrypentol + klobazam - w terapii *add-on*	**fenfluramina** kannabidiol + klobazam w terapii *add-on*	dieta ketogeniczna lewetyracetam topiramat - w terapii *add-on*	Bromek potasu
HAS 2021 (Francja)	walproinian sodu	klobazam ± styrypentol/ topiramat w terapii *add-on*	styrypentol + **fenfluramina***/kannabidiol		
OEG 2023 (Kanada)	kwas walproinowy	**fenfluramina** styrypentol klobazam	kannabidiol	kannabidiol+ topiramat, dieta ketogeniczna	
ICDS 2021 (międzynarodowe)	preferowany: kwas walproinowy pozostałe: klobazam **fenfluramina** styrypentol kannabidiol	**fenfluramina** styrypentol klobazam	kannabidiol	topiramat dieta ketogeniczna	

*Może być zastosowana na wcześniejszym etapie leczenia - konieczność ścisłego monitorowania pracy serca przed wdrożeniem leku i podczas obserwacji.

2.2 Wybór populacji docelowej

Populację docelową stanowią chorzy w wieku od 2 lat, doświadczający napadów padaczkowych związanych z zespołem Dravet i zespołem Lennoxa-Gastauta oraz leczeni innymi lekami przeciwpadaczkowymi.

2.2.1 Liczebność populacji docelowej

Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie badania ankietowego przeprowadzonego wśród 3 ekspertów klinicznych (patrz *Analiza wpływu na budżet*). Oszacowane w badaniu ankietowym średnie liczby chorych rozpoczynających leczenie

w kolejnych latach od wprowadzenia finansowania fenfluraminy przedstawiono w tabeli poniżej.

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

Oszacowane liczebności przyjęto w scenariuszu najbardziej prawdopodobnym (analiza podstawowa). W scenariuszu minimalnym i maksymalnym liczebność populacji docelowej oszacowano dla zespołu Draveta po uwzględnieniu odpowiednio najniższych i najwyższych liczebności populacji oszacowanych przez ekspertów klinicznych, natomiast dla zespołu Lennoxa-Gastauta – odpowiednio najniższe i średnia z dwóch najwyższych liczebności populacji oszacowanych przez ekspertów klinicznych (patrz poniższa tabela).

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

3 Interwencja

Analizowaną interwencją jest fenfluramina (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.

Fenfluramina jest cząsteczką o podwójnym mechanizmie działania, której zastosowanie w terapii dodanej w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Dravet i zespołem Lennoxa-Gastauta, stanowi nowatorskie podejście do terapii chorych. 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. Zgodnie z obowiązującym obecnie wskazaniem rejestracyjnym, fenfluramina jest wskazana 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 (ChPL Fintepla).

3.1 Charakterystyka interwencji

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące fenfluraminy. Dane odnoszące się do analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) Fintepla® (ChPL Fintepla), dostępnej na stronie Europejskiej Agencji Leków (EMA).

Tab. 20. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.

Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie - kod EAN	Fintepla 2,2 mg/ml roztwór doustny. 1 ml produktu leczniczego zawiera 2,2 mg fenfluraminy (w postaci fenfluraminy chlorowodorku). Przejrzysta, bezbarwna, nieznacznie lepka ciecz o pH wynoszącym 5. Produkt sprzedawany w Polsce w następujących opakowaniach: • 1 butelka 60 ml, Rpz, nr EU: EU/1/20/1491/001; • 1 butelka 120 ml, Rpz, nr GTIN: 04150165782733, nr EU: EU/1/20/1491/002; • 1 butelka 250 ml, Rpz, nr EU: EU/1/20/1491/003; • 1 butelka 360 ml, Rpz, nr EU: EU/1/20/1491/004.
Kod ATC i nazwa grupy	Kod ATC: N03AX26. Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwpadaczkowe, inne leki przeciwpadaczkowe.
Substancja czynna	Fenfluramina
Wskazanie rejestracyjne	Produkt Fintepla jest wskazany 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.
Wnioskowane wskazanie	Leczenie napadów padaczkowych związanych z zespołem Dravet i zespołem Lennoxa-Gastauta jako dodatek do leczenia innymi lekami przeciwpadaczkowymi u pacjentów w wieku od 2 lat.
Dawkowanie (we	U dzieci i młodzieży (dzieci w wieku od 2 lat) oraz osób dorosłych zalecane dawkowanie zamieszczono w Tab. 21.

wnioskowanym wskazaniu)	Jeśli wyliczona dawka wynosi 3,0 ml albo mniej, należy używać strzykawki z zielonym nadrukiem 3 ml. Jeśli wyliczona dawka jest większa niż 3,0 ml, należy używać strzykawki z fioletowym nadrukiem 6 ml. Wyliczoną dawkę należy zaokrąglić do najbliższej wartości na podziałce. Dawkowanie w przypadku szczególnie zawężonych grup pacjentów opisano w Charakterystyce Produktu Leczniczego leku Fintepla (ChPL Fintepla).
Sposób podawania	Doustnie
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Fenfluramina jest lekiem powodującym uwolnienie serotoniny, w wyniku czego pobudza wiele podtypów receptora 5-HT poprzez uwalnianie serotoniny. Fenfluramina może zmniejszać napady padaczkowe, działając jako agonista określonych receptorów serotoninowych w mózgu, w tym receptorów 5-HT1D, 5-HT2A i 5-HT2C, a także oddziałując na receptor sigma-1. Dokładny mechanizm działania fenfluraminy w przypadku zespołu Dravet i zespołu Lennoxa-Gastauta jest nieznany.

Tab. 21. Zalecenia dotyczące dawkowania w przypadku zespołu Dravet.

	bez przyjmowania styrypentolu	przyjmowanie styrypentolu
Dawka początkowa - pierwszy tydzień	0,1 mg/kg mc. przyjmowane dwa razy na dobę (0,2 mg/kg mc. na dobę)	
Dzień 7. - drugi tydzień*	0,2 mg/kg mc. dwa razy na dobę (0,4 mg/kg mc. na dobę	Dawka podtrzymująca 0,2 mg/kg mc. dwa razy na dobę (0,4 mg/kg mc. na dobę)
Dzień 14. - dalsze zwiększanie dawki zgodnie z zapotrzebowaniem*	0,35 mg/kg mc. dwa razy na dobę (0,7 mg/kg mc. na dobę)	Nie dotyczy
Maksymalna zalecana dawka	26 mg (13 mg dwa razy na dobę, tj. 6,0 ml dwa razy na dobę)	17 mg (8,6 mg dwa razy na dobę, tj. 4,0 ml dwa razy na dobę)

** * U pacjentów tolerujących fenfluraminę i wymagających dalszego ograniczenia napadów. U pacjentów wymagających szybszego dostosowywania dawki można ją zwiększać co 4 dni.

3.1.1 Status rejestracyjny technologii

W tabeli poniżej przestawiono status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Tab. 22. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18 grudnia 2020 r. Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu: EU/1/20/1491/001-004
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt Fintepla jest wskazany 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.

Status leku sierocego	Pozytywny.
Warunki dopuszczenia do obrotu	**Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. *Periodic safety update reports*, PSURs).** Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków. Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

3.1.2 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (tj.: sól sodową parahydroksybenzoesanu etylu (E 215), sól sodową parahydroksybenzoesanu metylu (E 219), sukralozę (E 955), hydroksyetylocelulozę (E 1525), monosodu fosforan (E 339), disodu fosforan (E 339), aromat wiśniowy w proszku: gumę arabską (E 414), glukozę (z kukurydzy), etylu benzoesan, naturalne preparaty aromatyzujące, naturalne substancje aromatyzujące, substancje aromatyzujące, maltodekstrynę (z kukurydzy), siarki dwutlenek (E 220), potasu cytrynian (E 332), kwas cytrynowy jednowodny (E 330), wodę do wstrzykiwań);
- Choroba zastawki aortalnej lub mitralnej serca;
- Tętnicze nadciśnienie płucne;
- Stosowanie w ciągu 14 dni od podania inhibitorów monoaminooksydazy ze względu na zwiększone ryzyko zespołu serotoninowego.

3.1.3 Przedawkowanie

Dostępne są jedynie ograniczone dane na temat skutków klinicznych przedawkowania fenfluraminy i sposobu postępowania w takim przypadku. Po zastosowaniu fenfluraminy w dawkach znacznie większych niż dawki uwzględnione w programie badań klinicznych zgłaszano występowanie: pobudzenia, senności, splątania, uderzeń gorąca, drżenia (lub dreszcze), gorączki, potliwości, bólu brzucha, hiperwentylacji i rozszerzonych, niereagujących źrenic. Należy ściśle monitorować parametry życiowe, a w przypadku drgawek, arytmii lub trudności w oddychaniu – zastosować leczenie wspomagające.

3.1.4 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa dla zespołu Dravet

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi są: zmniejszone łaknienie (44,2%), biegunka (30,8%), gorączka (25,6%), zmęczenie (25,6%), zakażenie górnych dróg oddechowych (20,5%), letarg (17,5%), senność (15,4%) oraz zapalenie oskrzeli (11,6%).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane fenfluraminy zgłaszane w badaniach klinicznych kontrolowanych placebo są wymienione w poniższych tabelach według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Częstość występowania zdefiniowano następująco: bardzo często (≥1/10) albo często (≥1/100 do <1/10).

Tab. 23. Działania niepożądane w przypadku zespołu Dravet.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często	Często
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie oskrzeli, zakażenie górnych dróg oddechowych	Zakażenie ucha
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszone łaknienie	
Zaburzenia psychiczne		Nietypowe zachowanie, drażliwość
Zaburzenia układu nerwowego	Letarg, senność, stan padaczkowy, drżenie	
Zaburzenia żołądka i jelit	Zaparcia, biegunka, wymioty	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka, zmęczenie	
Badania diagnostyczne	Zmniejszenie stężenia glukozy we krwi, nieprawidłowości w badaniu echokardiograficznym (śladowa fala zwrotna), zmniejszenie masy ciała	
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Upadek	

3.2 Status refundacyjny w Polsce

Fenfluramina nie jest obecnie refundowana w Polsce ani w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennoxa-Gastauta ani z zespołem Dravet (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).**

3.2.1 Warunki refundacji dla fenfluraminy

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowego programu lekowego pt. „Leczenie napadów padaczkowych związanych z zespołem Dravet i zespołem Lennoxa-Gastauta jako dodatek do leczenia z innymi lekami przeciwpadaczkowymi u pacjentów w wieku od 2 lat (ICD-10: G40.4)". Propozycję zapisów dla fenfluraminy w ramach wnioskowanego, nowego programu lekowego przedstawiono w Aneksie 7.1. W związku z tym, że fenfluramina nie jest refundowana w żadnym wskazaniu w Polsce, wymagane będzie utworzenie nowej grupy limitowej (Obwieszczenie MZ 2023).

Tab. 24. Wnioskowany sposób finansowania.

Proponowana cena zbytu netto	[redacted]
Kategoria dostępności refundacyjnej	program lekowy
Poziom odpłatności	bezpłatnie
Grupa limitowa	nowa grupa limitowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[redacted]

Tab. 25. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Leczenie napadów padaczkowych związanych z zespołem Dravet i zespołem Lennoxa-Gastauta jako dodatek do leczenia z innymi lekami przeciwpadaczkowymi u pacjentów w wieku od 2 lat (ICD-10: G40.4)
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	[redacted]
Monitorowanie w programie	[redacted]
Określenie czasu leczenia w programie	[redacted]
Kryteria wyłączenia z programu	[redacted]

	[redacted]

3.2.2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny

Obecnie w Polsce fenfluramina (Fintepla®) nie jest finansowana ze środków publicznych.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowego programu lekowego, uwzględniającego leczenie chorych w wieku od 2 lat z napadami padaczkowymi związanymi z zespołem Dravet i zespołem Lennoxa-Gastauta.

Zgodnie z ustawą o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych Minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego do kategorii odpłatności „bezpłatnie".

W związku z powyższym, fenfluramina kwalifikuje się do poziomu refundacji 100% (kategoria odpłatności dla pacjenta: bezpłatne).

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

3.2.3 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT

Fenfluramina była wcześniej oceniana przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Dravet jako dodatku do leczenia innymi lekami przeciwpadaczkowymi u pacjentów w wieku od 2 lat. Fintepla® uzyskała pozytywną rekomendację Rady Przejrzystości oraz negatywną rekomendację Prezesa AOTMiT (szczegóły patrz Tab. 28). Omawiana technologia lekowa została ponadto wpisana na listę technologii o wysokim poziomie innowacyjności z dnia 30.05.2022 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 leczeniu zespołu Dravet ocenie AOTMiT podlegały dotychczas następujące technologie:

- Epidyolex (kannabidiol) - pozytywna rekomendacja RP i Prezesa AOTMiT (zlecenie nr 46/2023);
- Epidyolex (kannabidiol) - Rada Przejrzystości rekomenduje rozważenie umieszczenia w wykazie technologii lekowych o wysokiej wartości klinicznej (ORP nr 119/2021);
- leki zawierające substancję czynną brivaracetamum - pozytywna rekomendacja RP (zlecenie nr 234/2020);
- Bedrolite (cannabis flos bedrolite) - pozytywna rekomendacja RP i negatywna rekomendacja Prezesa AOTMiT (zlecenie nr 124/2019);
- Diacomit (styrypentol) - pozytywna rekomendacja RP i Prezesa AOTMiT (zlecenia nr 141/2016, 142/2016, 143/2016);
- Synacthen Depot (Tetracosactidum) - pozytywna rekomendacja RP i Prezesa AOTMiT (zlecenie nr 088/2013);

W leczeniu zespołu Lennoxa-Gastauta ocenie AOTMiT podlegały dotychczas następujące technologie:

- Epidyolex (kannabidiol) - pozytywna rekomendacja RP i Prezesa AOTMiT (zlecenie nr 46/2023);
- Inovelon (rufinamid) - pozytywna rekomendacja RP i Prezesa Agencji (Zlecenia nr 63/2022 i nr 26/2019);
- Epidyolex (kannabidiol) - pozytywna rekomendacja RP i Prezesa Agencji (Zlecenie nr 103/2021);

- Epidyolex (kannabidiol) - Rada Przejrzystości rekomenduje rozważenie umieszczenia w wykazie technologii lekowych o wysokiej wartości klinicznej niżej wymienionych technologii lekowych (ORP nr 119/2021);
- Synacthen (tetracosactidum) i Synacthen Depot (tetracosactidum) - pozytywna rekomendacja RP i Prezesa Agencji (zlecenia nr 287/2020, nr 139/2017 i nr 088/2013);
- leki zawierające substancję czynną brivaracetamum - pozytywna rekomendacja RP (zlecenie nr 234/2020);
- Taloxa (felbamat) - pozytywna rekomendacja RP i Prezesa Agencji (zlecenie nr 101/2013).

Szczegółowe Stanowiska/Opinie/Rekomendacje Rady Przejrzystości/Prezesa AOTMiT, dotyczące leków dedykowanych zespołowi Dravet przedstawiono w Tab. 29.

Tab. 28. Opinia Rady Przejrzystości, dotycząca oceny produktu Fintepla® (fenfluramina).

Nr i data wydania	Opinia RP	Rekomendacje Prezesa AOTMiT
ORP nr 25/2022 z dnia 21 lutego 2022 roku w sprawie technologii lekowych ocenianych pod kątem uwzględnienia na wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności	Rada Przejrzystości rekomenduje uwzględnienie w wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności w drugiej kolejności (kategoria A/B) produktu Fintepla (fenfluramina (fenfluraminy chlorowodorek)) we wskazaniu: napady padaczkowe związane z zespołem Dravet, jako dodatek do leczenia innymi lekami przeciwpadaczkowymi u pacjentów w wieku od 2 lat (jedna z wybranych technologii spośród przedstawionych przez Agencję do oceny Rady). *Uzasadnienie:* Dokonując wyboru technologii spośród zakwalifikowanych przez AOTMiT do oceny w ramach opracowania wykazu technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności, w zakresie chorób onkologicznych i chorób rzadkich, Rada Przejrzystości kierowała się następującymi kryteriami: • Istotność schorzenia (lub wskazania szczegółowego), na które składają się: ciężkość skutków i występowanie w Polsce. • Zaspokojenie potrzeby zdrowotnej - dostępność w Polsce i skuteczność dostępnych technologii lekowych w tym schorzeniu. • Siła wnioskowanej interwencji, uwzględniając jej skuteczność i bezpieczeństwo (działania	Produkt Fintepla (fenfluramina) znalazł się w wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności z dnia 25 lutego 2022 r, ustanawianym przez Prezesa AOTMiT, we wskazaniu napady padaczkowe związane z zespołem Dravet, jako dodatek do leczenia innymi lekami przeciwpadaczkowymi u pacjentów w wieku od 2 lat.

Nr i data wydania	Opinia RP	Rekomendacje Prezesa AOTMiT
	niepożądane) w rozpatrywanym wskazaniu. • Istotność najważniejszego punktu końcowego. • Jakość dostępnych dowodów naukowych. Rada przyznawała wagi poszczególnym kryteriom, w zależności od rodzaju wskazań oraz charakterystyki danych klinicznych. Wyboru dokonywano spośród technologii przedstawionych w raporcie AOTMiT, które Europejska Agencja Leków zarejestrowała jako leki służące do terapii chorób nowotworowych lub określonych jako sieroce w okresie od 27 listopada 2020 r. do 26 listopada 2021 r. Technologie rekomendowane podzielono na 3 kategorie – A (rekomendowane w pierwszej kolejności), A/B (rekomendowane w drugiej kolejności) i B (rekomendowane w trzeciej kolejności). Technologie, które uzyskały najniższą ocenę w opinii Rady uznano za nierekomendowane.	
Zlecenie nr 68/2022 SRP nr 102/2022 z dnia 14 listopada 2022 roku Rekomendacja nr 105/2022 z dnia 14 grudnia 2022 r. Prezesa AOTMiT	Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wydawanie zgód na refundację leku Fintepla (fenfluramina) we wskazaniu: zespół Dravet u pacjentów powyżej 2. roku życia. Jednocześnie Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne wydawanie zgód na refundację leku Fintepla (fenfluramina) we wskazaniach: padaczka, padaczka lekooporna w ramach importu docelowego. *Główne argumenty decyzji:*	Prezes Agencji nie rekomenduje wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Fintepla (fenfluramina) we wskazaniach: padaczka, padaczka lekooporna, zespół Dravet u pacjentów powyżej 2. r.ż. w na podstawie art. 39 ust o ref. *Uzasadnienie:* W wyniku przeprowadzonej analizy odnaleziono dowody naukowe i wytyczne kliniczne obejmujące leczenie fenfluraminą (FFA) jednak tylko w zakresie wskazania zespół Dravet. Warto zwrócić uwagę, że wytyczne kliniczne w przypadku terapii pacjenta z padaczką lekooporną wskazują na konieczność stosowania indywidualnego podejścia. Zalecają, by z uwagi na mnogość dostępnych terapii, podstawą wyboru leku przeciwpadaczkowego była znajomość jego profilu farmakologicznego, mechanizmu działania oraz występowania potencjalnych

Nr i data wydania	Opinia RP	Rekomendacje Prezesa AOTMiT
	Dostępne dane kliniczne wskazują na dobrą skuteczność leku w terapii napadów padaczkowych u pacjentów z zespołem Dravet. Profil bezpieczeństwa jest zadowalający. Według opinii ekspertów finansowanie fenfluraminy u pacjentów z zespołem Dravet i padaczką jest zasadne. Rekomendacje refundacyjne są pozytywne. Należy zauważyć, że w badaniach klinicznych nie brali udziału pacjenci z innych populacji pacjentów z padaczką i padaczką lekooporną. W chwili obecnej brak jest danych potwierdzających skuteczność i bezpieczeństwo leku także w szerszej populacji pacjentów z padaczką.	objawów niepożądanych. Odnaleziono dwa badania pierwotne: Lagae 2019 i Nabbout 2020 oraz trzy przeglądy systematyczne: Linley 2022; Wu 2022, Devi 2021, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo FFA w zespole Dravet. Podsumowując wyniki w zakresie skuteczności stwierdzono, że stosowanie FFA u pacjentów z zespołem Dravet wiąże się z istotną statystycznie redukcją miesięcznej częstości napadów padaczkowych o 74,9% (-100; 196,4) dla dawki FFA 0,7 mg/kg (Lagae 2019) i o 54,0% (35,6%- 67,2%) w przypadku dawki FFA 0,4 mg/kg (Nabbout 2020 – w tym badaniu FFA stosowano w skojarzeniu z styrypentolem). Wynik w tym punkcie końcowym dla dawki FFA 0,2 mg/kg nie był istotny statystycznie. Odsetek pacjentów z ≥50% zmniejszeniem miesięcznej częstości napadów padaczkowych wyniósł dla FFA przy dawce 0,2 mg/kg - 38%, 0,7 mg/kg - 68%, dla PLC 5% (Lagae 2019), a dla FFA dawka 0,4 mg/kg - 53,5% w grupie kontrolnej 4,5% (Nabbout 2020). W przypadku punktu końcowego jakość życia w badaniu Lagae 2019 wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej, zaś w Nabbout 2020 nie były jednoznaczne. Z analizy dostępnych danych wynika, że produkt Fintepla posiada akceptowalny profil bezpieczeństwa w populacji pacjentów z zespołem Dravet. W badaniach nie stwierdzono występowania zdarzeń niepożądanych o szczególnym znaczeniu (ang. *adverse events of special interest*, AESI) takich jak choroba zastawkowa serca czy nadciśnienie płucne. Niemniej jednak nie można wykluczyć pojawienia się takich działań ubocznych przy długim okresie leczenia, a także występowania niebezpiecznych interakcji z innymi lekami. Warto zauważyć, iż w latach siedemdziesiątych dwudziestego wieku FFA używano w wysokich dawkach 60-120 mg/dzień jako lek wspomagający leczenie otyłości. Po dwudziestu latach lek został wycofany z powodu pojawiania się doniesień, że jego stosowanie jest związane z pojawianiem się choroby zastawkowej serca. Na niepewność wnioskowania o skuteczności klinicznej w padaczce lekoopornej wpływa brak dowodów w zakresie stosowania FFA w leczeniu padaczki i padaczki opornej na leczenie. Ponadto do najważniejszych ograniczeń odnalezionych badań można zaliczyć krótki czas obserwacji, brak możliwości oceny odległych efektów leczenia (w perspektywie kilku lat), niewielkie grupy pacjentów biorących udział w badaniach randomizowanych, a dodatkowo występują różnice w charakterystyce grup interwencji/placebo (różne liczby napadów, różnice w stosowanych dotychczas terapiach). W zależności od przyjętych źródeł danych (dawkowania oraz cen) roczny koszt stosowania FFA u jednego pacjenta będzie wynosił od 107 422,24 zł. do 375 977,84 zł., natomiast w prognozowanej populacji (1005 osób) od 107 do 377 mln zł. Ograniczeniem analizy jest przede wszystkim niepewność w zakresie wielkości populacji

Nr i data wydania	Opinia RP	Rekomendacje Prezesa AOTMiT
		docelowej, rzeczywistej ceny leku oraz czasu leczenia. Odnaleziono 3 pozytywne rekomendacje refundacyjne dla FFA: brytyjską (NICE 2022), francuską (HAS 2021), niemiecką (G-BA 2021), jednak dotyczą one tylko leczenia napadów padaczkowych związanych z zespołem Dravet u pacjentów od 2. roku życia jako terapia wspomagająca dla innych leków przeciwpadaczkowych. Odnosząc się do oceny wpływu refundacji na organizację leczenia ww. technologią lekową, należy zauważyć, że stosowanie i finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii wiąże się z szeregiem niepewności wynikających z badań naukowych, dawkowania i kosztów leczenia oraz diagnozą zespołu Dravet i wielkością populacji docelowej. Natomiast potencjalne korzyści wynikające z zastosowania leku oraz ich wpływ na niezaspokojoną potrzebę zdrowotną był wzięty pod uwagę przy tworzeniu Wykazu technologii lekowym o wysokim poziomie innowacyjności, w którym lek został ujęty i który optymalnie odpowiada na wszystkie wątpliwości związane z finansowaniem leku ze środków publicznych.

Tab. 29. Stanowiska AOTMiT dla terapii stosowanych w leczeniu zespołów Lennoxa-Gastauta oraz Dravet.

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
Zlecenie 088/2013 SRP nr 84/2013 z dnia 27 maja 2013 r. Rekomendacja nr 61/2013 z dnia 27 maja 2013 r. Prezesa AOTMiT	Synacthen Depot (Tetracosactidum) ampułki 1 mg/ml we wskazaniach: padaczka lekooporna pod postacią: zespołu Westa, zespołu Dravet, zespołu Lennoxa-Gastauta; padaczka o nieustalonej etiologii - napady o morfologii napadów tonicznych występujące gromadnie z nabytymi zaburzeniami mowy o spektrum zespołu Landau-Kleffnera; zespół	**<u>Stanowisko Rady Przejrzystości</u>:** Rada uważa za zasadne wydawanie zgody na refundację produktu leczniczego Synacthen Depot (Tetracosactidum) ampułki á 1 mg/ml we wskazaniach: padaczka lekooporna pod postacią: zespołu Westa, zespołu Dravet, zespołu Lennoxa-Gastauta; padaczka o nieustalonej etiologii - napady o morfologii napadów tonicznych występujące gromadnie z nabytymi zaburzeniami mowy o spektrum zespołu Landau-Kleffnera; zespół Kinsbourne'a w przebiegu choroby nowotworowej - nerwiaka zarodkowego współczulnego. *Uzasadnienie:* Istnieje naukowy dowód, że Synacthen Depot (Tetracosactidum) ampułki á 1 mg/ml jest efektywnym produktem leczniczym w zespole Westa. Wobec rzadkości pozostałych, wymienionych we wniosku padaczek lekoopornych (zespół Dravet, zespół Lennoxa-Gastauta; padaczka o nieustalonej etiologii - napady o morfologii napadów tonicznych występujące gromadnie z nabytymi zaburzeniami mowy o spektrum zespołu Landau-Kleffnera; zespół Kinsbourne'a w przebiegu nerwiaka zarodkowego

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	Kinsbourne'a w przebiegu choroby nowotworowej - nerwiaka zarodkowego współczulnego	współczulnego) brak dowodów naukowych, jednak na wartość leku w tych padaczkach wskazują opinie krajowych ekspertów, specjalistów z zakresu neurologii i neurologii dziecięcej. **Rekomendacja Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych**: Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Synacthen Depot (octan tetrakozaktydu), ampułki á 1 mg/ml we wskazaniach: Padaczka lekooporna pod postacią: Zespołu Westa, Zespołu Dravet, Zespołu Lennoxa- Gastauta, Padaczka o nieustalonej etiologii - napady o morfologii napadów tonicznych występujące gromadnie z nabytymi zaburzeniami mowy o spektrum zespołu Landau-Kleffnera; Zespół Kinsbourne'a w przebiegu choroby nowotworowej - nerwiaka zarodkowego współczulnego. *Uzasadnienie*: Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości1 , uważa, że efektywność produktu leczniczego Synacthen Depot (octan tetrakozaktydu) ampułki á 1 mg/ml w zespole Westa została naukowo udowodniona. Stosowanie tetrakozaktydu pozwala na lepszą kontrolę napadów zgięciowych w przebiegu choroby w porównaniu do innych leków przeciwpadaczkowych. Brak jest dowodów naukowych dla pozostałych, wymienionych we wniosku padaczek lekoopornych (zespół Dravet, zespół Lennoxa-Gastauta; padaczka o nieustalonej etiologii - napady o morfologii napadów tonicznych występujące gromadnie z nabytymi zaburzeniami mowy o spektrum zespołu Landau-Kleffnera; zespół Kinsbourne'a w przebiegu nerwiaka zarodkowego współczulnego) z uwagi na bardzo małą częstość ich występowania. Jednakże na skuteczność leku w tych padaczkach wskazują opinie krajowych ekspertów, specjalistów z zakresu neurologii i neurologii dziecięcej. Mając na uwadze powyższe, finansowanie przedmiotowej technologii wydaje się zasadne.
Zlecenie 101/2013 SRP nr 1792013 z dnia 26 sierpnia 2013 r. Rekomendacja nr 113/2013 z dnia 26	Taloxa (felbamat) tabletki 400 mg i 600 mg oraz zawiesina doustna 0,12 g/ml we wskazaniach: zaburzenia neurorozwojowe, padaczka lekooporna pod postacią zespołu Lennoxa-Gastaut	**Stanowisko Rady Przejrzystości**: Rada Przejrzystości uważa za zasadne wydawanie zgody na refundację produktu leczniczego Taloxa jedynie we wskazaniu: padaczka lekooporna pod postacią: zespołu Lennoxa-Gastaut. Rada Przejrzystości uważa za niezasadne wydawanie zgody na refundację produktu leczniczego Taloxa we wskazaniu: zaburzenia neurorozwojowe. *Uzasadnienie*: Zespół Lennoxa–Gastauta jest jednym z najcięższych zespołów padaczkowych rozpoczynających się w dzieciństwie. Należy do grupy padaczek lekoopornych. Rocznie w kraju jest leczonych kilkanaście dzieci.

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
sierpnia 2013 r. Prezesa AOTMiT		Lek Taloxa, który u części leczonych jest skuteczny, podawany jest w politerapii, łącznie z innymi preparatami. Ma on poważne objawy uboczne, stąd jest przeciwskazany przy niedokrwistości aplastycznej i niewydolności wątroby. U leczonych pacjentów konieczna jest ocena wydolności wątroby oraz morfologii krwi - co 2 miesiące badanie transaminaz i morfologii krwi z rozmazem. Brak jest przekonywujących dowodów naukowych, aby lek Taloxa był skuteczny w leczeniu zaburzeń neurorozwojowych. **Rekomendacja Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych**: Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Taloxa (felbamat) tabletki á 400 mg i 600 mg oraz zawiesina doustna 0,12 g/ml we wskazaniu: padaczka lekooporna pod postacią Zespołu Lennoxa-Gastauta. Prezes Agencji nie rekomenduje wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Taloxa (felbamat) tabletki á 400 mg i 600 mg oraz zawiesina doustna 0,12 g/ml we wskazaniu: zaburzenia neurorozwojowe. *Uzasadnienie*: Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że brak jest dowodów naukowych skuteczności leku felbamat w leczeniu zaburzeń neurorozwojowych. Istnieją natomiast dowody naukowe, świadczące o skuteczności felbamatu w szczególnej grupie pacjentów, jaką stanowią chorzy na padaczkę lekooporną pod postacią zespołu Lennoxa-Gastauta. Felbamat jest stosowany w politerapii, łącznie z innymi preparatami i znacząco poszerza spektrum opcji terapeutycznych dla tego opornego na leczenie zespołu. Polscy eksperci kliniczni, do których Agencja wystąpiła o opinię, popierają finansowanie leku ze środków publicznych w przedmiotowym wskazaniu Jednocześnie, mając na uwadze światowe wytyczne i dostępne badania kliniczne, konieczne jest monitorowanie terapii pod kątem występowania ciężkich działań niepożądanych, do których zalicza się anemia aplastyczna i niewydolność wątroby. U leczonych pacjentów konieczna jest ocena wydolności wątroby oraz morfologii krwi - co 2 miesiące badanie transaminaz i morfologii krwi z rozmazem.
Zlecenia nr 141/2016, 142/2016, 143/2016 SRP nr 85/2016, 87/2016, 88/2016 z dnia 8	Diacomit (styrypentol) 250 mg, kapsułki, 60 sztuk, kod EAN 5909990017232, we wskazaniu: w skojarzeniu z klobazamem i walproinianem w terapii	**Stanowisko Rady Przejrzystości:** Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Diacomit (styrypentol) 250 mg, kapsułki, 60 sztuk, kod EAN 5909990017232, we wskazaniu: w skojarzeniu z klobazamem i walproinianem w terapii wspomagającej u pacjentów cierpiących na ciężką mioklonicznią padaczkę niemowląt (severe myoclonic epilepsy of infancy [SMEI], zespół Dravet) z uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi opornymi na leczenie klobazamem i walproinianem, w ramach nowej grupy limitowej: „leki

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
sierpnia 2016 roku Rekomendacja nr 51/2016 z dnia 10 sierpnia 2016 r. Prezesa AOTMiT	wspomagającej u pacjentów cierpiących na ciężką miokloniczną padaczkę niemowląt (*severe myoclonic epilepsy of infancy* [SMEI], zespół Dravet) z uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi opornymi na leczenie klobazamem i walproinianem	przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego – styrypentol", jako leku dostępnego w aptece na receptę za odpłatnością ryczałtową. Warunkiem refundacji jest wprowadzenie instrument podziału ryzyka, w postaci cappingu (populacja zgodna z analizami przedstawionymi przez wnioskodawcę). *Uzasadnienie:* Lek ma status leku sierocego i dotyczy choroby rzadkiej. W tej sytuacji dostępne wyniki badań można uznać za odpowiednio dokumentujące jego skuteczność. Przeprowadzona metaanaliza RCT STICLO Francja i Włochy wykazała, iż pacjenci stosujący terapię styrypentolem z walproinianem i klobazamem mają istotnie statystycznie większe prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie niż pacjenci leczeni placebo, walproinianem i klobazamem, zarówno oceniane względnie (ponad 10-krotnie większe), jak i bezwzględnie (o 63% większe). Wyniki badań otwartych potwierdzają skuteczność omawianego leku oraz akceptowalny poziom bezpieczeństwa jego stosowania. Zdaniem eksperta skuteczność innych leków w tłumieniu napadów padaczkowych w zespole Dravet jest niezadawalająca i ten lek powinien być jak najszybciej wprowadzony do użytku. Trzy z czterech dostępnych rekomendacji refundacyjnych z innych krajów zawierają zastrzeżenia do efektywności kosztowej leku. Dwie są z tego powodu negatywne, a jedna warunkowa. Jedna rekomendacja pozytywna zawiera ograniczenia zakresu jego refundacji. Lek w większości przypadków będzie najprawdopodobniej stosowany przez wiele lat i liczba przyjmujących pacjentów będzie rosła. Warunkiem refundacji jest wprowadzenie instrumentu podziału ryzyka, w postaci cappingu (populacja zgodna z analizami przedstawionymi przez wnioskodawcę). **<u>Rekomendacja Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych</u>**: Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktów leczniczych: • Diacomit (styrypentol) 250 mg, kapsułki, 60 sztuk, EAN 5909990017232; • Diacomit (styrypentol) 500 mg, kapsułki, 60 sztuk, EAN 5909990017263; • Diacomit (styrypentol) 250 mg, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 60 saszetek, EAN 5909990017294; • Diacomit (styrypentol) 500 mg, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 60 saszetek, EAN 5909990017331, w skojarzeniu z klobazamem i walproinianem w terapii wspomagającej u pacjentów cierpiących na ciężką miokloniczną padaczkę niemowląt (*severe myoclonic epilepsy of infancy* [SMEI], zespół Dravet) z uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi opornymi na leczenie klobazamem i walproinianem. *Uzasadnienie:*

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
		Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Diacomit we wnioskowanym wskazaniu. Randomizowane badanie kliniczne STICLO Francja wykazało, że dla pierwszorzędowego punktu końcowego, jakim jest odpowiedź na leczenie, definiowana jako uzyskanie przynajmniej 50% zmniejszenia częstości napadów padaczkowych, uzyskano większy odsetek odpowiedzi na leczenie (71,4%) w grupie pacjentów otrzymujących styrypentol (STP) w skojarzeniu z walproinianem (VPA) i klobazamem (CLB) niż w grupie otrzymującej placebo (PLC) + walproinian + klobazam (5,0%) w okresie obserwacji równym 2 miesiące. Metaanaliza badań wskazała, że pacjenci stosujący terapię STP+VPA+CLB mają istotnie statystycznie ponad 10-krotnie większe prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie niż pacjenci leczeni PLC+VPA+CLB. W grupie pacjentów przyjmujących styrypentol odnotowano częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych ogółem, ale nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w zakresie ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zakończenia leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych. Interpretując powyższe wyniki należy mieć na uwadze, że badanie, na którym oparto analizę kliniczną, dotyczy jedynie styrypentolu w postaci kapsułek, chociaż oceniany wniosek dotyczy również proszku do sporządzania zawiesiny doustnej. W badaniu tym nie oceniano wpływu na zmniejszenie zaburzeń psychoruchowych/opóźnienia umysłowego, przeżycie pacjentów czy jakość życia. Z uwagi na heterogeniczność badań dla komparatorów niemożliwe było porównanie ocenianej interwencji ze schematami zawierającymi topiramat (TPM), tj. TPM+VPA+CLB oraz lewetyracetam (LEV), tj. LEV+VPA+CLB. Analiza ekonomiczna wnioskodawcy wskazuje na efektywność kosztową stosowania terapii STP+VPA+CLB względem VPA+CLB (ICUR ok. 111 tys. zł/QALY), chociaż obliczenia Agencji wskazują na możliwe przekroczenie progu opłacalności kosztowej dla tego porównania (ICUR ok. 141 tys. zł/QALY). Jednocześnie oceniana interwencja nie jest efektywna kosztowo względem TPM+VPA+CLB oraz LEV+VPA+CLB. Ograniczeniem oszacowań względem VPA+CLB jest ekstrapolacja na dożywotni horyzont czasowy efektów zdrowotnych, które dotyczyły 2-miesięcznego okresu obserwacji. W przypadku porównania z TPM+VPA+CLB oraz LEV+VPA+CLB analizę oparto na niepewnych danych klinicznych. Według oszacowań wnioskodawcy refundacja ocenianej technologii spowoduje wzrost wydatków NFZ o 0,7 mln zł w pierwszym roku oraz o ok. 1,2 mln zł rocznie w kolejnych latach. Obliczenia Agencji wskazują, że wzrost ten może być większy - od 1,0 mln zł w pierwszym roku refundacji do 1,8 mln zł rocznie w latach kolejnych. W związku z ryzykiem znacznego obciążenia budżetu płatnika w przypadku niedoszacowania populacji, zasadne byłoby zawarcie umowy o współdzieleniu ryzyka, która zapewniłaby nieprzekroczenie przez płatnika określonego poziomu wydatków.
Zlecenie nr 234/2020	Leki zawierające substancję czynną brivaracetamum w zakresie wskazań do	**Opinia Rady Przejrzystości**: Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną brivaracetamum, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
ORP nr 258/2020 z dnia 5 października 2020 roku	stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj. w terapii dodanej po co najmniej trzech nieudanych próbach leczenia u dzieci 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	niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. terapia dodana po co najmniej trzech nieudanych próbach leczenia u dzieci 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, pod warunkiem obniżenia ceny i ograniczenia populacji do dzieci powyżej 4 roku życia. *Uzasadnienie:* Encefalopatie padaczkowe o wczesnym wieku zachorowania stanowią grupę zespołów padaczkowych, charakteryzujących się występowaniem lekoopornych lub trudnych w opanowaniu napadów padaczkowych i współwystępują z zaburzeniami poznawczymi, neurorozwojowymi i behawioralnymi. W roku 2017 Rada Przejrzystości i Prezes AOTMIT zaopiniowali pozytywnie refundację produktu leczniczego Briviact, zawierającego brywaracetam, w ramach terapii dodanej u chorych powyżej 16. roku życia z padaczką ogniskową, z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia, po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej. Analiza skuteczności, przeprowadzona dla wnioskowanej populacji (poniżej 16 r. ż.), oparta o trzy jednoramienne badania retrospektywne (Willems 2018, Nissenkorn 2019 oraz Visa-Rene 2019), wskazuje na możliwą redukcję częstości napadów u części pacjentów z genetycznie uwarunkowanymi encefalopatiami padaczkowymi (EE). Ograniczeniem analizy jest brak wysokiej jakości badań, a odnalezione jednoramienne badania retrospektywne dotyczyły niewielkiej liczby pacjentów pediatrycznych z EE o podłożu genetycznym (21-39%), obejmujących zespoły: Lennoxa-Gastauta, Westa, Dravet oraz innych (bez podziału na pacjentów pediatrycznych i dorosłych). Profil bezpieczeństwa leku wydaje się akceptowalny, ale ograniczeniem analizy bezpieczeństwa jest fakt, że opiera się ona głównie na ekstrapolacji wyników badań przeprowadzonych w populacji osób dorosłych i młodzieży. W 2018 r. Europejska Agencja Leków rozszerzyła wskazanie dotyczące leku o leczenie wspomagające dzieci od 4 r.ż. z częściowymi i/lub uogólnionymi napadami padaczkowymi, uznając stosunek korzyści do ryzyka w populacji pediatrycznej za pozytywny. W odnalezionych rekomendacjach klinicznych (NICE 2020, ILAE 2015, SIGN 2005, nie odniesiono się do terapii w trzeciej i kolejnych liniach leczenia u pacjentów z encefalopatiami padaczkowymi ani do możliwości stosowania brywaracetamu. NICE 2020, w zaleceniach ogólnych, wskazuje, że terapię skojarzoną można rozważyć tylko wtedy, gdy próby monoterapii lekami przeciwpadaczkowymi nie przeniosły efektów terapeutycznych i nie doprowadziły do zmniejszenia lub zniesienia napadów.

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
		Odnaleziono dwie pozytywne rekomendacje refundacyjne, opublikowane w 2018 r. przez komisję AWMSG oraz SMC, dotyczące zastosowania brywaracetamu w populacji pediatrycznej w leczeniu częściowych napadów padaczkowych (POS, ang. *partial-onset seizures*), z wtórnym uogólnieniem lub bez, młodzieży i dzieci w wieku od 4 lat. Zdaniem ekspertów klinicznych, lek jest bezpieczny i dobrze tolerowany, a terapia powinna być refundowana w celu zwiększenia opcji terapeutycznych w padaczkach lekoopornych o podłożu genetycznym. Brak rejestrów oraz rozbieżne szacunki dotyczące liczby chorych, u których byłaby stosowana opiniowana terapia (od 135-497 pacjentów rocznie), nie pozwalają precyzyjnie oszacować wpływu refundacji na budżet, jednak w wariancie najszerszym może ona sięgać nawet kilku milionów. Z tego powodu, konieczne jest obniżenie ceny leku lub wprowadzenie RSS.
Zlecenie nr 139/2017 SRP nr 118/2017 z dnia 30 października 2017 roku SRP nr 119/2017 z dnia 30 października 2017 roku Rekomendacja nr 66/2017 z dnia 31 października 2017 r. Prezesa AOTMiT	Synacthen (tetrakozaktyd), Synacthen Depot(tetrakozaktyd) we wskazaniach: padaczka lekooporna, padaczka lekooporna pod postacią zespołu Westa, padaczka lekooporna pod postacią zespołu Lennoxa-Gastauta, zespół Kinsbourne'a - zespół opsoklonie-mioklonie, zespół Landaua Kleffnera - zespół nabytej afazji z padaczką	**<u>Stanowiska Rady Przejrzystości</u>**: Rada Przejrzystości uważa za zasadne wydawanie zgód na refundację leków Synacthen (tetrakozaktyd) roztwór do iniekcji á 0,25 mg/ml i ynacthen Depot (tetrakozaktyd) roztwór do iniekcji á 1 mg/ml, we wskazaniach: padaczka lekooporna, padaczka lekooporna pod postacią zespołu Westa, padaczka lekooporna pod postacią zespołu Lennoxa-Gastauta, zespół Kinsbourne'a - zespół opsoklonie-mioklonie, zespół Landaua Kleffnera - zespół nabytej afazji z padaczką. *Uzasadnienie*: Produkt leczniczy Synacthen (tetrakozaktyd) (oraz Synacthen Depot (tetrakozaktyd)) jest to syntetyczny polipeptyd zawierający pierwsze 24 aminokwasy naturalnej kortykotropiny. Działa szybciej, lecz krócej niż naturalna kortykotropina. Preparaty depot wykazują działanie przedłużone do 24-36 h. Padaczka jest przewlekłą chorobą ośrodkowego układu nerwowego. Charakteryzuje się występowaniem nieprowokowanych napadów, w czasie których mogą występować zaburzenia świadomości, zachowania, emocji, czynności ruchowych, czuciowych lub wegetatywnych, dostrzegalne przez chorego lub jego otoczenie. Padaczka lekooporna jest rozpoznawana, gdy dwie, kolejne próby interwencji lekowych w monoterapii lub terapii dodanej (dobrze tolerowanych, właściwie dobranych i odpowiednio użytych) nie doprowadzą do osiągnięcia utrwalonej i pełnej kontroli napadów. Ok. 20-30% chorych ma padaczkę oporną na leczenie. Następstwami opornej padaczki mogą być dysfunkcje i utrata niezależności, zaburzenie funkcji

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
		intelektualnych oraz większa możliwość wystąpienia objawów neurotoksycznych. Umieralność chorych na padaczkę jest 2-4 razy większa niż w populacji ogólnej. Padaczka lekooporna, pod postacią zespołu Westa, to rzadka, neurologiczna choroba. Jest ona zbiorem objawów charakteryzujących się napadami padaczkowymi/zgięciowymi, nieprawidłowymi wzorcami fal mózgowych (hipsarytmią) i niesprawnością intelektualną. Jest najczęstszym rodzajem epileptycznej encefalopatii. Może wystąpić u zdrowych niemowląt i u tych, z nieprawidłowym rozwojem poznawczym. Zespół objawowy wywołany jest zaburzeniami rozwojowymi kory mózgu, stwardnieniem guzowatym, okołourodzeniowym udarem mózgu lub zakażeniem, nieprawidłowościami chromosomalnymi, mitochondrialnymi lub metabolicznymi. Triadę objawów, istotnych do rozpoznania, tworzą: napady spazmu niemowlęcego (napad zgięciowy), opóźnienie rozwoju psychoruchowego i hipsarytmie w badaniu EEG. Choroba ujawnia się zwykle w 3-7 miesiącu życia nagłym, kilkusekundowym skurczem mięśni (przeważnie zgięciowym) tułowia i kończyn, który może się powtarzać klasterowo, kilkukrotnie w ciągu dnia. Napady bywają asymetryczne, mogą się do dołączyć napady ogniskowe. Zespół Lennoxa-Gastauta należy do grupy najcięższych, dziecięcych encefalopatii padaczkowych. Choroba występuje u dzieci po 2 roku życia z częstością 0,7-3,1%. Szacuje się, że stanowi 1-4% wszystkich przypadków dziecięcej padaczki. Ten zespół objawowy, może mieć wiele przyczyn, nierzadko nakładających się na zaburzenia dojrzewania mózgu. Najczęściej są to upadki napadowe (drop attacks), nietypowe napady nieświadomości i nocne napady toniczne, rzadko mioklonicznе. Rozwój psychoruchowy dzieci jest opóźniony od początku występowania napadów. Objawy rozpoczynają się zwykle w okresie niemowlęctwa lub dzieciństwa, najczęściej miedzy 3-5 rokiem życia. Zespół ten jest trudny do leczenia, ponieważ jest oporny na wiele leków przeciwpadaczkowych. Zespół Kinsbourne'a (zespół opsoklonie-mioklonie - OMS) to bardzo rzadkie zapalne zaburzenie neurologiczne, często identyfikowane jako paraneoplastyczne. Charakteryzuje się zaburzeniami oczu, motoryki, zachowania, snu i wymowy. Pojawia się zwykle nagle, często jest ciężkie i może stać się przewlekłe. Najczęściej dotyczy niemowląt i młodszych dzieci (szczyt między 18 miesiącami, a 5-6 rokiem życia), ale może też dorosłych. Najczęściej przyczyną jest guz ocznej jamy ciała, a u ok 50% przypadków - guz embrionalnych komórek nerwowych (neuroblastoma). Zespół Landaua Kleffnera (zespół nabytej afazji z padaczką -LKS) jest dziecięcym zaburzeniem charakteryzującym się utratą zrozumienia językowego (agnozja głosowo-słuchowa) i ekspresją werbalną (afazja) w połączeniu z ciężkimi nieprawidłowymi wynikami EEG podczas snu i napadów klinicznych u większości pacjentów. Przyczyny choroby są nieznane. Typowe objawy pojawiają się między 3-7 rokiem życia, a rzadziej u dzieci młodszych niż 18 miesięcy. W odnalezionych wytycznych klinicznych ACTH (tetrakozaktyd) zalecany jest

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
		do stosowania u pacjentów z zespołem Westa, szczególnie w postaciach o nieznanej etiologii. Oceniana substancja czynna nie była wymieniana w odnalezionych wytycznych dotyczących leczenia pacjentów z padaczką lekooporną czy zespołem LennoxGastaut. Nie odnaleziono wytycznych dotyczących leczenia zespołu Kinsbourne'a. W badaniu (Bitton 2012), dotyczącym stosowania produktu leczniczego Synacthen Depot w zespole Westa, po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia u 80% pacjentów obserwowano kontrolę skurczy w ciągu 2 tygodni leczenia oraz utrzymanie efektu po 0,5 roku i 2 latach obserwacji. Podobnie w innym badaniu (Takuma 1996) 79% pacjentów utrzymało odpowiedź na leczenie tetrakozaktydem po miesiącu od jego zakończenia, przy czym u 40% z nich obserwowano nawrót. W badaniu (Lux 2004) oceniającym, m.in. pacjentów po wcześniejszym leczeniu, Synacthen Depot powodował przerwanie skurczy u 76% osób, natomiast u 91% zniknięcie hipsarytmii. W innym badaniu (Chacova 1998) dotyczącym leczenia produktem Synacthen opornego zespołu Westa u ponad 63-67% pacjentów (w zależności od dawki) obserwowano ustąpienie napadów i poprawę w wynikach EEG. W badaniach dodatkowych dotyczących w większości pacjentów z zespołem Westa tetrakozaktyd (dostępny pod innymi nazwami handlowymi niż te zlecone) powodował dobrą początkową odpowiedź u 42-90% pacjentów (Fukui 2014, Oguni 2006, Miyazaki 1998, Hamano 2006, Ohtsuka 1994, Seki 1990), utrzymanie zahamowania napadów u 16,7-48% pacjentów (Fukui 2014, Miyazaki 1998, Hamano 2006, Oguni 2006), a zupełne zahamowanie wystąpienia napadów drgawkowych u 76-100% pacjentów (Ito 2002, Kondo 2005, Munakata 2014). Po leczeniu tetrakozaktydem do najczęściej obserwowanych działań/zdarzeń niepożądanych należały: nadciśnienie, przerost mięśnia sercowego, infekcje, drażliwość, nieprawidłowości w elektrolitach, podwyższony poziom enzymów wątrobowych, choroba Cushinga, hiperplazje nadnerczy, wzrost napięcia mięśniowego, zaburzenia żołądkowo-jelitowe i dermatologiczne. Odnotowano też, iż wystąpienie ciężkich zdarzeń niepożądanych (infekcje, nadciśnienie, krwotok wewnątrz-czaszkowy) wymagało przerwania leczenia ACTH. Zanotowano też 1 zgon, z powodu ostrej infekcji oraz 4 z powodu infekcji, objawów sercowo-naczyniowych lub o nieznanej przyczynie. Obserwowano także zmniejszenie objętości tkanki mózgowej, przy czym informowano, że u niektórych lub wszystkich pacjentów były to zmiany odwracalne. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania wydaje się, zdaniem Rady, zadowalająca. U małych dzieci leczonych preparatem Synacthen należy regularnie przeprowadzać badania EKG ze względu na ryzyko wystąpienia odwracalnych zaburzeń mięśni sercowych podczas długotrwałego leczenia. Przy indywidualnym dostosowaniu dawki jest mało prawdopodobne, ale nie wykluczone, że Synacthen hamuje rozwój organizmu u dzieci, stąd w przypadku długotrwałego leczenia dzieci należy także sprawdzać wzrost. W 2013 r. zarówno Rada Przejrzystości, jak i Prezes Agencji uznali za zasadne

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
		wydawanie zgód na refundację ww. technologii lekowej w oparciu o odnalezione dowody naukowe. W latach 2015-2016 leczono stu kilkudziesięciu takich pacjentów, a koszty leku wyniosły sto kilkadziesiąt tysięcy złotych. Powyższe schorzenia są bardzo trudne w leczeniu i brak jest konkretnych leków, których skuteczność w tych rzadkich zespołach, potwierdzono. Nie odnaleziono badań dla zastosowania tetrakozaktydu w leczeniu pacjentów z zespołem Kinsbourne'a. Odnaleziono kilka badań, gdzie wśród leczonych pacjentów były osoby z padaczką lekooporną bądź pojedyncze osoby z zespołem Lennox-Gastaut, ale brak jest istotnych dowodów naukowych (oprócz jednostkowych doniesień) potwierdzających skuteczność Synacthen w tych dwóch, powyższych schorzeniach. Nie otrzymano opinii polskich ekspertów klinicznych. **Rekomendacja Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych**: Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktów leczniczych Synacthen (tetracosactidum) roztwór do iniekcji á 0,25 mg/ml oraz Synacthen Depot (tetracosactidum) roztwór do iniekcji á 1 mg/ml we wskazaniach: padaczka lekooporna, padaczka lekooporna pod postacią zespołu Westa, padaczka lekooporna pod postacią zespołu Lennoxa-Gastauta, zespół Kinsbourne'a - zespół opsoklonie-mioklonie, zespół Landaua Kleffnera - zespół nabytej afazji z padaczką. *Uzasadnienie:* Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za zasadne wydawanie zgód na refundację produktów Synacthen oraz Synacthen Depot we wskazaniach: padaczka lekooporna, padaczka lekooporna pod postacią zespołu Westa, padaczka lekooporna pod postacią zespołu Lennoxa-Gastauta, zespół Kinsbourne'a - zespół opsokloniemioklonie, zespół Landaua Kleffnera - zespół nabytej afazji z padaczką. Należy podkreślić, że produkt leczniczy Synacthen Depot (tetrakozaktyd) ampułki á 1 mg/ml we wskazaniach: padaczka lekooporna pod postacią: zespołu Westa, zespołu Dravet, zespołu Lennoxa-Gastauta; padaczka o nieustalonej etiologii - napady o morfologii napadów tonicznych występujące gromadnie z nabytymi zaburzeniami mowy o spektrum zespołu Landau-Kleffnera; zespół Kinsbourne'a w przebiegu choroby nowotworowej - nerwiaka zarodkowego współczulnego był przedmiotem oceny Agencji w 2013 r. Stanowisko Rady Przejrzystości oraz Rekomendacja Prezesa Agencji były pozytywne i uznano za zasadne wydawanie zgód na refundację ww. technologii lekowej w oparciu o odnalezione dowody naukowe dotyczące leczenia zespołu Westa oraz zgromadzone opinie ekspertów klinicznych. W ramach przeprowadzonego wyszukiwania dowodów naukowych nie odnaleziono wysokiej jakości badań porównujących tetrakozaktyd z komparatorami wskazanymi w wytycznych klinicznych w ocenianych

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
		wskazaniach. Ogranicza to zatem wnioskowanie na temat skuteczności terapii względem innych dostępnych opcji terapeutycznych. Przy czym należy zaznaczyć, że niektóre z komparatorów są także refundowane w ocenianych wskazaniach w ramach importu docelowego. W ramach analizy klinicznej odnaleziono badania dla zastosowania tetrakozaktydu (ACTH) w opornym zespole Westa, Lennox-Gastaut, opornych padaczkach i encefalopatiach, m.in. zespole Landau-Kleffner. Obserwowano wpływ terapii na kontrolę skurczy, poprawę w wynikach EEG. Nie odnaleziono badań dla zastosowania ACTH w zespole Kinsbourne'a. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa wskazują, że najczęstszymi działaniami niepożądanymi były: nadciśnienie, infekcje, nieprawidłowości w elektrolitach, choroba Cushinga, zaburzenia żołądkowo-jelitowe i dermatologiczne. Podsumowując wyniki analizy klinicznej wydaje się, że relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania jest zadowalająca. Oszacowania Agencji wskazują, że koszt jednego opakowania leku Synacthen dla płatnika publicznego wynosił około 447,12 zł brutto. Natomiast koszt jednego opakowania leku Synacthen Depot zależy od wielkości dawki w opakowaniu i wynosił 26,88 zł brutto w przypadku opakowania zawierającego 1 ampułkę oraz 440,65 zł brutto dla opakowania zawierającego 10 ampułek. Wysokość dopłaty pacjenta była równa kwocie opłaty ryczałtowej - 3,20 zł (pod warunkiem wydania zgody na refundację takich produktów przez ministra właściwego do spraw zdrowia, co zostało spełnione w analizowanych przypadkach). Należy wskazać, że zgodnie z danymi udostępnionymi przez Ministerstwo Zdrowia, w latach 2016- 2017 w ramach importu docelowego sprowadzono łącznie 34 opakowania produktu Synacthen oraz 1199 opakowań produktu Synacthen Depot, a łączna kwota refundacji wynosiła ok. 168,79 tys. zł netto. Istotne jest także wskazanie, że nie przeprowadzono pełnej analizy wpływu na budżet płatnika ze względu na brak danych o liczebności populacji docelowej. W odnalezionych wytycznych klinicznych ACTH (tetrakozaktyd) zalecany jest do stosowania u pacjentów z zespołem Westa, szczególnie w postaciach o nieznanej etiologii. Oceniana substancja czynna nie była wymieniana w odnalezionych wytycznych dotyczących leczenia pacjentów z padaczką lekooporną czy zespołem Lennox-Gastaut. Nie odnaleziono wytycznych dotyczących leczenia zespołu Kinsbourne'a. W przypadku zespołu Landaua Kleffnera nie wskazano farmakoterapii. Nie odnaleziono również rekomendacji dotyczących finansowania Synacthen, Synacthen Depot w ocenianych wskazaniach. Biorąc pod uwagę dotychczasowe koszty refundacji preparatów Synacthen i Synacthen Depot oraz odnalezione dowody naukowe dotyczące zastosowania ocenianej technologii w omawianych wskazaniach rekomenduję jak na wstępie.
Zlecenie nr 26/2019	Inovelon (rufinamide) we wskazaniach: padaczka	**Stanowisko Rady Przejrzystości:**

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
SRP nr 41/2019 z dnia 13 maja 2019 roku Rekomendacja nr 39/2019 z dnia 27 maja 2019 r. Prezesa AOTMiT	lekooporna, zespół LennoxaGastauta, zespół Westa, zespół Rasmussena	Rada Przejrzystości uważa za zasadne wydawanie zgód na refundację leków: • Inovelon (rufinamide), tabletki à 100 mg; • Inovelon (rufinamide), tabletki à 200 mg; • Inovelon (rufinamide), tabletki à 400 mg, we wskazaniach: padaczka lekooporna, zespół Lennoxa-Gastauta, zespół Westa, zespół Rasmussena. *Główne argumenty decyzji:* Wyniki badan klinicznych wskazują na skuteczność rufinamidu w zmniejszaniu częstości napadów padaczkowych. Wytyczne kliniczne wskazują na możliwość zastosowania rufinamidu jako leczenia wspomagającego. Z informacji przekazanych przez Ministra Zdrowia wynika, że w latach 2017-2018 liczba unikalnych PESELI (liczba pacjentów) we wnioskach o refundację produktu leczniczego wyniosła: 17 dla wskazania padaczka lekooporna; 15 dla wskazania zespół Lennoxa-Gastauta. Dla wskazania zespół Westa i zespół Rasmussena, do Ministra Zdrowia nie wpłynął żaden wniosek o refundację w trybie importu docelowego dla wnioskowanej technologii. Należy przypuszczać, że w kolejnych latach liczba pacjentów stosujących tę technologie medyczną będzie podobna, co za tym idzie obciążenie dla płatnika publicznego będzie również podobne. **<u>Rekomendacja Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</u>**: Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktów leczniczych: • Inovelon (rufinamide), tabletki à 100 mg; • Inovelon (rufinamide), tabletki à 200 mg; • Inovelon (rufinamide), tabletki à 400 mg, we wskazaniach: padaczka lekooporna, zespół Lennoxa-Gastauta, zespół Westa, zespół Rasmussena. *Uzasadnienie:* Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za zasadne wydawanie zgód na refundację produktów leczniczych: Inovelon (rufinamide) tabletki: à 100 mg; à 200 mg; à 400 mg, we wskazaniach: padaczka lekooporna, zespół Lennoxa-Gastauta, zespół Westa, zespół Rasmussena. W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono 5 badań pierwotnych (badanie o akronimie STUDY 303 nr NCT 01405053, publikacja Arzimanoglou 2019 oraz badania Grosso 2014; Ohtsuka 2014; Kim 2018; Yildiz 2018) oraz 3 przeglądy systematyczne (Alsaad 2014; Xu 2016; Panebianco 2018) dotyczące

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
		ocenianej technologii. Zgodnie z wynikami najnowszego przeglądu systematycznego Panebianco 2018 u pacjentów z padaczką lekooporną, przyjmujących rufinamid (+ terapia konwencjonalna), zaobserwowano istotne statystycznie zmniejszenie częstości napadów padaczkowych o 50% lub więcej w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo (+ terapia konwencjonalna). Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zakresie całkowitego wycofania napadów. Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych było istotnie statystycznie większe w grupie pacjentów przyjmujących rufinamid (+ leczenie konwencjonalne) niż w grupie pacjentów przyjmujących placebo (+ leczenie konwencjonalne) i dotyczyło następujących zdarzeń: zawroty głowy; zmęczenie; ból głowy; senność; nudności; wymioty; podwójne widzenie. Pacjenci przyjmujący rufinamid jako terapię wspomagającą vs pacjenci przyjmujący placebo, znamiennie częściej narażeni byli na przerwanie leczenia. Wyniki badań pierwotnych dotyczących skuteczności rufinamidu w zmniejszaniu częstości/liczby napadów padaczkowych nie są jednoznaczne. Istotne statystycznie różnice w zakresie zmniejszenia się częstości napadów padaczkowych u pacjentów przyjmujących rufinamid vs placebo odnotowano w badaniu Ohtsuka 2014. Natomiast w badaniu STUDY 303 nie wykazano jakichkolwiek różnic pomiędzy grupami w zakresie kontroli napadów padaczkowych. Podsumowując profil bezpieczeństwa na podstawie odnalezionych dowodów naukowych należy wskazać, że do najczęściej opisywanych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem rufinamidu należały bóle i zawroty głowy, uczucie zmęczenia oraz senności. U pacjentów z zespołem Lennoxa-Gastauta najczęstsze działania niepożądane obejmowały wymioty i senność. Działania niepożądane zwykle miały nasilenie od łagodnego do umiarkowanego. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi stanowiącymi przyczynę przerwania leczenia rufinamidem były wysypka i wymioty. Należy podkreślić, że podstawowym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak dowodów naukowych dotyczących stosowania rufinamidu u pacjentów pediatrycznych ze wskazaniem zespół Rasmussena. W większości badań włączonych do przeglądu systematycznego pacjenci otrzymywali terapię skojarzoną z innymi lekami przeciwpadaczkowymi. Ponadto wyniki badań dotyczyły stosowania różnych dawek leku. Powyższe kwestie wpływają na wiarygodność wnioskowania. Odnalezione wytyczne kliniczne wskazują rufinamid jako opcję terapeutyczną w leczeniu pacjentów z zespołem Lennoxa-Gastauta. Jednocześnie wytyczne wskazują na zindywidualizowane podejście do terapii pacjenta z padaczką lekooporną. Prezes Agencji, mając na względzie potrzebę rozszerzenia spektrum dostępnych terapii w leczeniu padaczki, w szczególności padaczki lekoopornej i zespołów padaczkowych, jak również konieczność uwzględnienia indywidualnego sposobu doboru terapii w leczeniu padaczki, uznaje za zasadne finansowanie wnioskowanej technologii lekowej ze środków publicznych

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
Zlecenie nr 124/2019 SRP nr 71/2019 z dnia 12 sierpnia 2019 roku Rekomendacja nr 69/2019 z dnia 7 listopada 2019 r. Prezesa AOTMiT	Bedrolite (cannabis flos bedrolite) susz, CBD 9% + THC < 1%, opakowanie á 5 g, we wskazaniu: padaczka lekooporna w przebiegu zespołu Dravet po nieskuteczności lub przeciwwskazaniach do stosowania: walproinianów, stiripentolu, klobazamu, diety ketogennej	**<u>Stanowisko Rady Przejrzystości:</u>** Rada Przejrzystości uważa za zasadne wydawanie zgód na refundację leku Bedrolite (cannabis flos bedrolite) susz, CBD 9% + THC < 1%, opakowanie á 5 g, we wskazaniu: padaczka lekooporna w przebiegu zespołu Dravet po nieskuteczności lub przeciwwskazaniach do stosowania: walproinianów, stiripentolu, klobazamu, diety ketogennej. *Główne argumenty decyzji:* Zdaniem Rady, dostępne w chwili obecnej dowody naukowe uzasadniają stosowanie kannabidiolu we wnioskowanym wskazaniu. Opublikowane ostatnio, randomizowane badania potwierdzają jego umiarkowaną skuteczność, przy akceptowanym profilu działań niepożądanych. Należy jednak zauważyć, że badania dotyczyły podawania kannabidiolu w ściśle zdefiniowanej dawce, bardzo trudnej do uzyskania w przypadku stosowania naparu. Brak jest danych, pochodzących z kontrolowanych badań klinicznych, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa klinicznego preparatu Bedrolite (1%>THC, 9% - CBD) we wnioskowanym wskazaniu. Zdaniem eksperta klinicznego, dostępne dane nie są wystarczające aby rekomendować zastosowanie produktów zawierających kannabinoidy. Ponadto, biorąc pod uwagę niepewność w stosunku do statusu rejestracyjnego produktu Bedrolite, jako produktu leczniczego, a także brak spełnienia wymagań, określonych w art. 24 ustawy z dnia 25 sierpnia 2006 r. o bezpieczeństwie żywności i żywienia (Dz.U. 2006 nr 171 poz. 1225), dla środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, istnieją wątpliwości, co do formalnej możliwości refundowania produktów zawierających kannabinoidy w ramach procedury importu docelowego. Jednakże, biorąc pod uwagę pozytywne wyniki randomizowanych badań klinicznych, a także fakt, że wnioskowane wskazanie dotyczy sytuacji, gdy wykorzystano standardowe metody terapii oraz niewielkie obciążenia budżetowe, Rada uznaje finansowanie wnioskowanej technologii za zasadne. **<u>Rekomendacja Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych</u>**: Prezes Agencji nie rekomenduje wydawania zgód na refundację produktu Bedrolite, cannabis flos Bedrolite, susz, 1%>THC, 9% CBD, opakowanie à 5g, we wskazaniu: padaczka lekooporna w przebiegu zespołu Dravet po nieskuteczności lub przeciwwskazaniach do stosowania: walproinianów, stiripentolu, klobazamu i diety ketogennej. *Uzasadnienie*:

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
		Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa, że dostępne dowody naukowe nie uzasadniają finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii. Należy zaznaczyć, że nie odnaleziono dowodów naukowych dotyczących stosowania ocenianego produktu we wskazaniu padaczka lekooporna w przebiegu zespołu Dravet po nieskuteczności lub przeciwwskazaniach do stosowania: walproinianów, stiripentolu, klobazamu i diety ketogennej. Zgodnie z odnalezioną charakterystyką wnioskowanego produktu Bedrolite ma on ściśle określoną zawartość kannabinoidów (1%>THC - delta-9- tetrahydroksykannabinol, 9% CBD – kannabidiol), którym to przypisuje się lecznicze działania marihuany, i można podawać go w formie naparu bądź też za pomocą waporyzatora. W ramach szerokiego wyszukiwania dowodów naukowych, dotyczącego stosowania jakichkolwiek kannabinoidów (w tym CBD, THC) w leczeniu padaczki lekoopornej odnaleziono przegląd systematyczny Chen 2019. Jednakże badania włączone do przeglądu Chen 2019 dotyczyły oceny skuteczności i bezpieczeństwa konkretnego, oczyszczonego, wysoce skoncentrowanego preparatu CBD (Epidiolex) w porównaniu z placebo w populacji pacjentów z padaczką lekooporną. Zatem wyniki badań włączonych do przeglądu Chen 2019 nie przekładają się na wnioskowanie nt. ocenianego produktu Bedrolite, złożonego z THC i CBD. Tym samym należy wskazać, że ze względu na brak dowodów naukowych, rzeczywista skuteczność oraz bezpieczeństwo ocenianego produktu nie są znane. W ramach przeglądu Chen 2019 uwzględniono 1 badanie RCT o akronimie GWPCARE1, które dotyczyło populacji pacjentów z zespołem Dravet (ang. Dravet Syndrome, DS), zatem w niniejszej analizie przedstawiono wyniki ww. badania. Należy mieć jednak na uwadze, że dotyczy ono oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania czystego kannabidiolu (CBD) w porównaniu z placebo, a nie ocenianego produktu złożonego z THC i CBD. Zgodnie z wynikami badania GWPCARE1, w populacji pacjentów z DS odnotowano istotne statystycznie różnice na korzyść CBD vs placebo w punktach końcowych dotyczących: zmniejszenia miesięcznej częstości pierwotnych napadów drgawkowych, procentowej zmiany napadów padaczkowych ogółem oraz lepszego wyniku w globalnej skali wrażenia zmiany wg opiekuna (ang. Caregiver Global Impression of Change Scale CGIC). Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy CBD vs placebo raportowano dla punktu końcowego odnoszącego się do co najmniej 50% zmniejszenia częstości padaczkowych napadów drgawkowych. Zgodnie z wynikami badania GWPCARE1 w zakresie profilu bezpieczeństwa, zdarzenia niepożądane wystąpiły u 93% pacjentów leczonych CBD w porównaniu z 75% pacjentów leczonych placebo. 84% zdarzeń niepożądanych w grupie CBD miało łagodne lub umiarkowane

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
		nasilenie, z których najczęstsze to senność, zmęczenie i letarg; zdążenia żołądkowo-jelitowe; gorączka; zakażenia górnych dróg oddechowych; zmniejszony apetyt i konwulsje. W ramach ww. szerokiego wyszukiwania odnaleziono również przegląd systematyczny Huestis 2019, w którym oceniano zdarzenia niepożądane (ang. adverse events AEs) i toksyczność CBD na podstawie badań, w których uczestniczyli pacjenci z zespołami padaczkowymi należącymi do uwarunkowanych genetycznie encefalopatii przebiegających z padaczkami lekoopornymi. W ramach oceny profilu bezpieczeństwa na podstawie przeglądu Chen 2019 odnotowano, że stosowanie CBD wiązało się z występowaniem działań niepożądanych, w szczególności z sennością, biegunką, podwyższonym wynikiem testów czynności wątroby (ang. liver function tests LFT) i zmniejszonym apetytem. Wyniki na podstawie przeglądu Chen 2019 korespondują z wynikami przeglądu Huestis 2019, w którym wskazano, że najczęściej następujące działania niepożądane obejmują: interakcje lek-lek, zaburzenia czynności wątroby, biegunkę, zmęczenie, wymioty i senność. Powyższe wnioskowanie w zakresie skuteczności produktów zawierających kannabiniody jest zgodne z odnalezioną holenderską rekomendacją refundacyjną Zorginstituut Nederland 2017. Zgodnie z jej treścią brak jest podstaw do finansowania ze środków publicznych produktów zawierających kannabiniody ze względu na niską lub średnią jakość dowodów naukowych. Dodatkowo autorzy rekomendacji zwrócili między innymi uwagę na potrzebę: ustalenia optymalnego stosunku THC/CBD, w zależności od wskazania; przeprowadzenia badań wyższej jakości odnoszące się do efektywności terapii krótko i długookresowej oraz oceny działań niepożądanych w długim horyzoncie. W opinii eksperta klinicznego, dostępne dane nie są wystarczające, aby rekomendować zastosowanie produktów zawierających kannabinoidy. Warto zaznaczyć, iż zgodnie z danymi Ministerstwa Zdrowia produkty zawierające kannabinoidy, w tym oceniany Bedrolite, były dotychczas sprowadzane dla pacjentów w ramach importu docelowego. Ponadto warto podkreślić, że zgodnie z decyzją EMA, od dnia 19.09.2019 r. pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w całej Unii Europejskiej uzyskał produkt leczniczy Epidyolex, zawierający czysty kannabidiol w postaci skoncentrowanego roztworu doustnego. Produkt leczniczy uzyskał status leku sierocego i jest wskazany do stosowania jako leczenie wspomagające napadów związanych z zespołem Lennoxa Gastauta (LGS) lub zespołem Dravet (DS), w połączeniu z klobazamem, u pacjentów w wieku 2 lat i starszych. Do oceny skuteczności i bezpieczeństwa leku Epidyolex (lub Epidiolex, nazwa stosowana przed Food and Drug Administration, FDA w USA) odnosił się ww. przegląd systematyczny Chen 2019.

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
ORP nr 119/2021 z dnia 23 sierpnia 2021 roku w sprawie oceny wartości klinicznej technologii lekowych pod kątem ich umieszczenia w wykazie technologii lekowych o wysokiej wartości klinicznej	Kanabidiol (Epidyolex) w: a. napadach padaczkowych zw. z zespołem Dravet, b. napadach padaczkowych zw. z zespołem Lennoxa-Gastauta,	**<u>Opinia Rady Przejrzystości:</u>** Rada Przejrzystości rekomenduje rozważenie umieszczenia w wykazie technologii lekowych o wysokiej wartości klinicznej niżej wymienionych technologii lekowych. Brano pod uwagę przede wszystkim: • dużą skuteczność kliniczną, • akceptowalny profil bezpieczeństwa, • niezaspokojoną potrzebę zdrowotną. Za technologię lekową uważano substancję czynną, stosowaną w określonym wskazaniu. Metodologia wylaniania technologii do wykazu obejmowała: a. wyszukanie leków, które spełniały kryteria ustawowe, b. wstępną selekcję leków o dużej skuteczności klinicznej, c. szczegółową ocenę i dyskusję poszczególnych pozycji przez Zespoły Rady, d. finalną weryfikację na posiedzeniu Rady w pełnym składzie. W wyniku tego procesu, z ok. 390 pozycji, Rada rekomenduje 20 technologii medycznych. W ocenie Rady, za technologie lekowe o wysokiej wartości klinicznej uznaje się: I. w pierwszej kolejności (w porządku alfabetycznym): (…) • kanabidiol w: ○ napadach padaczkowych zw. z zespołem Dravet, ○ napadach padaczkowych zw. z zespołem Lennoxa-Gastauta, [Produkt leczniczy Epidyolex]. (…). *Uzasadnienie:* Technologie lekowe, oceniane pod kątem ich umieszczenia w wykazie, charakteryzują się dużą różnorodnością chorób, jakością i dojrzałością wyników badań naukowych oraz poziomem zaspokojenia potrzeb zdrowotnych. Uzasadnienia dla poszczególnych technologii lekowych: I. W pierwszej kolejności: (…)

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
		kanabidiol: zespół Lennoxa-Gastauta, jak i zespół Dravet należą do grupy encefalopatii padaczkowych wieku dziecięcego o ciężkim przebiegu, z opornymi na leczenie napadami padaczkowymi, jak również zaburzeniami rozwojowymi i upośledzeniem umysłowym. Napady padaczkowe występujące w przebiegu obu zespołów są częste, zazwyczaj oporne na leczenie farmakologiczne. Epidyolex jest lekiem zawierającym substancję czynną kanabidiol. W randomizowanych badaniach rejestracyjnych wysokiej jakości wykazano, że stosowanie kanabidiolu w zespole Lennoxa-Gastauta oraz zespole Dravet, w terapii skojarzonej prowadzi do znaczącego zmniejszenia ryzyka napadów padaczkowych, istotnego zwiększenia odsetka pacjentów z 50% redukcją częstości napadów padaczkowych w przypadku obu zespołów padaczkowych przy zadowalającym profilu bezpieczeństwa. [Produkt leczniczy Epidyolex] (…).
Zlecenie nr 103/2021 SRP nr 111/2021 z dnia 13 września 2021 roku Rekomendacja nr 111/2021 z dnia 8 października 2021 r. Prezesa AOTMiT	Epidyolex (cannabidiolum) we wskazaniu: napady padaczkowe związane z zespołem Lennoxa-Gastaut - pacjent pediatryczny	**<u>Stanowisko Rady Przejrzystości:</u>** Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wydawanie zgód na refundację leku Epidyolex (cannabidiolum), roztwór doustny, 100 mg/ml, we wskazaniu: napady padaczkowe związane z zespołem Lennoxa-Gastaut - pacjent pediatryczny. *Główne argumenty decyzji:* Dostępne dane, pochodzące z badań wysokiej jakości potwierdzają użyteczność kliniczną kannabidiolu w leczeniu napadów padaczkowych w przebiegu zespołu Lennoxa-Gastaut przy zadowalającym profilu bezpieczeństwa. Rekomendacje refundacyjne w większości są pozytywne a obciążenia budżetowe związane z leczeniem można uznać za umiarkowane. **<u>Rekomendacja Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji:</u>** Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Epidyolex (kannabidiol) we wskazaniu: napady padaczkowe związane z zespołem Lennox-Gastaut u pacjenta pediatrycznego. *Uzasadnienie:* W ocenie wzięto przede wszystkim pod uwagę wyniki analizy klinicznej, w której przedstawiono dwa badania kliniczne z randomizacją (RCT) bezpośrednio porównujące stosowanie kannabidiolu (CBD) względem placebo (PLC). W RCT populację stanowili pacjenci z zespołem Lennoxa-Gastaut (LGS), w tym 60-70% stanowili pacjenci w wieku 2-17 lat. Wyniki RCT zostały poddane metaanalizie dla wybranych punktów końcowych. Różnice istotne statystycznie na korzyść ocenianej terapii uzyskano w odniesieniu do spadku całkowitej liczby drgawkowych napadów padaczkowych o co najmniej 75%, o co najmniej 50% oraz o co najmniej 25% względem początkowej liczby napadów u danego pacjenta po 14 tygodniach terapii.

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
		Oceniono także zwiększenie liczby napadów padaczkowych o ≥25% po 14 tygodniach leczenia – różnica pomiędzy CBD i PLC nie była istotna statystycznie. Rozważono także wyniki trwającego 48 tygodni okresu obserwacji przedłużonej fazy otwartej powyższych badań. Mediana procentowej miesięcznej redukcji częstości drgawkowych napadów padaczkowych w porównaniu do wartości początkowych wyniosła 48,2% (rozstęp ćwiartkowy 10-80%). W okresie obserwacji od 1 do 12 tygodnia terapii mediana liczby napadów na miesiąc spadła z 80 do 37,7. Profil bezpieczeństwa leku jest akceptowalny. Nasilenie większości zdarzeń niepożądanych było łagodne lub umiarkowane. Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi były biegunka, senność i drgawki. Stosowanie CBD w leczeniu LGS jest rekomendowane przez wytyczne szkockie (SIGN 2021) oraz belgijskie (BGE 2020) jako opcja terapeutyczna w II lub dalszych liniach leczenia LGS u dzieci, młodzieży i dorosłych pacjentów. Autorzy szkockiej rekomendacji wskazują, że CBD można rozważyć jako terapię wspomagającą w połączeniu z klobazamem dla dzieci od drugiego roku życia. Autorzy stanowiska AES 2019 wskazują, że CBD jest umiarkowanie skuteczny w leczeniu pacjentów z napadami w LGS. Rekomendacje refundacyjne dla produktu Epidyolex w leczeniu zespołu Lennoxa-Gastaut nie są zgodne. Rekomendacje niemieckie (G-BA 2021), francuskie (HAS 2020), szkockie (SMC 2020) oraz brytyjskie (NICE 2019) były pozytywne (brytyjskie pod warunkiem obniżenia ceny) natomiast irlandzkie (NCPE 2021) i szwedzkie (TLV 2020) były negatywne ze względu na koszty i niepewność związaną z długotrwałym efektem działania kannabidiolu. Biorąc pod uwagę, że dane pochodzące z badań wysokiej jakości potwierdzają efektywność kliniczną kannabidiolu w leczeniu napadów padaczkowych w przebiegu zespołu Lennoxa-Gastaut oraz rzadkość schorzenia i ograniczony wpływ na budżet płatnika, zasadnym jest wydanie rekomendacji pozytywnej.
Zlecenie nr 63/2022 SRP nr 73/2022 z dnia 8 sierpnia 2022 roku Rekomendacja nr 76/2022 z dnia 26 sierpnia 2022	Inovelon (rufinamide) we wskazaniach: padaczka lekooporna, zespół Lennoxa-Gastauta, zespół Westa, zespół Rasmussena	**<u>Stanowisko Rady Przejrzystości:</u>** Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wydawanie zgód na refundację leków: • Inovelon (rufinamidum), tabletki, 100mg, • Inovelon (rufinamidum), tabletki, 200mg, • Inovelon (rufinamidum), tabletki, 400mg, • Inovelon (rufinamidum), roztwór doustny, 40 mg/ml, we wskazaniach: padaczka lekooporna, zespół Lennoxa-Gastauta, zespół Westa, zespół Rasmussena. *Główne argumenty decyzji*:

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
r. Prezesa AOTMiT		Wyniki badań klinicznych wskazują na skuteczność rufinamidu w zmniejszaniu częstości napadów padaczkowych. Wytyczne kliniczne wskazują na możliwość zastosowania rufinamidu jako leczenia wspomagającego. Z informacji przekazanych przez Ministra Zdrowia wynika, że liczba wniosków o refundację produktu leczniczego wyniosła 27 dla wskazania padaczka lekooporna i 54 dla wskazania zespół Lennoxa-Gastauta. Dla wskazania zespół Westa i zespół Rasmussena nie wpłynął żaden wniosek. W kolejnych latach liczba pacjentów stosujących tę technologię medyczną będzie wzrastać, co za tym idzie obciążenie dla płatnika publicznego może również się zwiększyć. **<u>Rekomendacja Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji:</u>** Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego: • Inovelon (rufinamide), tabletki, 100 mg; • Inovelon (rufinamide), tabletki, 200 mg; • Inovelon (rufinamide), tabletki, 400 mg; • Inovelon (rufinamide), roztwór doustny, 40 mg/ml we wskazaniach: padaczka lekooporna, zespół Lennoxa-Gastauta, zespół Westa, zespół Rasmussena. *Uzasadnienie:* Produkt leczniczy Inovelon (rufinamide; RFN) w 2019 r. był poddany ocenie Agencji we wskazaniach padaczka lekooporna, zespół Lennoxa-Gastauta (LGS), zespół Westa, zespół Rasmussena i uzyskał pozytywną rekomendację Prezesa Agencji (nr 39/2019) oraz stanowisko Rady Przejrzystosci (nr 41/2019). Przeprowadzono aktualizację analizy klinicznej w celu odnalezienia dowodów naukowych oraz wytycznych klinicznych opublikowanych po dacie wyszukiwania ujętej w raporcie z 2019 r. Kryteria włączenia do analizy spełniły dwa przeglądy systematyczne Devi 2022, Brigo 2021 (dla wskazania LGS) oraz dwa retrospektywne, jednoramienne badania skuteczności praktycznej: Oesch 2019 (we wskazaniu padaczka lekooporna, w tym pacjenci z LGS) i Caraballo 2020 (w populacji pacjentów z encefalopatiami padaczkowymi innymi niż LGS, w tym pacjenci z zespołem Westa). Metaanalizy z obu ww. przeglądów systematycznych dla wskazania LGS wykazały istotnie statystyczną korzyść RFN vs PLC w zakresie ≥50% redukcji napadów padaczkowych (Devi 2022 OR=3,7 (95% CI: 1,7-7,8); Brigo 2021 RR=2,70 (95% CI: 1,52; 4,81)). Warto dodać, że w przeglądzie Devi 2022 dla pozostałych punktów końcowych, tj. ≥25%; ≥75%; 100% zmniejszenie częstości napadów padaczkowych, wyniki na korzyść RFN vs PLC nie osiągnęły istotności statystycznej. W badaniu Caraballo 2020 spadek częstości napadów ≥50% odnotowano u 64,5% pacjentów

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
		(22/34), w tym u 72,7% chorych z zespołem Westa (8/11). W Oesch 2019 wykazano, że po zastosowaniu RFN jakakolwiek redukcja napadów wystąpiła u 47,5% pacjentów (87/183), redukcja napadów o >50% u 35% pacjentów (64/183), brak redukcji napadów obserwowano u 14,8% pacjentów (27/183), zaś napady nasiliły się u 2,7% pacjentów (5/183). Ponadto należy zaznaczyć, że w grupie pacjentów z LGS (N=84) po zastosowaniu RFN u 31 osiągnięto redukcję napadów o >50%, a u 40 w mniejszym stopniu, w przypadku 10 pacjentów nie raportowano redukcji napadów, a u 3 zaobserwowano zwiększenie ich ilości. W ocenie profilu bezpieczeństwa w badaniach Oesch 2019 i Caraballo 2020 działania niepożądane odnotowano odpowiednio u 20 (10,9%) i 9 (26,4%) pacjentów. W przeglądach systematycznych wskazywano na częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych (AEs), AEs związanych z leczeniem oraz AEs prowadzących do przerwania leczenia u pacjentów leczonych RFN vs PLC, jednak częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych (SAEs) była niższa w grupie RFN niż PLC (różnice dla wszystkich ww. punktów nie były istotne statystycznie). Należy podkreślić, że przeprowadzona ocena skuteczności i bezpieczeństwa RFN obarczona jest ograniczeniami, jako podstawowe można wskazać brak dowodów naukowych dotyczących stosowania tej substancji czynnej u pacjentów ze wskazaniem zespół Rasmussena, a także, że pacjenci z zespołem Westa stanowili jedynie subpopulację 32% wszystkich pacjentów w badaniu (Caraballo 2020). Ponadto nie przeprowadzono meta-analizy wyników długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa dla analizowanych leków (Devi 2022), a autorzy tego przeglądu zwracali także uwagę na ograniczenia pośredniego porównania, nakładające się przedziały ufności, interakcje leków oraz niejednorodność w raportowaniu wyników w różnych badaniach. Powyższe kwestie niewątpliwie wpływają na wiarygodność wnioskowania. Uwzględniono także dane przekazane przez MZ, z których wynika, że wartość refundacji wnioskowanej technologii w ramach importu docelowego w okresie 2021 – 05.2022 wynosiła 569 404,28 zł., liczba wniosków o refundację dla RFN to 27 dla wskazania padaczka lekooporna i 54 dla zespołu Lennoxa-Gastauta w pozostałych dwóch wskazaniach (zespół Westa i zespół Rasmussena) brak wniosków). W kolejnych latach liczba pacjentów stosujących RFN może wzrastać, co może przełożyć się na wzrost obciążenia dla płatnika publicznego. Odnalezione wytyczne kliniczne wskazują RFN jako opcję terapeutyczną w leczeniu pacjentów z LGS, a także w przypadku padaczki opornej na leczenie (trzecia linia leczenia). Jednocześnie wytyczne wskazują na zindywidualizowane podejście do terapii pacjenta z padaczką lekooporną. Prezes Agencji, mając na względzie potrzebę podtrzymania spektrum dostępnych terapii w leczeniu padaczki, w szczególności padaczki lekoopornej i zespołów padaczkowych, jak również konieczność uwzględnienia indywidualnego sposobu doboru terapii w leczeniu padaczki, uznaje za zasadne

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
		kontynuowanie finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Inovelon (rufinamide) we wskazaniach: padaczka lekooporna, zespół LennoxaGastauta, zespół Westa, zespół Rasmussena.
Zlecenie nr 46/2023 SRP nr 84/2023 z dnia 31 lipca 2023 roku Rekomendacja nr 85/2023 z dnia 4 sierpnia 2023 r. Prezesa AOTMiT	Epidyolex (kannabidiol) w ramach programu lekowego „Leczenie napadów padaczkowych u pacjentów z zespołem stwardnienia guzowatego (ICD-10 G40.4)	**Stanowisko Rady Przejrzystości:** Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Epidyolex (kannabidiol), roztwór doustny, 100 mg/ml, 1 butelka 100 ml + 2 strzykawki 1 ml + 2 strzykawki 5 ml, GTIN 05055813900103, w ramach programu lekowego „Leczenie napadów padaczkowych u pacjentów z zespołem stwardnienia guzowatego (ICD-10 G40.4)", w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem: 1) obniżenia kosztu leku co najmniej do poziomu gwarantującego efektywność kosztową (w wariancie bez uwzględniania efektów związanych z opiekunami pacjentów), 2) wprowadzenia instrumentu dzielenia ryzyka opartego na ocenie skuteczności - w przypadku wykazania braku skuteczności w pierwszej ocenie (po pierwszych 4 miesiącach) koszty ponosi podmiot odpowiedzialny, 3) modyfikacji programu lekowego: obowiązek monitorowania częstości napadów zgodnie z obowiązującym standardem, raportowanie powinno obejmować co najmniej liczbę i rodzaj zdarzeń niepożądanych, kryterium skuteczności jest rozumiane jako co najmniej 50% redukcja częstości napadów w stosunku do wartości wyjściowych, kryterium skuteczności jest oceniane co 4 miesiące. *Główne argumenty decyzji:* • Dowody naukowe wskazują na umiarkowane korzyści i akceptowalne bezpieczeństwo stosowania kannabidiolu we wnioskowanej populacji. • Technologia nie jest efektywna kosztowo, konieczne jest obniżenie ceny. • Niepewność w zakresie odpowiedzi klinicznej wymusza modyfikację programu lekowego i warunków finansowania. **Rekomendacja Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji:** Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego: Epidyolex (kannabidiol), roztwór doustny, 100 mg/ml, 1 butelka 100 ml + 2 strzykawki 1 ml + 2 strzykawki 5 ml, GTIN 05055813900103 we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie napadów padaczkowych u pacjentów z zespołem stwardnienia guzowatego (ICD-10 G40.4)", pod warunkiem: 1) obniżenia kosztu leku co najmniej do poziomu gwarantującego efektywność kosztową (w wariancie bez uwzględniania efektów związanych z opiekunami pacjentów), 2) wprowadzenia instrumentu dzielenia ryzyka opartego na ocenie skuteczności - w przypadku wykazania braku skuteczności w pierwszej ocenie (po pierwszych 4 miesiącach) koszty ponosi podmiot odpowiedzialny, 3) modyfikacji programu lekowego: obowiązek monitorowania częstości napadów

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
		zgodnie z obowiązującym standardem, raportowanie powinno obejmować co najmniej liczbę i rodzaj zdarzeń niepożądanych, kryterium skuteczności jest rozumiane jako co najmniej 50% redukcja częstości napadów w stosunku do wartości wyjściowych, kryterium skuteczności jest oceniane co 4 miesiące. **Uzasadnienie:** Wnioskowane wskazanie dla Epidyolex (kannabidiol; CBD) jako leku wspomagającego w leczeniu napadów padaczkowych związanych ze stwardnieniem guzowatym (TSC) u pacjentów w wieku 2 lat lub starszych stanowiłoby dodatkową opcję terapeutyczną w tym problemie zdrowotnym. CBD jest finansowany w Polsce we wnioskowanym wskazaniu w ramach importu docelowego. Pod uwagę wzięto wyniki analizy klinicznej, w ramach której włączono randomizowane badanie kliniczne GWPCARE6 oraz badanie GWPCARE6 OLE (będące przedłużoną fazą otwartą badania GWPCARE6). Włączone do przeglądu badanie GWPCARE6 wykazało istotną statystycznie (IS) różnicę na korzyść wnioskowanej technologii [CBD w dawce 25 mg/kg/dobę dodany do terapii przeciwpadaczkowej (SoC)] w porównaniu do komparatora [placebo dodanego do SoC] w odniesieniu do pierwszorzędowego punktu końcowego tj. procentowej zmiany względem wartości wyjściowej liczby napadów padaczkowych związanych z TSC [różnica zmian pomiędzy grupami wynosiła 30,1% (95% CI: 13,9%; 43,3%), p (…). Terapia ocenianą interwencją była porównywalna z terapią komparatorem dla m.in.: ≥50% i ≥25% zmniejszenia częstości napadów padaczkowych związanych z TSC, całkowitego braku napadów, a także jakości życia ocenianej w skali QOLCE i QOLIE-31-P. Wyniki dotyczące długookresowej skuteczności klinicznej na podstawie badania GWPCARE6 OLE wykazały utrzymywanie się efektu terapii CBD25+SoC w czasie dla zmniejszenia częstości napadów (w okresie obserwacji 156) i jakości życia (w okresie obserwacji 52 tyg. i 104 tyg.). Zgodnie z analizą bezpieczeństwa ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie występowały IS częściej w grupie CBD25 [OR=10,03 (2,22; 45,39), p=0,003]. Ponadto w grupie stosującej CBD25 wykazano, że IS częściej wystąpiło zwiększenie poziomów AlAT, AspAT, GGT ogółem, zwiększenie poziomu GGT o nasileniu łagodnym oraz gorączka o nasileniu łagodnym. Na niepewność wnioskowania wpływa przede wszystkim fakt, że w momencie rozpoczęcia leczenia CBD u pacjentów zmieniono dotychczas stosowany schemat leczenia. Ponadto wnioskowanie na temat równoważności dawek CBD obarczone jest dużą niepewnością. Zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej wnioskodawcy ICUR wynosi niezależnie od perspektywy (…). Analiza wpływu na budżet wykazała wzrost wydatków płatnika publicznego w kolejnych latach refundacji dla perspektywy NFZ (…).Głównym ograniczeniem analizy jest fakt, zidentyfikowania licznych ograniczeń wnioskowania o skuteczności CBD w redukcji liczby napadów padaczkowych u pacjentów z TSC. W związku z tym przyjęte koszty mogą nie odzwierciedlać stanu rzeczywistego. Na niepewność wnioskowania wpływa

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
		także przyjęty przez wnioskodawcę schemat dawkowania [w propozycji programu lekowego dawka wg ChPL (maksymalna dopuszczalna wynosi 25 mg/kg) w modelu wnioskodawcy 12 mg/kg (średnia dawka w badaniu obserwacyjnym Chemaly 2020)]. Odnaleziono 5 rekomendacji refundacyjnych 3 pozytywne HAS 2021, G-BA 2021, NCPE 2021 oraz 2 pozytywne warunkowe NICE 2023, SMC 2022. Rekomendacje warunkowe odnosiły się do konieczności zapewnienia leku w cenie zapewniającej efektywność kosztową oraz zapewnienia oceny skuteczności klinicznej po 6 miesiącach od rozpoczęcia terapii CBD. Mając na względzie stanowisko Rady Przejrzystości, wytyczne kliniczne, rekomendacje refundacyjne, a także wyniki przeprowadzonych analiz Prezes Agencji rekomenduje jak we wstępie.

3.2.4 Przegląd rekomendacji refundacyjnych w innych krajach

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dla fenfluraminy w analizowanym wskazaniu. Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia (dostęp: 12.06.2023 r.):

- Wielka Brytania – http://www.nice.org.uk/;
- Szkocja – http://www.scottishmedicines.org.uk/;
- Walia – http://www.awmsg.org/;
- Irlandia – http://www.ncpe.ie/;
- Francja – http://www.has-sante.fr/;
- Holandia – http://www.zorginstituutnederland.nl/;
- Niemcy – https://www.g-ba.de/ oraz https://www.iqwig.de/;
- Australia – http://www.health.gov.au/ oraz http://www.pbs.gov.au/;
- Nowa Zelandia – http://www.pharmac.health.nz/;
- Kanada – http://www.cadth.ca/;
- Szwecja – http://www.sbu.se/en/;
- Norwegia – https://www.fhi.no/en/.

Tab. 30. Rekomendacje refundacyjne dla fenfluraminy w analizowanym wskazaniu.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE 2022	Leczenie napadów padaczkowych związanych z zespołem Dravet u chorych w wieku ≥ 2 lat Leczenie zespołu Lennoxa-Gastauta u chorych w wieku ≥ 2 lat	Fenfluramina jest rekomendowana jako technologia dodana do innych leków przeciwpadaczkowych we wnioskowanym wskazaniu w sytuacji, kiedy napady padaczkowe nie są wystarczająco kontrolowane po zastosowaniu co najmniej 2 leków przeciwpadaczkowych. Ocena w toku.
SMC 2023	Leczenie napadów padaczkowych związanych z zespołem Dravet - terapia dodana do innych leków przeciwpadaczkowych u pacjentów w wieku ≥ 2 lat	Ocena w toku.
AWMSG 2020	Leczenie napadów padaczkowych związanych z zespołem Dravet - terapia dodana do innych leków przeciwpadaczkowych u pacjentów w wieku ≥ 2 lat	Ocena zawieszona z uwagi na rekomendację NICE.
NCPE	-	-

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
HAS 2021	Leczenie adjuwantowe (w terapii dodanej do innych leków przeciwpadaczkowych) napadów padaczkowych związanych z zespołem Dravet u chorych w wieku ≥ 2 lat	HAS rekomenduje umieszczenie produktu Fintepla na liście leków refundowanych w ocenianym wskazaniu.
ZN 2023	Leczenie napadów padaczkowych związanych z zespołem Dravet chorych w wieku ≥ 2 lat.	Minister Zdrowia, Opieki Społecznej i Sportu (nl. *Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport*, VWS) rekomenduje umieszczenie na liście leków refundowanych produktu Fintepla we wnioskowanym wskazaniu.
	Leczenie napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennoxa-Gastauta u chorych w wieku ≥ 2 lat	Minister Zdrowia, Opieki Społecznej i Sportu (nl. *Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport*, VWS) rekomenduje umieszczenie na liście leków refundowanych produktu Fintepla we wnioskowanym wskazaniu.
G-BA 2021	Leczenie wspomagające inne leki przeciwpadaczkowe u pacjentów w wieku od 2 lat, u których występują napady padaczkowe związane z zespołem Dravet.	Pozytywna rekomendacja.
	Terapia dodana w leczeniu chorych z zespołem Lennoxa-Gastauta w wieku ≥ 2 lat	Ocena w toku.
IQWiG	-	-
Australian Goverment Department of Health	-	-
PBS	-	-
PHARMAC	-	-
CADTH	-	-
SBU	-	-
FHI	-	-

3.2.5 Refundowane technologie medyczne

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

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 Dravet i zespołu Lennoxa-Gastauta 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 24 grupach limitowych, zestawionych w Tab. 31. Zestawienie leków stosowanych w leczeniu padaczki i stanowiących podstawy limitu w grupach przedstawiono w aneksie 7.2.

Tab. 31. 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
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

Nr i nazwa grupy limitowej
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

4 Komparatory

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia porównanie technologii wnioskowanej należy przeprowadzić z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej - z inną technologią opcjonalną, a w przypadku braku technologii opcjonalnej - z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu (Rozporządzenie MZ).

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA): „Komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię." (AOTMiT 2016).

4.1 Uzasadnienie wyboru komparatorów

Fenfluramina jest cząsteczką o podwójnym mechanizmie działania, której zastosowanie w terapii dodanej w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Dravet i zespołem Lennoxa-Gastauta, stanowi nowatorskie podejście do terapii tych chorych. 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. Zgodnie z obowiązującym obecnie wskazaniem rejestracyjnym, fenfluramina jest wskazana 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 (ChPL Fintepla).

Wnioskowane wskazanie dla fenfluraminy obejmuje leczenie 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 celu wybrania odpowiedniego komparatora dla fenfluraminy we wnioskowanym wskazaniu, przeprowadzono analizę wytycznych klinicznych, krajowych i zagranicznych.

Skupiając się na analizie krajowych wytycznych, w Polsce lekiem pierwszego rzutu w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Dravet i zespołem Lennoxa-Gastauta jest kwas walproinowy, nie ma ustalonego postępowania terapeutycznego, które odnosiłoby się do kolejnych etapów terapii, co sugeruje że leczenie dobierane jest indywidualnie. W polskich wytycznych przedstawiono jedynie leki opcjonalne bez uwzględnienia ich kolejności czy kombinacji, w których mogą być dodane po nieskuteczności monoterapii kwasem walproinowym. Wśród tych leków, w leczeniu zespołu Dravet wymieniono m.in. **fenfluraminę**, styrypentol, kannabidiol, topiramat, klobazam, fenobarbital, etosuksymid i lewetyracetam (PTN 2022). W przypadku zespołu Lennoxa-Gastauta są to: lamotrygina, topiramat, klobazepam, lewetyracetam, rufinamid, briwaracetam, kannabidiol i steroidy. Również wszystkie zidentyfikowane wytyczne zagraniczne podkreślają, że lekiem pierwszego rzutu w terapii LGS i DS powinien być kwas walproinowy/walproiniany, jednakże dalsze postępowanie nieco różni się w zależności od wytycznych (NICE 2022, NICE 2022 a, HAS 2021, ICDS 2021, OEG 2023, LGS 2022).

Na podstawie odnalezionych krajowych i zagranicznych wytycznych klinicznych dotyczących leczenia zespołu Lennoxa-Gastauta, można stwierdzić, że w pierwszej linii terapii zalecane

jest stosowanie walproinianów. Kolejne linie leczenia obejmują różne opcje terapeutyczne, m.in. lamotryginę, topiramat, klobazam, lewetyracetam, rufinamid, briwaracetam, kannabidiol, steroidy, felbamat, czy perampanel. W żadnych wytycznych nie przedstawiono precyzyjnie kolejności dodawania poszczególnych leków i ich kombinacji co sugeruje, że leczenie wdrażane jest indywidulnie w zależności od stanu i potrzeb chorego (PTN 2022, NICE 2022, OEG 2023, LGS 2022). Odnosząc się do fenfluraminy, nie została ona uwzględniona w poszczególnych rekomendacjach z uwagi na jej niedawne dopuszczenie do obrotu przez EMA we wnioskowanym wskazaniu. Jedynie wytyczne OEG 2023 sygnalizują, że autorzy zidentyfikowali omawianą technologie w ramach przeglądu literatury, dotyczącego leczenia padaczki lekoopornej (OEG 2023).

Największe badanie oceniające stosowanie fenfluraminy w populacji chorych z zespołem Lennoxa-Gastauta obejmowało chorych leczonych uprzednio co najmniej 1 lekiem przeciwpadaczkowym. W rezultacie w badaniu udział wzięli chorzy, u których stosowano wcześniej 7 różnych leków przeciwpadaczkowych (mediana; zakres 1-20) – co nie daje możliwości jednoznacznego ustalenia schematu leczenia tej choroby, a tym samym określenia potencjalnego komparatora dla fenfluraminy we wnioskowanym wskazaniu (Knupp 2022).

Podsumowując przytoczone powyżej argumenty, ze względu na szeroki wachlarz dostępnych w leczeniu padaczki opcji terapeutycznych, które są wdrażane w zależności od potrzeb pacjenta, odpowiedni **komparator dla fenfluraminy w terapii dodanej do terapii standardowej (ang. *standard od care*, SoC) w leczeniu zespołu Lennoxa-Gastauta stanowi kontynuacja dotychczasowej terapii standardowej (placebo dodawane do terapii standardowej).**

Przechodząc do wyboru komparatora dla fenfluraminy stosowanej w leczeniu zespołu Dravet, według wytycznych ICDS 2021, w pierwszej linii leczenia DS dopuszczalne jest zastosowanie **fenfluraminy**, klobazamu, styrypentolu lub kannabidiolu (w przypadku kannabidiolu lekarze nie osiągnęli konsensusu), jednakże to wspomniany wcześniej kwas walproinowy jest preferowanym lekiem pierwszego rzutu (ICDS 2021). Postępowanie w przypadku terapii 2+ rzutu nieco różni się w zależności od wytycznych. Według wytycznych NICE oraz HAS, w 2. linii leczenia należy zastosować terapię potrójną: kwas walproinowy + styrypentol + klobazam (NICE 2022, NICE 2022 a, HAS 2021[1]). W wytycznych ICDS 2021 w 2. linii leczenia zalecane jest zastosowanie: **fenfluraminy**, styrypentolu, klobazamu – nie podano preferowanych kombinacji (ICDS 2021). W tym miejscu warto nadmienić, że zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym styrypentol jest wskazany do stosowania jedynie „w skojarzeniu z klobazamem i walproinianem w terapii wspomagającej u pacjentów cierpiących na ciężką mioklonicznią padaczkę niemowląt ((ang. *severe myoclonic epilepsy of infancy*, SMEI), zespół Draveta) z uogólnionymi napadami opornymi na leczenie klobazamem i walproinianem" (ChPL Diacomit). Jego wskazanie rejestracyjne jest praktycznie tożsame ze wskazaniem refundacyjnym w Polsce (jedyna różnica to ograniczenie się we wskazaniu refundacyjnym do „(…) uogólnionych napadów **toniczno-klonicznych** (…)" (Obwieszczenie MZ 2023). Odnaleziono badanie, przeprowadzone w populacji chorych z zespołem Dravet w Polsce

[1] Wytyczne HAS 2021 dopuszczają również możliwość zastosowania fenfluraminy na wcześniejszych etapach leczenia zespołu Dravet niż leczenie 3. linii, pod warunkiem zachowania ścisłego monitorowania pracy serca przed wdrożeniem leku i podczas obserwacji (raz na 6 miesięcy) w celu monitorowania funkcji zastawek serca.

w 2021 roku, w którym wykazano, że w Polsce 67% chorych leczonych jest styrypentolem - a co za tym idzie najprawdopodobniej terapią potrójną (Paprocka 2021). W przypadku 3. linii leczenia, zgodnie z wytycznymi NICE 2022, NICE 2022 a oraz HAS 2021 zalecane jest stosowanie **fenfluraminy** lub kannabidiolu ± klobazamu w terapii dodanej do styrypentolu. W wytycznych NICE pokreślono, że **zgodnie z wynikami badań klinicznych, fenfluramina w terapii dodanej redukuje liczbę napadów padaczkowych, a także może być skuteczniejsza w porównaniu do kannabidiolu w zakresie redukcji liczby napadów padaczkowych w terapii dodanej do innych leków przeciwpadaczkowych**. Przewagi fenfluraminy nad kannabidiolem zostały również omówione w wytycznych francuskich, które nie dopuszczają możliwości zastosowania kannabidiolu w terapii wcześniejszych rzutów, w przeciwieństwie do fenfluraminy. Autorzy wytycznych ICDS 2021 nadmieniają dodatkowo, że w przypadku stosowania kannabidiolu konieczny może być odpowiedni dobór jednocześnie stosowanych leków, a w szczególności dawek walproinianu sodu i klobazamu, w celu ograniczenia występowania działań niepożądanych (np. astenii czy senności). Podczas stosowania kannabidiolu należy także regularnie monitorować czynność wątroby i odpowiednio dostosowywać leczenie hepatotoksyczne w przypadku znacznego wzrostu poziomu transaminazy (ICDS 2021). W wielu wytycznych, obok fenfluraminy wymieniana jest terapia łączona kannabidiol + klobazam co sugeruje, że mogłaby ona stanowić komparator dla fenfluraminy we wnioskowanym wskazaniu. Pomimo pozytywnego stanowiska Rady Przejrzystości i pozytywnej rekomendacji Prezesa AOTMiT, kannabidiol nie jest jednak aktualnie finansowany ze środków publicznych w Polsce, a co za tym idzie (zgodnie z definicją komparatora przedstawioną w wytycznych AOTMiT) wybrane postępowanie nie może stanowić komparatora dla fenfluraminy (AOTMiT 2016). Klobazam również nie jest refundowany w leczeniu padaczki w Polsce.

Na podstawie przytoczonych argumentów można więc wnioskować, że fenfluramina może być stosowana na różnych etapach leczenia, tak jak i wiele innych, wspomnianych powyżej leków przeciwpadaczkowych, co stanowi dowód na brak precyzyjnie ustalonego schematu terapeutycznego w leczeniu zespołu Dravet. Z tego względu niemożliwe jest określenie jakie podejście terapeutyczne jest w praktyce stosowane w Polsce w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Dravet, a więc odpowiednim **komparatorem dla fenfluraminy w terapii dodanej do terapii standardowej w leczeniu zespołu Dravet stanowi kontynuacja dotychczasowej terapii standardowej (placebo dodawane do terapii standardowej).**

Co więcej, zgodnie z Analizą weryfikacyjną dla kannabidiolu z 2023 roku: „Odpowiedź na leczenie w padaczce lekoopornej jest kwestią indywidualną, co stanowiło uzasadnienie, aby jako alternatywną opcję terapeutyczną dla kannabidiolu we wskazaniu padaczka lekooporna przyjąć najlepsze leczenie wspomagające. Ekspert wskazał, że nie istnieje jedna technologia alternatywna dla kannabidiolu, gdyż każda farmakoterapia może być zastąpiona przez kannabidiol. Kannabidiol jest terapią dodaną/wspomagającą. **Nie istnieje jedna ani nawet kilka głównych, zalecanych ścieżek terapeutycznych w leczeniu wspomagającym (tj. w jednoczesnym skojarzonym stosowaniu dwóch lub więcej leków)**. Leczenie jest oparte na całej gamie dostępnych farmakoterapii" (AOTMiT 2023). Z uwagi na fakt, iż fenfluramina również stanowi terapię dodaną/wspomagającą, uzasadnionym jest zatem wybór terapii standardowej (SoC) jako komparatora. Podejście to zostało pozytywnie zaopiniowane przez AOTMiT (AOTMiT 2023).

Na podstawie przedstawionych powyżej argumentów i koncepcji przyjętej w raporcie dla leku Epidyolex (kannabidiol) przyjęto, że **alternatywną opcją terapeutyczną dla 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 w warunkach polskich stanowi terapia standardowa (placebo dodawane do terapii standardowej), dopasowana indywidualnie do potrzeb pacjenta.** Fenfluramina będzie bowiem dodawana do terapii standardowej.

5 Efekty zdrowotne

W wyborze efektów zdrowotnych uwzględnionych w ramach analizy efektywności klinicznej kierowano się wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), zgodnie z którymi ocenie powinny być poddane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa zastosowanego leczenia.

Istotne klinicznie punkty końcowe mające szczególne znaczenia dla pacjenta (ang. *clinically important endpoint, clinically relevant endpoint, patient important outcome, patient-oriented endpoint*) to parametry lub wyniki, których zmiana pod wpływem zastosowanego leczenia sprawia, że analizowane leczenie będzie pożądane przez docelową grupę chorych. Istotnym jest również fakt, iż punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) powinny: dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiać wykrycie potencjalnych różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami, a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji co do wyboru lub finansowania alternatywnych opcji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

Zgodnie z zaleceniami EMA, dotyczącymi projektowania badań dla leków stosowanych w padaczce, ocena skuteczności tych leków powinna opierać się przede wszystkim na częstości występowania napadów padaczkowych. W przypadku terapii dodanych, stosowanie nowych leków przeciwpadaczkowych, powinno w pierwszej kolejności podlegać ocenie skuteczności w zakresie odsetka chorych z określoną odpowiedzią na leczenie (lub brakiem odpowiedzi na leczenie) oraz mierzonej zdefiniowanej procentowej redukcji częstości napadów padaczkowych (zazwyczaj ≥50%). Istotnymi parametrami są także odsetki chorych, niedoświadczających napadów padaczkowych i zmiana częstości występowania napadów padaczkowych względem częstości początkowych. Pomocna może być także ocena czasu do wystąpienia napadu padaczkowego. U młodszych pacjentów (od 1 miesiąca do <4 lat życia, ocenę skuteczności można uzupełnić o ocenę EEG/ video EEG, co ułatwi zaobserwowanie klinicznej manifestacji objawów padaczki, w szczególności tych subtelnych (EMA 2018).

Biorąc pod uwagę informacje przedstawione w ramach analizy klinicznej, dla napadów padaczkowych związanych z zespołem Dravet wybrano następujące klinicznie istotne punkty końcowe:

- w zakresie oceny skuteczności:
  - miesięczną częstość występowania napadów drgawkowych (ang. *monthly convulsive seizure frequency*, MCSF);
  - zmiany w częstościach występowania poszczególnych typów napadów 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%;

  - odsetki chorych, doświadczających redukcji częstości występowania napadów prowadzących do upadku na poszczególnych poziomach tj.≥75%, ≥50%, ≥25% dla porównania fenfluramina vs placebo (w terapii dodanej do aktualnie stosowanych leków przeciwpadaczkowych);
  - 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.
- w zakresie oceny bezpieczeństwa:
  - poważne zdarzenia niepożądane (ang. serious adverse events, sAEs);
  - niekardiologiczne zdarzenia niepożądane (ang. adverse events, AEs) łącznie oraz poszczególne;
  - poważne zdarzenia niepożądane wymagające natychmiastowego leczenia (ang. serious treatment-emergent adverse events, sTEAEs);
  - zdarzenia niepożądane wymagające natychmiastowego leczenia (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).

Przedstawione powyżej efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, jak również pozwalają na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia.

5.1 Rodzaj i jakość dowodów

Do analizy klinicznej włączone zostaną badania pierwotne (prospektywne badania randomizowane z grupą kontrolną), opracowania wtórne (przeglądy systematyczne i raporty HTA) oraz badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (pozwalające na ocenę efektywności praktycznej fenfluraminy, bez ograniczenia ze względu na rodzaj badania, w tym również badania bez grupy kontrolnej) w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Dravet i zespołem Lennoxa-Gastauta.

6 Podsumowanie

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest 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.

W niniejszej analizie jako odpowiedni komparator dla fenfluraminy we wnioskowanym wskazaniu uznano placebo dodane do terapii standardowo stosowanej we wnioskowanym wskazaniu (SoC).

Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICO(S) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 32. Kontekst kliniczny wg schematu PICO(S).

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)
Komparator (C)	Leczenie standardowe (SoC)
Efekty zdrowotne (O)	<u>Ocena skuteczności:</u> • 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. <u>Ocena bezpieczeństwa:</u>

Kryterium	Charakterystyka
	• poważne zdarzenia niepożądane (ang. serious adverse events, sAEs); • niekardiologiczne zdarzenia niepożądane (ang. adverse events, AEs) łącznie oraz poszczególne; • poważne zdarzenia niepożądane wymagające natychmiastowego leczenia (ang. serious treatment-emergent adverse events, sTEAEs); • zdarzenia niepożądane wymagające natychmiastowego leczenia (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

* Chorzy , u których wystąpił 1 napad.

7 Aneks

7.1 LECZENIE NAPADÓW PADACZKOWYCH ZWIĄZANYCH Z ZESPOŁEM DRAVET I ZESPOŁEM LENNOXA-GASTAUTA JAKO DODATEK DO LECZENIA Z INNYMI LEKAMI PRZECIWPADACZKOWYMI U PACJENTÓW W WIEKU OD 2 LAT (ICD-10: G40.4)

Tab. 33. Zapisy dla fenfluraminy w ramach wnioskowanego, nowego programu lekowego.

[redacted]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

7.2 Refundowane technologie medyczne

Tab. 34. 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
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

GTIN	Nazwa	Postać	Dawka	Nazwa międzynarodowa	Opakowanie	Identyfikator grupy limitowej	Cena zbytu	Limit	Cena detaliczna
05909990787319	Lamitrin S	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
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

Spis rysunków

Ryc. 1. Korelacja pomiędzy liczbą stosowanych leków a stopniem niepełnosprawności u chorych z DS. w Polsce (Paprocka 2021). 27

Ryc. 2. Międzynapadowe i napadowe poligraficzne zapisy EEG, obserwowane w przebiegu LGS: A) widoczne uogólnione nieprawidłowości iglica-fala wolna (pomiędzy 2-2,5 Hz); B) uogólniona napadowa 10 Hz szybka aktywność; C) napadowe EEG (Specchio 2022). 33

Ryc. 3. Odsetek chorych na padaczkę w wybranych krajach europejskich w latach 2012 i 2017 (NFZ 2020). 39

Ryc. 4. 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)..... 40

Ryc. 5. Chorobowość w zespole Lennoxa-Gastauta w wybranych krajach. 41

Ryc. 6. Diagnostyka padaczki u chorych z potwierdzonym lub prawdopodobnym LGS w Wielkiej Brytanii na przestrzeni lat (Chin 2021)..... 42

Ryc. 7. Padaczka idiopatyczna – analiza wskaźnika DALY/100 tys. w latach 1990-2019 (AOTMiT Fintepla). 46

Ryc. 8. Padaczka idiopatyczna – analiza wskaźnika YLL/100 tys. w latach 1990-2019 (AOTMiT Fintepla). 46

Ryc. 9. Zgłoszone działania niepożądane wywołane lekami w zależności od liczby przyjmowanych AEDs (Paprocka 2021). 48

Ryc. 10. Algorytm terapii przeciwpadaczkowej w zespole Dravet wg wytycznych ICDS 2021. 58

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO(S). 15

Tab. 2. Charakterystyka zespołu Lennoxa-Gastauta (Specchio 2022). 30

Tab. 3. Kryteria diagnostyczne zespołu Dravet (Zuberi 2022). 35

Tab. 4. Chorobowość związana z zespołem Lennoxa-Gastauta (EMA 2019, Strzelczyk 2021, Orphanet). 42

Tab. 5. Spodziewana liczba chorych w PL (potwierdzonych LGS). Ekstrapolacja danych UK (Chin 2021, GUS 2023). 43

Tab. 6. Dane dotyczące zapadalności i rozpowszechniania zespołu Dravet w zidentyfikowanych populacjach chorych. 44

Tab. 7. Spodziewana liczba chorych w PL (potwierdzonych LGS). Ekstrapolacja danych UK (Pickrell 2022, GUS 2023). 45

Tab. 8. Wagi niesprawności (AOTMiT Fintepla). 46

Tab. 9. Wartości (bezwzględne) YLL oraz DALY szacowane dla roku 2019 dla pacjentów z Padaczka idiopatyczna G40-G41.9, Z82.0 (AOTMiT Fintepla). 47

Tab. 10. Zdarzenia niepożądane występujące po zastosowaniu terapii przeciwpadaczkowej u chorych z DS. w Polsce (Paprocka 2021). 48

Tab. 11. Zestawienie wyników kwestionariusza PedsQL w zakresie wszystkich ocenianych domen w badaniu Paprocka 2021. 49

Tab. 12. Rekomendacje i wytyczne kliniczne (krajowe oraz zagraniczne), dotyczące leczenia napadów padaczkowych związanych z zespołem Dravet i zespołem Lennoxa-Gastauta. ... 54

Tab. 13. Konsensus w zakresie diagnozy i postępowania w LGS (IDG 2023). 58

Tab. 14. Podsumowanie strategii terapeutycznych zalecanych na poszczególnych etapach leczenia napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennoxa-Gastauta. 59

Tab. 15. Podsumowanie strategii terapeutycznych zalecanych na poszczególnych etapach leczenia napadów padaczkowych związanych z zespołem Dravet. 60

[redacted] 61

[redacted] 61

[redacted] 61

[redacted] 62

Tab. 20. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu. 63

Tab. 21. Zalecenia dotyczące dawkowania w przypadku zespołu Dravet. 64

Tab. 22. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego. 64

Tab. 23. Działania niepożądane w przypadku zespołu Dravet. 66

Tab. 24. Wnioskowany sposób finansowania. 67

Tab. 25. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu. 67

[redacted] 68

[redacted] 69

Tab. 28. Opinia Rady Przejrzystości, dotycząca oceny produktu Fintepla® (fenfluramina). 71

Tab. 29. Stanowiska AOTMiT dla terapii stosowanych w leczeniu zespołów Lennoxa-Gastauta oraz Dravet. 74

Tab. 30. Rekomendacje refundacyjne dla fenfluraminy w analizowanym wskazaniu..... 98

Tab. 31. Grupy limitowe, w ramach których finansowane są leki stosowane w leczeniu padaczki w Polsce (Obwieszczenie MZ 2023). 100

Tab. 32. Kontekst kliniczny wg schematu PICO(S). 108

Tab. 33. Zapisy dla fenfluraminy w ramach wnioskowanego, nowego programu lekowego. 110

Tab. 34. 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). 113

Bibliografia

Amrutkar 2018 Amrutkar C, Riel-Romero RM. Lennox Gastaut Syndrome. 2022 Aug 1. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. PMID: 30422560.

Analiza kliniczna [redacted] Fenfluramina (Fintepla®) w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Dravet i zespołem Lennoxa-Gastauta. Analiza kliniczna 2023.

AOTMiT 2016 Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 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.]

AOTMiT Fintepla Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji Fintepla (fenfluramina) we wskazaniu: leczenie napadów padaczkowych związanych z zespołem Dravet jako dodatek do leczenia z innymi lekami przeciwpadaczkowymi u pacjentów w wieku od 2 lat. Opracowanie analityczne.
https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2022/Fintepla_9_2022_BIP.pdf [dostęp: 10.07. 2023 r.]

Arzimanaglou 2009 A. Arzimanoglou, J. French, W. T Blume, J H. Cross, J. Ernst, M. Feucht, P. Genton, R. Guerrini, G. Kluger, J. M Pellock, E. Perucca, J. W Wheless. Lennox-Gastaut syndrome: a consensus approach on diagnosis, assessment, management, and trial methodology. The Lancet Neurology, Volume 8, Issue 1, Pages 82-93; 2009

Asadi-Pooya 2012 Asadi-Pooya, A. A., & Sharifzade, M. (2012). Lennox-Gastaut syndrome in south Iran: Electro-clinical manifestations. Seizure - European Journal of Epilepsy, 21(10), 760-763. https://doi.org/10.1016/j.seizure.2012.08.003

Asadi-Pooya 2018 Asadi-Pooya A. A. (2018). Lennox-Gastaut syndrome: a comprehensive review. Neurological sciences: official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology, 39(3), 403-414. https://doi.org/10.1007/s10072-017-3188-y

AWMSG 2020 All Wales Therapeutics and Toxicology Centre. Accessing medicines. Medicine recommendations. Fenfluramine (Fintepla®) https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/fenfluramine-fintepla/ [dostęp: 12.06.2023 r.]

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.

Berecki 2019 Berecki G, Bryson A, Terhag J, Maljevic S, Gazina EV, Hill SL, et al. *SCN1A* gain of function in early infantile encephalopathy. Ann Neurol. 2019;85:514–25.

Berg 2020 Berg, Anne T., Deborah Gaebler-Spira, Greta Wilkening, Frank Zelko, Kelly Knupp, Tracy Dixon-Salazar, Nicole Villas, et al. "Nonseizure Consequences of Dravet Syndrome, KCNQ2-DEE, KCNB1-DEE, Lennox-Gastaut Syndrome, ESES: A Functional Framework." Epilepsy & Behavior: E&B 111 (October 2020): 107287. https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2020.107287.

Berlit 2006 Berlit P., 2006 Neurologia – kompendium, red. wyd. pol. Antoni Prusiński, Warszawa.

Binkuńska 2018 Binkuńska E., Szmalec J. Obraz zaburzeń komunikacji oraz rozwoju motoryki u osób z zespołem Dravet. Biuletyn Logopedyczny Nr 32, 2018

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.

Cetica 2017 Cetica V, Chiari S, Mei D, Parrini E, Grisotto L, Marini C, et al. Clinical and genetic factors predicting Dravet syndrome in infants with *SCN1A* mutations. Neurology. 2017;88:1037

Ceulemans 2004 Ceulemans BP, Claes LR, Lagae LG. Clinical correlations of mutations in the *SCN1A* gene: from febrile seizures to severe myoclonic epilepsy in infancy. Pediatr Neurol 2004;30:236–43.

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.]

Claes 2001 Claes L, Del-Favero J, Ceulemans B, Lagae L, Van Broeckhoven C, De Jonghe P. De novo mutations in the sodium-channel gene *SCN1A* causes severe myoclonic epilepsy of infancy. Am J Hum Genet 2001;68:1327–32.

Cooper 2016 Cooper MS, Mcintosh A, Crompton DE, McMahon JM, Schneider A, Farrell K, Ganesan V, Gill D, Kivity S, Lerman-Sagie T, McLellan A, Pelekanos J, Ramesh V, Sadleir L, Wirrell E, Scheffer IE. Mortality in Dravet syndrome. Epilepsy Res. 2016 Dec;128:43-47. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2016.10.006. Epub 2016 Oct 26. PMID: 27810515.

Cross 2017 Cross, J. H., Auvin, S., Falip, M., Striano, P., & Arzimanoglou, A. (2017). Expert Opinion on the Management of Lennox-Gastaut Syndrome: Treatment Algorithms and Practical Considerations. Frontiers in neurology, 8, 505. https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00505

Darra 2019 Darra, F.; Battaglia, D.; Dravet, C.; Patrini, M.; Offredi, F.; Chieffo, D.; Piazza, E.; Fontana, E.; Olivieri, G.; Turrini, I.; et al. Dravet syndrome: Early electroclinical findings and long-term outcome in adolescents and adults. Epilepsia 2019, 60, S49–S58.

DC 2023 Dravet Canada. What is Dravet? https://dravet.ca/what-is-dravet/ [dostęp: 11.07.2023 r.]

DE 2023 Dravet Europe. Dravet Syndrome European Federation. https://dravet.eu/ [dostęp: 21.06.2023 r.]

Desnous 2011 Desnous, B.; Goujon, E.; Bellavoine, V.; Auvin, S. Perceptions of fever and fever management practices in parents of children with Dravet syndrome. Epilepsy Behav. 2011, 21, 446–448.

Domaradzki 2023a Domaradzki J, Walkowiak D. Emotional experiences of family caregivers of children with Dravet syndrome. Epilepsy Behav. 2023 May;142:109193. doi: 10.1016/j.yebeh.2023.109193. Epub 2023 Apr 5. PMID: 37028149.

Domaradzki 2023b Domaradzki J, Walkowiak D. Caring for Children with Dravet Syndrome: Exploring the Daily Challenges of Family Caregivers. Children 2023, 10(8), 1410; https://doi.org/10.3390/children10081410

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 2011 Dravet C. The core Dravet syndrome phenotype. Epilepsia. 2011;52:3e9

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 2018 Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of epileptic disorders. 2018.
CHMP/EWP/566/98 Rev.3. EMA Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draftguideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-epileptic-disorders-revision-3_en.pdf [dostęp: 19.06.2022 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 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 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.]

Epidyolex EMA *European Medicines Agency* (EMA). Epidyolex. https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/epidyolex [dostęp: 07.06.2023 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.

Fitzgerald 2021 Fitzgerald, M. P., Kaufman, M. C., Massey, S. L., Fridinger, S., Prelack, M., Ellis, C., Ortiz-Gonzalez, X., Fried, L. E., DiGiovine, M. P., CHOP Pediatric Epilepsy Program Collaborative, Melamed, S., Malcolm, M., Banwell, B., Stephenson, D., Witzman, S. M., Gonzalez, A., Dlugos, D., Kessler, S. K., Goldberg, E. M., Abend, N. S., … Helbig, I. (2021). Assessing seizure burden in pediatric epilepsy using an electronic medical record-based tool through a common data element approach. Epilepsia, 62(7), 1617-1628. https://doi.org/10.1111/epi.16934

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.

Gaily 2012 Gaily E, Anttonen AK, Valanne L, Liukkonen E, Traskelin AL, Polvi A, et al. Dravet syndrome: new potential genetic modifiers, imaging abnormalities, and ictal findings. Epilepsia. 2013;54:1577-85

Gataullina 2017 Gataullina S, Dulac O. From genotype to phenotype in Dravet disease. Seizure. 2017;44:58e64

G-BA 2021 Gemeinsamer Bundesausschuss. https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/649/#beschluesse [dostęp: 12.06.2023 r.]

G-BA 2023 Gemeinsamer Bundesausschluss (G-BA). Fenfluramina. Nowe wskazanie - terapia dodana u chorych z zespołem Lennoxa-Gastauta w wieku ≥2 lat https://www.g-

ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/923/#nutzenbewertung [dostęp: 12.06.2023 r.]

GBD 2019 Global Burden of Disease (GBD). Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). Idiopathic epilepsy. https://vizhub.healthdata.org/gbd-results/ [dostęp: 06.06.2023 r.]

Guerrini 2011 Guerrini R, Striano P, Catarino C, Sisodiya SM. Neuroimaging and neuropathology of Dravet syndrome. Epilepsia. 2011;52(Suppl 2):30–4.

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.]

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.

IDG 2022 Riva A, Coppola A, Bonaventura CD, Elia M, Ferlazzo E, Gobbi G, Marini C, Meletti S, Romeo A, Santoro K, Verrotti A, Capovilla G, Striano P; Italian LGS Delphi Group. An Italian consensus on the management of Lennox-Gastaut syndrome. Seizure. 2022 Oct;101:134-140. doi: 10.1016/j.seizure.2022.07.004. Epub 2022 Jul 15. PMID: 35981474.

Jahngir 2018 Jahngir MU, Ahmad MQ, Jahangir M. Lennox-Gastaut syndrome: in a nutshell. Cureus 2018;10(8):e3134.

Kerr 2011 Kerr, M., Kluger, G., & Philip, S. (2011). Evolution and management of Lennox-Gastaut syndrome through adolescence and into adulthood: Are seizures always the primary issue? Epileptic Disorders: International Epilepsy Journal with Videotape, 13 Suppl 1, S15-26. https://doi.org/10.1684/epd.2011.0409

Kim 2015 Kim, H. J., Kim, H. D., Lee, J. S., Heo, K., Kim, D.-S., & Kang, H.-C. (2015). Long-term prognosis of patients with Lennox—Gastaut syndrome in recent decades. Epilepsy Research, 110, 10–19. https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2014.11.004

Kim 2017 Kim, H. J., Kim, H. D., Lee, J. S., Heo, K., Kim, D. S., & Kang, H. C. (2015). Long-term prognosis of patients with Lennox--Gastaut syndrome in recent decades. Epilepsy research, 110, 10–19. https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2014.11.004

Knupp 2022 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.

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.

Lagae 2018 Lagae L, Brambilla I, Mingorance A, Gibson E, Battersby A. Quality of life and comorbidities associated with Dravet syndrome severity: a multinational cohort survey. Dev Med Child Neurol. 2018 Jan;60(1):63-72. doi: 10.1111/dmcn.13591. Epub 2017 Oct 6. PMID: 28984349.

LGS 2023 LGS Foundation. Lennox-Gastaut Syndrome. https://www.lgsfoundation.org/about-lgs-2/how-many-people-have-lgs/ [dostęp: 08.06.2023 r.]

Loscher 2006 Löscher, W., & Schmidt, D. (2006). Experimental and Clinical Evidence for Loss of Effect (Tolerance) during Prolonged Treatment with Antiepileptic Drugs. Epilepsia, 47(8), 1253–1284. https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2006.00607.x

Losito 2017 Losito E, Kuchenbuch M, Chemaly N, Laschet J, Chiron C, Kaminska A, et al. Age-related "Sleep/nocturnal" tonic and tonic clonic seizure clusters are underdiagnosed in patients with Dravet Syndrome. Epilepsy Behav. 2017;74:33-40.

Lund 2011 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

Mastrangelo 2017 Mastrangelo M. (2017). Lennox-Gastaut Syndrome: A State of the Art Review. Neuropediatrics, 48(3), 143–151. https://doi.org/10.1055/s-0037-1601324

Mei 2019 Mei 2019 - Mei, D.; Cetica, V.; Marini, C.; Guerrini, R. Dravet syndrome as part of the clinical and genetic spectrum of sodium channel epilepsies and encephalopathies. Epilepsia 2019, 60, S2–S7.

Montouris 2020 Montouris G, Aboumatar S, Burdette D et al. (2020) Expert opinion: Proposed diagnostic and treatment algorithms for Lennox-Gastaut syndrome in adult patients. Epilepsy Behav., 110, 107146 https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2020.107146

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.

Myers 2018 Myers CT, Hollingsworth G, Muir AM, Schneider AL, Thuesmunn Z, Knupp A, et al. Parental mosaicism in "de novo" epileptic encephalopathies. N Engl J Med. 2018;378:1646–8.

Nabbout 2008 Nabbout R, Desguerre I, Sabbagh S, Depienne C, Plouin P, Dulac O, et al. An unexpected EEG course in Dravet syndrome. Epilepsy Res. 2008;81:90–5

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.

NICE 2019 National Institute for Health and Care Excellence (NICE). NICE Guidance. Conditions and diseases. Neurological conditions. Epilepsy. Cannabidiol with clobazam for treating seizures associated with Lennox–Gastaut syndrome. Technology appraisal guidance [TA615]. https://www.nice.org.uk/guidance/ta615 [dostęp: 31.05.2023 r.]

NICE 2022 National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Epilepsies in children, young people and adults. NICE guideline [NG217]. https://www.nice.org.uk/guidance/ng217 [dostęp: 03.07.2023 r.]

NICE 2022 a National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Fenfluramine for treating seizures associated with Dravet syndrome. Technology appraisal guidance [TA808]. https://www.nice.org.uk/guidance/ta808 [dostęp: 03.07.2023 r.]

NICE 2023 National Institute for Health and Care Excellence (NICE). NICE Guidance. Conditions and diseases. Neurological conditions. Epilepsy. Fenfluramine hydrochloride for treating Lennox-Gastaut seizures in people aged 2 and over [ID1651] https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10653 [dostęp: 12.06.2023 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.]

Ohtahara Ohtahara S, Yamatogi Y, Ohtsuka Y. Prognosis of the Lennox syndrome-long-term clinical and electroencephalographic follow-up study, especially with special reference to relationship with the West syndrome. Folia Psychiatr Neurol Jpn. 1976;30(3):275-87

Orphanet Orphanet. Portal dla rzadkich chorób i leków sierocych. bin/Disease_Search.php?lng=PL&data_id=10307&MISSING%20CONTENT=Dravet-syndrome&title=Dravet%20syndrome&search=Disease_Search_Simple 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: 21.06.2023 r.]

Ostendorf 2017 Ostendorf, A. P., & Ng, Y. T. (2017). Treatment-resistant Lennox-Gastaut syndrome: therapeutic trends, challenges and future directions. Neuropsychiatric disease and treatment, 13, 1131–1140. https://doi.org/10.2147/NDT.S115996

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.

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.

Pierzchała 2015 Pierzchała K., 2015, Padaczka, [w:] Neurologia, t. 3, red. A. Stępień, Medical Tribune Polska, Warszawa, s. 171–197.

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.

Ragona 2010 Ragona F, Brazzo D, De Giorgi I, Morbi M, Freri E, Teutonico F, et al. Dravet syndrome: early clinical manifestations and cognitive outcome in 37 Italian patients. Brain Dev. 2010;32:71–7

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.]

Resnick 2017 Resnick, T., & Sheth, R. D. (2017). Early Diagnosis and Treatment of Lennox-Gastaut Syndrome. Journal of child neurology, 32(11), 947–955. https://doi.org/10.1177/0883073817714394

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 1997 Scheffer I.E., Berkovic S.F.: Generalized epilepsy with febrile seizures plus. A genetic disorder with heterogeneous clinical phenotypes. Brain 1997;120 3:479-90.

Scheffer 2019 Scheffer IE, Nabbout R. *SCN1A*-related phenotypes: epilepsy and beyond. Epilepsia. 2019;60(Suppl 3):S17–24.

Shmuley 2016 Shmuely S, Sisodiya SM, Gunning WB, Sander JW, Thijs RD. Mortality in Dravet syndrome: A review. Epilepsy Behav. 2016 Nov;64(Pt A):69-74. doi: 10.1016/j.yebeh.2016.09.007. Epub 2016 Oct 11. PMID: 27732919.

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.

Służewski 2005 Służewski W., Zgorzalewicz M., 2005, Wybrane zagadnienia neurologii dziecięcej, [w:] Zarys pediatrii. Podręcznik dla studentów medycznych, red. B. Pawlaczyk, Warszawa, s. 402–424.

SMC 2023 Scottish Medicines Consortium (SMC. Madicines advice. Fenfluramine (Fintepla). https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/fenfluramine-fintepla-full-smc2569/ [dostęp: 18.07.2023 r.]

Specchio 2012 Specchio N, Balestri M, Trivisano M, Japaridze N, Striano P, Carotenuto A, et al. Electroencephalographic features in dravet syndrome: five-year follow-up study in 22 patients. J Child Neurol. 2012;27:439–44.

Specchio 2022 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.

SRP 83/2023 Stanowisko Rady Przejrzystości nr 83/2023 z dnia 31 lipca 2023 roku w sprawie oceny leku Epidyolex (kannabidiol) w ramach program lekowego „Leczenie pacjentów z zespołem Lennoxa-Gastauta lub z zespołem Dravet (ICD-10: G40.4)". https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/045/SRP/U_30_215_31072023_s_83_Epidyolex_cannabidiolum_LG_w%20ref_zacz.pdf [dostęp 17.10.2023 r.]

Steel 2017 Steel D, Symonds JD, Zuberi SM, Brunklaus A. Dravet syndrome and its mimics: beyond *SCN1A*. Epilepsia. 2017;58:1807–16.

Strugacz 2021 Strugacz P. Co to jest zespół Dravet? Objawy, przyczyny i sposoby leczenia choroby. https://medovita.pl/co-to-jest-zespol-dravet-objawy-przyczyny-i-sposoby-leczenia-choroby/ [dostęp: 03.07.2023 r.]

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.

Sveinsson 2020 Sveinsson, O., Andersson, T., Mattsson, P., Carlsson, S., & Tomson, T. (2020). Clinical risk factors in SUDEP: A nationwide population-based case-control study. Neurology, 94(4), e419–e429. https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000008741

Szczeklik 2022 Zespół red. P. Gajewski i in. Medycyna Praktyczna. Interna Szczeklika 2022. Kraków 2022.

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.

Ustawa refundacyjna Obwieszczenie Marszałka Sejmu Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 7 kwietnia 2023 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dz.U. 2023 poz. 826 https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20111220696/U/D20110696Lj.pdf [dostęp: 19.06.2023 r.]

Verbeek 2017 Verbeek, N.; Kasteleijn-Nolst Trenité, D.; Wassenaar, M.; van Campen, J.; Sonsma, A.; Gunning, W.B.; de Weerd, A.; Knoers, N.; Spetgens, W.; Gutter, T.; et al. Photosensitivity in Dravet syndrome is under-recognized and related to prognosis. Clin. Neurophysiol. 2017, 128, 323-330.

Wallace 2016 Wallace A, Wirrell E, Kenney-Jung DL. Pharmacotherapy for Dravet Syndrome. Paediatr Drugs. 2016 Jun;18(3):197-208. doi: 10.1007/s40272-016-0171-7. PMID: 26966048.

WELBI 2021 Zespół Dravet - co to jest? Przyczyny i objawy ciężkiej padaczki mioklonicznej niemowląt. https://www.welbi.pl/zespol-dravet-ciezka-padaczka-miokloniczna-niemowlat/ [dostęp 18.10.2023 r.]

Whelles 2020 Wheless JW, Fulton SP, Mudigoudar BD. Dravet Syndrome: A Review of Current Management. Pediatr Neurol. 2020 Jun;107:28-40. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2020.01.005. Epub 2020 Jan 31. PMID: 32165031.

WHO 2023 World Health Organization (WHO). Epilepsy. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy [dostęp: 07.06.2023 r.]

Wicker 2021 Wicker, E., & Cole, J. W. (2021). Sudden Unexpected Death in Epilepsy (SUDEP): A Review of Risk Factors and Possible Interventions in Children. The journal of pediatric pharmacology and therapeutics : JPPT : the official journal of PPAG, 26(6), 556-564. https://doi.org/10.5863/1551-6776-26.6.556

Widdess-Walsh 2013 Widdess-Walsh P, Dlugos D, Fahlstrom R, Joshi S, Shellhaas R, Boro A, Sullivan J, Geller E., EPGP Investigators. Lennox-Gastaut syndrome of unknown cause: phenotypic characteristics of patients in the Epilepsy Phenome/Genome Project. Epilepsia. 2013 Nov;54(11):1898-904.

Wirrell 2017 Wirrell EC, Laux L, Donner E, Jette N, Knupp K, Meskis MA, et al. Optimizing the diagnosis and management of dravet syndrome: recommendations from a North American Consensus Panel. Pediatr Neurol. 2017;68:18-34.e3.

Wolff 2006 Wolff M, Cassé-Perrot C, Dravet C. Severe myoclonic epilepsy of infants (Dravet syndrome): natural history and neuropsychological findings. Epilepsia. 2006;47 Suppl 2:45-8. doi: 10.1111/j.1528-1167.2006.00688.x. PMID: 17105460.

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.

Yuskaitis 2018 Yuskaitis CJ, Ruzhnikov MRZ, Howell KB, Allen IE, Kapur K, Dlugos DJ, et al. Infantile spasms of unknown cause: predictors of outcome and genotype-phenotype correlation. Pediatr Neurol. 2018;87:48-56.

ZN 2023 Zorginstituut Nederland (ZN).

https://www.zorginstituutnederland.nl/werkagenda/zenuwstelsel/gvs-advies-fenfluramine-fintepla-voor-de-behandeling-van-epileptische-aanvallen-door-het-dravet--en-lennox-gastautsyndroom [dostęp: 12.06.2023 r.]

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.