



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji Wydział Oceny Technologii Medycznych

cenobamat

we wskazaniu:

terapia dodana po co najmniej trzech nieudanych próbach leczenia u pacjentów pediatrycznych z encefalopatiami padaczkowymi pod postacią zespołu Lennox-Gastauta, Zespołu Dravet, zespołu Westa i innych rzadkich genetycznie uwarunkowanych encefalopatii padaczkowych

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności objęcia refundacją leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Raport nr: DRTM.415.4.2026

Data ukończenia: 6 sierpnia 2026 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)².

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r. 119.1).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

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

Zakres wyłączenia jawności: rzeczywiste ceny.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)².

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców: nie dotyczy.

Zakres wyłączenia jawności: rzeczywiste ceny.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025r., poz. 907)².

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

¹ podstawa prawna zakreślonych danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907 z późn. zm.)

² podstawa prawna zakreślonych w analizie weryfikacyjnej Agencji danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907 z późn. zm.).

Wykaz wybranych skrótów

AE	Zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i>)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CNB	cenobamat
CSWS	zespół ciągłego zapisu iglica-fala podczas wolnofalowego snu (ang. <i>continuous spikes and waves during sleep</i>)
DBS	głęboka stymulacja mózgu (ang. <i>deep brain stimulation</i>)
DEE	encefalopatie rozwojowe i padaczkowe (ang. <i>Developmental and Epileptic Encephalopathies</i>)
DRESS	polekowa reakcja z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (ang. <i>drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms</i>)
DS	Zespół Dravet (ang. <i>Dravet syndrome</i>)
EEG	elektroencefalografia (ang. <i>electroencephalography</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków; European Medicines Agency
GoF	wariant zwiększający funkcję białka / nabycie funkcji (ang. <i>gain-of-function</i>)
GTCS	uogólnione napady toniczno-kloniczne (ang. <i>Generalized Tonic-Clonic Seizures</i>)
IESS	zespół napadów zgięciowych u niemowląt (ang. <i>infantile epileptic spasms syndrome</i>)
ILAE	Międzynarodowa Liga Przeciwpadaczkowa (ang. <i>International League Against Epilepsy</i>)
IQR	rozstęp międzykwartyłowy (ang. <i>Interquartile Range</i>)
ISS	zespół napadów zgięciowych u niemowląt (ang. <i>infantile spasms syndrome</i>)
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2025 r., poz. 750)
LGS	zespół Lennox-Gastauta (ang. <i>Lennox-Gastaut syndrome</i>)
LoF	,wariant typu utraty funkcji (ang. <i>loss of function</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PLN	polski złoty
PS	Przegląd systematyczny
PTN	Polskie Towarzystwo Neurologiczne
RCT	randomizowane badanie kontrolowane (ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
RWD	dane rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. <i>real-world data</i>)
RWE	dowody z rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. <i>real-world evidence</i>)
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2026 r. poz. 253, z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2025 r., poz. 1461, z późn. zm.)
VNS	stymulacja nerwu błędnego (ang. <i>vagus nerve stimulation</i>)

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	4
1. Podstawowe informacje o zleceniu	5
2. Przedmiot i historia zlecenia	6
3. Problem zdrowotny	7
3.1. Problem zdrowotny.....	7
3.2. Liczebność populacji wnioskowanej.....	11
4. Interwencje oceniane i alternatywne technologie medyczne	12
4.1. Charakterystyka wnioskowanych technologii.....	12
4.2. Alternatywne technologie medyczne.....	12
5. Opinie ekspertów klinicznych	15
6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dot. wnioskowanej technologii	18
7. Wskazanie dowodów naukowych	22
7.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	22
7.2. Opis badań włączonych do analizy	22
7.3. Wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa	23
7.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu	23
7.3.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	25
7.3.3. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	32
8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	35
8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	35
8.2. Analiza wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	36
9. Kluczowe informacje i wnioski	38
10. Źródła.....	40
11. Załączniki.....	41
11.1. Strategie wyszukiwania publikacji	41
11.2. Refundowane produkty cenobamatu	43
11.3. Ocena wiarygodności metodologicznej przeglądu systematycznego w skali AMSTAR 2	43

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (RRRR-MM-DD)
i znak pisma zlecającego

2026-07-13
PLR2.4506.16.2025.3.JW

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

- cenobamat w kategorii aptecznej we wskazaniu pozarejestrowanym we wskazaniu:
 - terapia dodana po co najmniej trzech nieudanych próbach leczenia u pacjentów pediatrycznych z encefalopatiami padaczkowymi pod postacią zespołu Lennoxa-Gastauta, Zespołu Dravet, zespołu Westa i innych rzadkich genetycznie uwarunkowanych encefalopatii padaczkowych.

Typ zlecenia: art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz.U. z 2025 r., poz. 1461, z późn. zm.)
– realizacja innych zadań zleconych przez ministra właściwego do spraw zdrowia

- ☒ zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- ☐ zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- ☐ zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- ☐ zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- ☐ zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Oceniana technologia medyczna:

- cenobamat

Do finansowania we wskazaniach (choroba lub stan kliniczny wymienione w zleceniu):

- terapia dodana po co najmniej trzech nieudanych próbach leczenia u pacjentów pediatrycznych z encefalopatiami padaczkowymi pod postacią zespołu Lennoxa-Gastauta, Zespołu Dravet, zespołu Westa i innych rzadkich genetycznie uwarunkowanych encefalopatii padaczkowych.

2. Przedmiot i historia zlecenia

Na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r. poz. 253, z późn. zm.), w związku z art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2025 poz. 1461, z późn. zm.) oraz art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy o świadczeniach, pismem z dnia 10.07.2026 r. znak PLR2.4506.16.2025.3.JW (data wpłynięcia do AOTMiT: 13.07.2026 r.) Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie dotyczące oceny zasadności objęcia refundacją ze środków publicznych leków zawierających substancje czynne:

- cenobamat;

w zakresie wskazań do stosowania odmiennego niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj.:

- terapia dodana po co najmniej trzech nieudanych próbach leczenia u pacjentów pediatrycznych z encefalopatiami padaczkowymi pod postacią zespołu Lennox-Gastaut, Zespołu Dravet, zespołu Westa i innych rzadkich genetycznie uwarunkowanych encefalopatii padaczkowych.

3. Problem zdrowotny

3.1. Problem zdrowotny

ICD-10: G40.4 - Inne postacie uogólnionej padaczki i zespołów padaczkowych³

Padaczka z:

- mioklonicznymi napadami nieświadomości
- napadami miokloniczno-astatycznymi

Skurcze dziecięce

Zespół Lennoxa-Gastauta

Napady skłonów (salaam)

Objawowa wczesna miokloniczna encefalopatia

Zespół Westa

Definicja

Encefalopatie padaczkowe określa się jako choroby, w których sama aktywność padaczkowa przyczynia się do rozwoju ciężkich zaburzeń poznawczych i behawioralnych w większym stopniu i szerszym zakresie niż wynikałoby to z pierwotnej etiologii. Cechą charakterystyczną tych chorób jest występowanie częstych wyładowań padaczkokształtnych, które wiążą się z opóźnieniem, a niejednokrotnie regresją rozwoju psychoruchowego. Encefalopatie te mogą się ujawnić u dzieci, które dotychczas rozwijały się prawidłowo lub nieprawidłowo.

Zespół Lennoxa-Gastauta

Zespół Lennoxa i Gastauta jest encefalopatią rozwojową i padaczkową spowodowaną szerokim zakresem przyczyn. Uwarunkowany jest synchroniczną aktywnością o wysokiej częstotliwości w obrębie sieci nerwowych w obu półkulach mózgu, pojawiającą się w wieku podatności w okresie dziecięcym. Zespół ten cechuje się występowaniem:

- licznych typów napadów lekoopornych o początku w wieku ≤ 18 lat (jednym z nich muszą być napady toniczne),
- zaburzeń poznawczych i często behawioralnych (nie muszą występować w chwili zachorowania) oraz
- rozlanymi wolnymi wyładowaniami iglica-fala i uogólnioną napadową czynnością szybką w zapisie EEG.

Pełny zestaw cech klinicznych i zmian EEG rozwija się z czasem i często nie obserwuje się go we wczesnym okresie choroby. Dzieci, które mają charakterystyczne typy napadów, ale nie wykazują wszystkich cech zespołu Lennoxa i Gastauta, wymagają ścisłej obserwacji pod kątem dalszej ewolucji zaburzeń w kierunku tego zespołu. Przemianie w zespół Lennoxa i Gastauta ulegają często niektóre zespoły ciężkiej padaczki niemowlęcej, takie jak zespół napadów zgięciowych u niemowląt, wczesna niemowlęca encefalopatia rozwojowa i padaczkowa oraz padaczka niemowląt z migrującymi napadami ogniskowymi. Powtarzana ocena kryteriów rozpoznania zespołu Lennoxa i Gastauta może pomóc w uzyskaniu dostępu do leków przeciwpadaczkowych zarejestrowanych do stosowania w leczeniu tego zespołu.

Zespół Lennoxa i Gastauta odpowiada za około 1–2% wszystkich przypadków padaczki. U dzieci rzadko jest rozpoznawany po wystąpieniu pierwszych napadów (0,6%). Często ewoluuje z innego ciężkiego zespołu padaczkowego lub przyczyny padaczki u niemowląt. W ok. 20% przypadków rozwija się z zespołu napadów zgięciowych u niemowląt. Ewolucji do zespołu Lennoxa i Gastauta ulega ostatecznie 3,6% wszystkich przypadków padaczki u dzieci oraz 19% przypadków padaczki dziecięcej o początku w wieku niemowlęcym.

³ http://onkologia-online.pl/icd10/show/2704,inne_postacie_uogolnionej_padaczki_i_zespolow_padaczkowych
[dostęp: 30.07.2026 r.]

U niemal wszystkich pacjentów zespół Lennox'a i Gastaut'a utrzymuje się w wieku dorosłym, a napady padaczkowe są lekooporne. W wieku dorosłym nadal częste są nietypowe napady nieświadomości, często natomiast zanikają napady atoniczne.

Z czasem postęp rozwoju psychoruchowego ulega zwolnieniu, stagnacji lub regresji, czego efektem jest umiarkowana lub głęboka niepełnosprawność intelektualna u >90% pacjentów. W wieku dziecięcym i okresie dojrzewania częste są zaburzenia zachowania, takie jak nadpobudliwość psychoruchowa, agresja, zaburzenia ze spektrum autyzmu i problemy dotyczące snu.

Zespół Dravet

Zespół Dravet (określany wcześniej jako ciężka padaczka miokloniczna niemowląt; ang. *severe myoclonic epilepsy of infancy*) ujawnia się w 1. roku życia u zdrowego dotychczas dziecka napadami ogniskowymi klonicznymi (często połowicznymi) lub uogólnionymi klonicznymi w czasie gorączki lub bez gorączki. Inne typy napadów, w tym miokloniczne i atypowe napady nieświadomości, pojawiają się w wieku 1–4 lat. Napady są zwykle oporne na leczenie, a od 2. roku życia chore dzieci wykazują zaburzenia poznawcze i behawioralne. Zaburzenia chodu, w tym charakterystyczny chód kucający, rozwijają się zwykle do późnego wieku dziecięcego. Rozpoznanie kliniczne potwierdza wykrycie wariantu patogennego genu SCN1A kodującego podjednostkę kanału sodowego (w >80% przypadków). Zespół Dravet występuje z częstością ~6,5/100 000 żywych urodzeń.

Początek napadów przypada na wiek 3–9 mies. (średnia i mediana wieku wynoszą 6 mies.). W rzadkich przypadkach choroba ujawnia się już w 1. mies. życia. Opisano również kilka przypadków o początku dopiero w 20. mies. życia. Rozwój psychoruchowy w chwili zachorowania wydaje się prawidłowy. Wyniki badania neurologicznego na początku napadów również prawidłowe. Samodzielny chód może być jednak opóźniony (średnio w 16.–18. mies.) i niepewny. Obwód głowy w pierwszych latach jest prawidłowy.

Napady są lekooporne i nawracają przez całe życie. Epizody stanu padaczkowego zdarzają się częściej w wieku <5 lat. Mogą jednak wystąpić później, nawet w wieku dorosłym, szczególnie w czasie choroby lub gorączki. W okresie dojrzewania i młodym wieku dorosłym stan padaczkowy i nietypowe napady nieświadomości stają się rzadkie. Przeważają krótkotrwałe napady różnych typów (ogniskowe z zaburzeniami przytomności, kloniczne, uogólnione toniczno-kloniczne, miokloniczne i nietypowe napady nieświadomości). W tym wieku mogą pojawić się nocne napady toniczne i toniczno-kloniczne, stając się głównym typem napadów.

Z czasem następuje zwolnienie tempa rozwoju psychoruchowego. Wyraźne opóźnienie rozwojowe stwierdza się 12–60 miesięcy od początku napadów. Dominuje opóźnienie rozwoju mowy. Większość pacjentów wykazuje niepełnosprawność intelektualną – od łagodnej po ciężką (50%). U wielu pacjentów rozwijają się zaburzenia zachowania; niektórzy wykazują trudności w skupieniu uwagi i nadpobudliwość. Regresja rozwoju może nastąpić po epizodach stanu padaczkowego. U większości pacjentów wzorzec zaburzeń neurorozwojowych odpowiada bardziej zwolnieniu rozwoju psychoruchowego i w efekcie niepełnosprawności intelektualnej. Z czasem u większości pacjentów pojawiają się niewielkie objawy piramidowe i zaburzenia chodzenia ewoluujące do chodu kucającego, typowo w późnym wieku dziecięcym lub okresie młodzieńczym.

Konieczne do ustalenia rozpoznania jest występowanie na początku choroby nawracających ogniskowych napadów klonicznych (połowicznych napadów klonicznych zajmujących jedną stronę ciała) lub uogólnionych napadów klonicznych. Napady te są niejednokrotnie przedłużone, a czynnikami, które je wywołują, są często gorączka, zwiększona temperatura otoczenia lub szczepienie. Za rozpoznaniem zespołu Dravet silnie przemawia przedłużony ogniskowy (połowiczny) napad kloniczny w czasie gorączki (zwłaszcza niewielkiej) u dziecka, które nie ukończyło jeszcze 12 miesięcy i nie ma cech zakażenia ani zmiany strukturalnej mózgu. Przed ukończeniem 1,5–5 lat mogą się pojawić (nie u wszystkich dzieci) dodatkowe typy napadów.

Zespół Westa (skurcz niemowlęcy)

Klasycznie zespół Westa definiuje się triadą objawów, obejmujących: napady zgięciowe, hipsarytmię i zahamowanie lub regresję rozwoju psychoruchowego. Obecnie stosuje się określenie zespół napadów zgięciowych u niemowląt (ang. *infantile epileptic spasms syndrome*, IESS) w odniesieniu zarówno do zespołu Westa, jak i niemowląt z napadami zgięciowymi niespełniających kryteriów tego rozpoznania. Dzieci z IESS często jednak nie spełniają jednego z tych trzech kryteriów. Na przykład nieuchwytny może być wpływ na rozwój lub nie stwierdza się typowego wzorca hipsarytmii. Na ten problem zwrócili wcześniej uwagę członkowie grupy delfickiej ds. zespołu Westa, którzy zaproponowali stosowanie określenia „zespół napadów zgięciowych” (ang. *infantile spasm syndrome*) w odniesieniu do wszystkich pacjentów z napadami zgięciowymi niezależnie

od rodzaju zmian w zapisie EEG, zachowując termin „zespół Westa” dla przypadków związanych z hipsarytmią bez względu na występowanie lub brak regresji rozwoju.

IESS cechuje się początkiem napadów zgięciowych w wieku 1.–24. mies. życia (szczyt zachorowań w wieku 3–12 mies.), chociaż mogą się one pojawić także później. Wcześniejszy wywiad może być nieobciążony lub odzwierciedla pierwotną przyczynę, np. nabytą zmianę strukturalną mózgu lub mutację genową. U niektórych niemowląt z EIDEE lub inną padaczką o wczesnym początku (zwykle z napadami ogniskowymi) po 3–4 miesiącach mogą się rozwinąć kliniczne i elektrograficzne cechy IESS.

Szacunkowa zapadalność na IESS wynosi 30 na 100 000 żywo urodzonych noworodków. Wyniki niektórych badań sugerują większą zapadalność na wyższych szerokościach geograficznych (w Szwecji, Finlandii, Danii). W kohorcie populacyjnej IESS odpowiadał za 10% padaczek o początku do 36. miesiąca. Choroba występuje u obu płci, ale częściej u chłopców.

IESS często ulega przemianie w inny typ padaczki lub zespołu padaczkowego, zwłaszcza zespół Lennox'a i Gastauta lub lekooporne padaczki ogniskowe. Pomimo braku dokładnych danych wysunięto przypuszczenie, że u 30% pacjentów z IESS może nastąpić przemiana w zespół Lennox'a i Gastauta. U niektórych niemowląt początkowo może występować padaczka ogniskowa, która ulega przemianie w IESS, a następnie, z wiekiem dziecka lub w odpowiedzi na leczenie, przechodzi z powrotem w padaczkę ogniskową. W tych przypadkach w zapisie EEG stwierdza się często zmiany ogniskowe bez typowych cech hipsarytmii. Współistnienie napadów ogniskowych, niesymetrycznych napadów zgięciowych i stałych cech ogniskowych w zapisie EEG powinno nasunąć podejrzenie strukturalnej zmiany mózgu.

Napady zgięciowe mogą u niektórych dzieci utrzymywać się dłużej, szczególnie w przypadku swoistych encefalopatii genetycznych lub strukturalnych. U niektórych pacjentów ustępują w odpowiedzi na skuteczne leczenie i nie wiążą się z padaczką w późniejszym okresie życia.

Niezależnie od skuteczności leczenia napadów u wielu niemowląt rozwój psychoruchowy pozostaje znacznie opóźniony. Stopień tego opóźnienia zależy głównie od pierwotnej przyczyny i od tego, jak szybko rozpoczęto leczenie. Rokowanie jest korzystniejsze u niemowląt bez znanej przyczyny padaczki, rozwijających się prawidłowo do chwili zachorowania, u których szybko rozpoczęto odpowiednie dla zespołu padaczkowego leczenie.

Konieczne do ustalenia rozpoznania IESS są napady zgięciowe, polegające na krótkotrwałych skurczach tonicznych mięśni osiowych. Każdy napad trwa typowo <3 s. Może spowodować zgięcie i/lub wyprost. Napady zgięciowe występują zwykle w seriach o coraz silniej wyrażonych cechach ruchowych w czasie danego klasteru, trwającego często kilka minut (ale nawet 30 minut i dłużej). Napady zgięciowe pojawiają się często w czasie budzenia się. Mogą być symetryczne lub niesymetryczne. Mogą być także bardzo dyskretne, przejawiając się niewielkim skinieniem głowy lub ruchami oczu albo podbródka.

Zaobserwować można także napady ogniskowe, które mogą współwystępować u dziecka z napadami zgięciowymi, szczególnie w przypadku etiologii strukturalnej, takiej jak stwardnienie guzowate lub ogniskowa dysplazja korowa. Napady ogniskowe mogą występować niezależnie od napadów zgięciowych albo poprzedzają klaster takich napadów, występują w czasie jego trwania lub następują po jego zakończeniu. Napady toniczne na początku choroby są nietypowe i wymagają rozważenia innej encefalopatii rozwojowej i padaczkowej o wczesnym początku.

Inne encefalopatie padaczkowe

Zespół Ohtahara

Zespół Ohtahara (znany również jako wczesna niemowlęca encefalopatia epileptyczna, EIEE) to zespół charakteryzujący się częstymi napadami trudnymi do leczenia i ciężką wczesną encefalopatią skutkującą ograniczonym rozwojem i krótszą oczekiwaną długością życia. W zespole Ohtahara dominują napady toniczne. Napady miokloniczne są rzadkie, co odróżnia ten zespół od wczesnej encefalopatii mioklonicznej. Zespół ten pojawia się w pierwszych miesiącach życia (ok. 1-3 miesięcy). Częstość występowania Zespołu Ohtahara jest jednakowa u chłopców i dziewcząt. Zapadalność oszacowano na 1/100 000 urodzeń w Japonii i 1/50 000 urodzeń w Wielkiej Brytanii.

Wczesna encefalopatia miokloniczna

Wczesna encefalopatia miokloniczna jest zespołem charakteryzującym się częstymi napadami i ciężką wczesną encefalopatią, co skutkuje ograniczonym rozwojem i krótszą oczekiwaną długością życia. Napady miokloniczne

są częste, co odróżnia ten zespół od zespołu Ohtahara. Zespół ten charakteryzuje się wystąpieniem napadów w ciągu pierwszych dwóch miesięcy życia (w ponad połowie przypadków napady pojawiają się w ciągu 10 dni życia). Częstość występowania jest nieznana, w literaturze opisano dotychczas tylko ok. 30 przypadków.

Niemowlęca padaczka z migrującymi napadami ogniskowymi

Niemowlęca padaczka z migrującymi napadami ogniskowymi charakteryzuje się występowaniem opornych napadów ogniskowych w pierwszym roku życia z towarzyszącą ciężką encefalopatią. Napady ogniskowe powstają niezależnie w obu półkulach i mogą migrować z jednego regionu korowego do drugiego, kolejno w tym samym napadzie. Napady są często przedłużane epizodami stanu padaczkowego. Częstość występowania: <1/1 000 000 urodzeń. Rokowanie jest złe, z poważnym upośledzeniem neurologicznym i zmniejszoną oczekiwaną długością życia.

Padaczka miokloniczno-astatyczna

Zespół charakteryzujący się obecnością napadów miokloniczno-astatycznych u zdrowego dziecka. W wywiadzie można stwierdzić napady gorączkowe. Często występuje rodzinna historia napadów. Zespół ten charakteryzuje się napadami, które rozpoczynają się między 6. miesiącem a 6. rokiem życia (szczyt 2 do 4 lat). Rozwój i funkcje poznawcze są zwykle w normie, jednak upośledzenie może rozwinąć się w momencie wystąpienia napadu lub po nim.

Zespół ciągłego zapisu iglica-fala podczas wolnofalowego snu

Zespół ciągłego zapisu iglica-fala podczas wolnofalowego snu (ang. continuous spikes and waves during sleep, CSWS) jest rzadką encefalopatią padaczkową okresu dziecięcego charakteryzującą się napadami, zapisem elektroencefalograficznym (EEG) pod postacią elektrycznego stanu padaczkowego w czasie snu i regresem neuropoznawczym w przynajmniej 2 obszarach rozwoju. Po okresie prawidłowego lub tylko nieznacznie nieprawidłowego rozwoju, napady ujawniają się zwykle około 2. – 4. roku życia. Często są to napady jednostronne, toniczno-kloniczne lub kloniczne, typowo występujące w czasie snu. Częstość występowania jest nieznana. CSWS jest rzadkim schorzeniem dotyczącym ok. 0,5-1,5% dzieci z padaczką.

Zespół Landau-Kleffnera

Zespół Landau-Kleffnera jest encefalopatią związaną z wiekiem, w której regres rozwoju objawia się głównie w sferze językowej, a zmiany elektroencefalograficzne (EEG) zlokalizowane są głównie w okolicach skroniowo ciemieniowych. Napady mogą nie wystąpić we wszystkich przypadkach, a jeśli są obecne, są rzadkie i samoograniczające się. Częstość występowania jest trudna do oszacowania ze względu na różnorodne definicje tego schorzenia. Stosunek płci męskiej do żeńskiej w tym zespole wynosi 2:1.

Źródła:

Raport AOTMiT nr: OT.4320.22.2020

https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/234/RPT/OT.4320.22.2020_brywaracetam.pdf [dostęp: 30.07.2026 r.]

Klasyfikacja i definicje International League Against Epilepsy zespołów padaczkowych o początku w wieku dziecięcym – część II. Stanowisko ILAE Task Force on Nosology and Definitions. opracowanie mp.pl: <https://www.mp.pl/neurologia/wytyczne/321337,klasyfikacja-i-definicje-international-league-against-epilepsy-zespolow-padaczkowych-o-poczatku-w-wieku-dzieciecym-czesc-ii> [dostęp: 30.07.2026 r.]

Klasyfikacja i definicje International League Against Epilepsy zespołów padaczkowych o początku w wieku noworodkowym i niemowlęcym – część II. Stanowisko Grupy Zadaniowej ILAE ds. Klasyfikacji i Definicji. Opracowanie mp.pl: <https://www.mp.pl/neurologia/wytyczne/337817,klasyfikacja-i-definicje-international-league-against-epilepsy-zespolow-padaczkowych-o-poczatku-w-wieku-noworodkowym-i-niemowlecym-czesc-ii> [dostęp: 30.07.2026 r.]

3.2. Liczebność populacji wnioskowanej

Eksperci kliniczni

Poniżej przedstawiono oszacowania liczebności populacji według eksperta klinicznego otrzymaną w trakcie prac nad niniejszym raportem.

Tabela 1. Oszacowania populacji docelowej wg eksperta klinicznego

Populacja	Obecna liczba chorych w trakcie terapii	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek chorych stosujących ocenianą technologię	Źródło danych
prof. dr hab. Justyna Paprocka Konsultant Krajowa w dziedzinie neurologii dziecięcej				
Pacjenci pediatryczni po co najmniej trzech nieudanych próbach leczenia, z encefalopatiami padaczkowymi pod postacią zespołu Lennoxa-Gastauta, Zespołu Dravet, zespołu Westa i innych rzadkich genetycznie uwarunkowanych encefalopatii padaczkowych	<i>Ze względu na brak ogólnopolskiego rejestru encefalopatii rozwojowych i padaczkowych wszystkie dane dla Polski są oszacowaniami własnymi. Poszczególne populacji nie można bezpośrednio sumować, ponieważ rozpoznania mogą się nakładać, a część pacjentów z IESS/zespołem Westa rozwija następnie obraz zespołu Lennoxa-Gastauta.</i> Około 900–1600 pacjentów.	Około 100–180 pacjentów rocznie.	Około 8–15% populacji, czyli 70–240 pacjentów.	Oszacowanie własne na podstawie liczby dzieci w Polsce oraz opublikowanych danych epidemiologicznych: LGS – częstość około 2,9–28/100 000; DS – około 1:15 000–40 000 żywych urodzeń; IESS/zespół Westa – około 1:2500–4000 żywych urodzeń; pozostałe genetyczne DEE – dane zbiorcze. Uwzględniono jedynie pacjentów po ≥3 nieudanych terapiach oraz skorygowano oszacowanie z powodu nakładania się rozpoznań, np. ewolucji IESS do LGS.

4. Interwencje oceniane i alternatywne technologie medyczne

4.1. Charakterystyka wnioskowanych technologii

Wniosek dotyczy produktów zawierających substancję czynną:

- cenobamat,

we wskazaniu:

- terapia dodana po co najmniej trzech nieudanych próbach leczenia u pacjentów pediatrycznych z encefalopatiami padaczkowymi pod postacią zespołu Lennox-Gastauta, Zespołu Dravet, zespołu Westa i innych rzadkich genetycznie uwarunkowanych encefalopatii padaczkowych.

Cenobamat jest związkiem drobnocząsteczkowym o podwójnym mechanizmie działania. Cenobamat jest pozytywnym modulatorem allosterycznym podtypów receptora jonotropowego kwasu γ -aminomasłowego (GABAA), który nie wiąże się do miejsca wiązania benzodiazepin. Wykazano również, że cenobamat powoduje zahamowanie powtarzalnych wyładowań neuronów poprzez nasilenie inaktywacji kanałów sodowych i hamowanie składowej stałej prądu kationów sodowych. Dokładny mechanizm działania, dzięki któremu cenobamat wywiera efekt terapeutyczny u pacjentów z napadami ogniskowymi, jest nieznany.

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 17 czerwca 2026 r. w sprawie wykazu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2026 r. w Polsce finansowany jest produkt leczniczy

- Ontozry (cenobamat), tabl. powł., 28 szt. w dawkach 12,5 mg i 25 mg; 50 mg; 100 mg; 150 mg i 200 mg

we wskazaniu:

- leczenie wspomagające napadów ogniskowych ulegających albo nieulegających wtórnemu uogólnieniu u dorosłych pacjentów z padaczką z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej jednej próby terapii dodanej.

Zgodnie z odpowiednią ChPL produkt leczniczy Ontozry jest wskazany do stosowania w leczeniu wspomagającym napadów ogniskowych ulegających albo nieulegających wtórnemu uogólnieniu u pacjentów dorosłych z padaczką, u których nie osiągnięto dostatecznej kontroli choroby pomimo zastosowania co najmniej dwóch przeciwpadaczkowych produktów leczniczych w przeszłości.

W ChPL Ontozry wskazano, iż nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Ontozry u dzieci w wieku od 0 miesięcy do 18 lat. Dane nie są dostępne.

Dodatkowo odnaleziono informację o trwającym planie badań pediatrycznych dla produktu leczniczego cenobamat. Planowana data zakończenia planu badań pediatrycznych: do stycznia 2034 r.⁴

4.2. Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z wytycznymi dot. oceny technologii medycznych AOTMiT 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.

Biorąc pod uwagę opinię eksperta klinicznego, odnaleziono wytyczne kliniczne oraz finansowane w Polsce technologie medyczne, zgodnie z Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu leków refundowanych, można wskazać, że u pacjentów pediatrycznych z encefalopatiami padaczkowymi pod postacią zespołu Lennox-Gastauta, Zespołu Dravet, zespołu Westa i innych rzadkich genetycznie uwarunkowanych encefalopatii

⁴ https://www.ema.europa.eu/en/documents/pip-decision/p-0279-2024-ema-decision-16-august-2024-acceptance-modification-agreed-paediatric-investigation-plan-cenobamate-ontozry-emea-002563-pip02-19-m03_en.pdf
[dostęp: 29.07.2026 r.]

padaczkowych, po co najmniej trzech nieudanych próbach leczenia u pacjentów pediatrycznych, może być stosowane leczenie za pomocą następujących leków (w dowolnych połączeniach):

- topiramát, lamotrygina, lewetyracetam i benzodiazepiny - w IESS (zespół Westa);
- fenfluramina, stiripentol, kannabidiol, topiramát etosuksymid oraz lewetyracetam – w Zespole Dravet;
- topiramát, klobazam, lewetyracetam, brywaracetam, kannabidiol oraz steroidy - w zespole Lennox-Gastauta.

Warto wskazać, że kannabidiol i fenfluramina są finansowane w ramach dedykowanego programu lekowego B.154.FM. „Leczenie pacjentów z zespołem Lennox-Gastauta lub z zespołem Dravet (ICD-10: G40.4)”, u pacjentów bez kontroli napadów pomimo zastosowania co najmniej trzech leków przeciwpadaczkowych, w dotychczasowej terapii.

Tabela 2. Technologie alternatywne - opinia eksperta klinicznego

Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących aktualnie	Odsetek pacjentów stosujących w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii	Technologia najtańsza	Technologia najszybsza	Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne
prof. dr hab. Justyna Paprocka Konsultant krajowy w dziedzinie neurologii dziecięcej					
Leki przeciwnapadowe	100% pacjentów	Nadal 100%, ale zmieniają się proporcje, zastosowanie opisywanej technologii prawdopodobnie pozwoli na redukcję liczby innych leków przeciwnapadowych stosowanych w politerapii. W retrospektywnej analizie dorosłych wprowadzenie ww. technologii wiązało się ze zmniejszeniem dawki lub odstawieniem co najmniej jednego leku u 53,1% chorych. Nie należy jednak przenosić tego wyniku bezpośrednio na dzieci z DEE. Eksperti zalecają rozważenie zmniejszenia politerapii po uzyskaniu wyraźnej poprawy klinicznej lub wolności od napadów.	☒	☐	Aras LM, Isla J, Mingorance-Le Meur A. The European patient with Dravet syndrome: results from a parent-reported survey on antiepileptic drug use in the European population with Dravet syndrome. <i>Epilepsy Behav.</i> 2015;44:104–109. Auvin S, Arzimanoglou A, Falip M, Striano P, Cross JH. Refining management strategies for Lennox–Gastaut syndrome: updated algorithms and practical approaches. <i>Epilepsia Open.</i> 2025;10(1):23–38. Smith MC, Klein P, Krauss GL, Brandt C, Stern JM, Rosenfeld WE, et al. Dose adjustment of concomitant antiseizure medications during cenobamate treatment: expert opinion consensus recommendations. <i>Neurol Ther.</i> 2022;11(4):1705–1720.
Dieta ketogenna	20-30% (szacunkowe dane własne), do 20%	Prawdopodobnie bez istotnych zmian	☐	☐	Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Auvin S, Ballaban-Gil KR, Bergqvist AGC, Blackford R, et al. Optimal clinical management of children receiving dietary therapies for epilepsy: updated recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. <i>Epilepsia Open.</i> 2018;3(2):175–192.
Stymulator nerwu błędnego	10-25%	Prawdopodobnie bez istotnych zmian	☐	☐	Xie H, Ji T, Li Y, Wang Y, Wang L, Yan Y, et al. Vagus nerve stimulation in children with drug-resistant epilepsy: a retrospective study of 105 patients. <i>Front Neurol.</i> 2022;13:951850.

Leczenie neurochirurgiczne (resekcyjne)	5-15%	Bez zmian	☐	☐	Otsuki T, Kim HD, Luan G, Inoue Y, Baba H, Oguni H, et al. Surgical versus medical treatment for children with epileptic encephalopathy in infancy and early childhood: results of an international multicenter cohort study in Far-East Asia. <i>Epilepsia</i> . 2016;57(1):S45–S54
---	-------	-----------	--------------------------	--------------------------	--

Dodatkowo w kwestii technologii opcjonalnej Ekspert wskazał:

„Nie można wskazać jednej najskuteczniejszej technologii dla całej populacji, ponieważ w przypadku niektórych zespołów padaczkowych są to określone leki przeciwnapadowe:

- w IESS (zespół Westa) - sterydoterapia i wigabatryna;
- w DS.- walproinian, klobazam, stiripentol, fenfluramina i kannabidiol;
- w LGS- walproinian, lamotrygina, rufinamid, klobazam, kannabidiol i fenfluramina;
- przy resekcyjnej przyczynie strukturalnej najskuteczniejsze może być leczenie neurochirurgiczne.”

5. Opinie ekspertów klinicznych

Analitycy Agencji zwrócili się do pięciu ekspertów klinicznych z prośbą o opinie w przedmiotowej sprawie. Do dnia zakończenia prac nad niniejszym raportem otrzymano jedną opinię, od:

- prof. dr hab. Justyny Paprockiej - Konsultant Krajowej w dziedzinie neurologii dziecięcej

Opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję oceny technologii medycznych na zlecenie Ministra Zdrowia

Tabela 3. Opinie ekspertów klinicznych

Pytanie	Odpowiedź
	prof. dr hab. Justyna Paprocka Konsultant Krajowa w dziedzinie neurologii dziecięcej
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?	• Niska i często nietrwała skuteczność kolejnych prób farmakoterapii. • Konieczność stosowania politerapii, często obejmującej 3–5 leków. • Interakcje lekowe oraz trudności z przypisaniem działań niepożądanych do konkretnego preparatu. • Ograniczona liczba terapii zarejestrowanych dla określonych DEE. • Brak odpowiednich postaci leków dla małych dzieci. • Niewystarczająca ocena możliwości leczenia chirurgicznego przy napadach ogniskowych • Ryzyko pogorszenia napadów przy niewłaściwym doborze leku do mechanizmu genetycznego, szczególnie w kanałopatiach.
Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu? Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.	Proponowane rozwiązania: • kwalifikacja i prowadzenie leczenia w referencyjnych ośrodkach neurologii dziecięcej • wykluczenie ogniskowej przyczyny strukturalnej; • obowiązkowy wyjściowy dzienniczek napadów • opracowanie jednolitego protokołu dawkowania pediatrycznego.
Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii?	• Zbyt szybka titracja zwiększająca ryzyko DRESS. • Stosowanie pełnych dawek dla dorosłych u dzieci o małej masie ciała.
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?	Największego potencjalnego efektu można oczekiwać u: • pacjentów z LGS i częstymi napadami tonicznymi, tonicznymi prowadzącymi do upadków oraz napadami ogniskowymi; • chorych z DEE o napadach ogniskowych lub mieszanych; • pacjentów z patogennymi wariantami powodującymi gain-of-function w genach kanałów sodowych jeśli fenotyp i dane funkcjonalne wskazują na możliwą korzyść z modulacji kanału sodowego; • pacjentów z ciężką padaczką lekooporną, u których wykluczono możliwość leczenia resekcyjnego;
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii?	Pacjenci, u których istnieją przeciwwskazania do zastosowania ocenianej technologii.
Czy znane są Państwu dowody naukowe (badania lub rejestry kliniczne, opracowania wtórne jak przeglądy systematyczne, raporty oceny technologii medycznych, wytyczne praktyki klinicznej itp.) inne niż ww., które powinny zostać uwzględnione w niniejszym procesie?	□ Aguilar-Amat Prior MJ, Alonso Singer P, Oliva Navarro J, et al. Effectiveness and safety of cenobamate in Lennox–Gastaut syndrome: a multicenter real-world study in Spain. <i>Seizure</i>. 2025;131:84–89. □ Auvin S, Arzimanoglou A, Falip M, Striano P, Cross JH. Refining management strategies for Lennox–Gastaut syndrome: updated algorithms and practical approaches. <i>Epilepsia Open</i>. 2025;10(1):85–106. □ Cagigal R, Romero-del-Rincon C, Fernandez-Perrone A, et al. Lack of effectiveness and seizure worsening with cenobamate in pediatric patients with Dravet syndrome. <i>Epilepsia</i>. 2025;66(6):e83–e89.

	□ <i>ClinicalTrials.gov. Open-label safety and efficacy study of cenobamate in pediatric subjects 2–17 years of age with partial-onset (focal) seizures. ClinicalTrials.gov identifier: NCT05067634. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine.</i> □ <i>European Medicines Agency. Ontozry (cenobamate): EPAR—product information. Amsterdam: European Medicines Agency.</i> □ <i>Keough K, Romick A. Cenobamate for adjunctive treatment in adult and pediatric patients with refractory Lennox–Gastaut syndrome: a retrospective chart review. Neurol Ther. 2025;14:1685–1694.</i> □ <i>Lobanov OV, Bertrand M. Successful treatment of pediatric patient with Dravet syndrome with cenobamate: case report. SAGE Open Med Case Rep. 2025;13:2050313X251324079.</i> □ <i>Makridis KL, Bast T, Prager C, Kovacevic-Preradovic T, Bittigau P, Mayer T, Breuer E, Kaindl AM. Real-world experience treating pediatric epilepsy patients with cenobamate. Front Neurol. 2022;13:950171.</i> □ <i>Samanta D. Cenobamate in pediatric epilepsy and developmental and epileptic encephalopathies: efficacy, safety, and syndrome-specific considerations. Epilepsy Behav. 2025;173:110787.</i> □ <i>Varughese RT, Shah YD, Karkare S, Kothare SV. Adjunctive use of cenobamate for pediatric refractory focal-onset epilepsy: a single-center retrospective study. Epilepsy Behav. 2022;130:108679.</i> □ <i>Trwające badanie pediatryczne NCT05067634 oceniające bezpieczeństwo i skuteczność cenobamatu u dzieci w wieku 2–17 lat z napadami ogniskowymi.</i>
Proszę o wskazanie, jakie wg Państwa jednostki chorobowe mogłyby zostać uznane za „inne rzadkie genetycznie uwarunkowane encefalopatie padaczkowe”, warunkujące możliwość rozpoczęcia terapii cenobamatem w ramach ocenianego wskazania pozarejestacyjnego?	Zgodnie ze wskazaniem pozarejestacyjnym terapia dodana cenobamatem może nastąpić po co najmniej trzech nieudanych próbach leczenia u pacjentów pediatrycznych z encefalopatiami padaczkowymi pod postacią zespołu Lennox-Gastauta, Zespołu Dravet, zespołu Westa i innych rzadkich genetycznie uwarunkowanych encefalopatii padaczkowych. Rzadkie uwarunkowane genetycznie encefalopatie padaczkowe, potwierdzone obecnością wariantu patogennego lub prawdopodobnie patogennego, charakteryzują się lekoopornymi napadami ogniskowymi lub współwystępowaniem napadów ogniskowych i uogólnionych, po niepowodzeniu co najmniej trzech właściwie dobranych i prawidłowo zastosowanych schematów leczenia przeciwpadaczkowego. Przykłady rzadkich encefalopatii padaczkowych: □ SCN8A-DEE (głównie GoF) □ SCN2A-DEE (głównie GoF) □ SCN3A-DEE z napadami opornymi na leczenie; □ KCNT1-related epilepsy, □ KCNQ2-DEE, □ DEPDC5, NPRL2 i NPRL3- related epilepsy; □ STXBP1-DEE, □ CDKL5 deficiency disorder, □ PCDH19-related epilepsy, □ GRIN1, GRIN2A i GRIN2B- related DEE; □ HCFC1, WWOX, DOORS/TBC1D24 oraz inne rzadkie DEE
Proszę o wskazanie, czy oceniana technologia będzie zastępować obecnie stosowane leczenie u pacjentów z omawianym wskazaniem pozarejestacyjnym? Czy będzie leczeniem dodanym, tzw. add-on do obecnie stosowanej terapii u tych pacjentów?	Cenobamat będzie stosowany w terapii dodanej. Po uzyskaniu trwałej odpowiedzi można stopniowo ograniczyć lub odstawić najmniej skuteczny składnik politerapii, ograniczyć stosowanie leków ratunkowych i liczbę hospitalizacji.
Proszę o wskazanie dawkowania, które będzie stosowane u pacjentów pediatrycznych w ramach ocenianego wskazania pozarejestacyjnego? Jaka będzie dawka docelowa leku?	Nie istnieje zatwierdzone przez EMA dawkowanie pediatryczne. Poniższy schemat stanowi propozycję ekspercką opartą na niewielkich badaniach retrospektywnych. Proponowane rozpoczęcie leczenia •około 0,1–0,25 mg/kg raz na dobę, nie więcej niż 12,5 mg/dobę, zwiększanie dawki nie częściej niż co 2 tygodnie; Orientacyjna titracja •tygodnie 1–2: 0,1–0,25 mg/kg/dobę; •tygodnie 3–4: około 0,25–0,5 mg/kg/dobę; •następnie stopniowe zwiększanie co 2 tygodnie według odpowiedzi i tolerancji. Dawka docelowa •zazwyczaj 2–4 mg/kg/dobę, raz na dobę; •u młodszych dzieci w opisanych artykułach stosowano niekiedy około 5 mg/kg/dobę;

	•zwykle nie więcej niż 200 mg/dobę u pacjenta pediatrycznego; •dawki do 400 mg/dobę nie powinny być rutynowo stosowane u dzieci i mogłyby być rozważane jedynie wyjątkowo u starszej młodzieży o masie ciała zbliżonej do dorosłych, pod nadzorem. W publikowanych danych pediatrycznych stosowano bardzo zróżnicowane dawki, najczęściej około 3–4 mg/kg/dobę, z zakresem dochodzącym do około 7–8 mg/kg/dobę.
Czy leczenie będzie prowadzone bezterminowo/długotrwale, czy wyłącznie w określonym czasie? Jaki przewidują Państwo średni czas trwania terapii cenobamatem	Leczenie ma charakter długotrwały, szczególnie w przypadku korzystnych efektów działania i ograniczania napadów padaczkowych, braku objawów niepożądanych. Pierwsza ocena tolerancji i wstępnej skuteczności po 3 miesiącach od wprowadzenia leku, kolejna po 6 miesiącach, kontynuacja leczenia przy $\geq 30\%$ redukcji częstości napadów padaczkowych, odstawienie leku przy redukcji $< 30\%$, nasileniu napadów lub nieakceptowalnych działaniach niepożądanych;
Czy zgłaszają Państwo uwagi do zapisów omawianego wskazania pozarejestacyjnego?	Nie zgłaszam.
Inne uwagi	Brak.

6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dot. wnioskowanej technologii

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej dotyczących postępowania w ocenianych wskazaniach, w dniach 31 lipca oraz 5 sierpnia 2026 r. przeszukano następujące źródła informacji medycznej:

- Polskie Towarzystwo Neurologiczne (PTN), <https://ptneuro.pl/>;
- Polskie Towarzystwo Neurologów Dziecięcych (PTND), <https://ptnd.pl/>;
- Polskie Towarzystwo Epileptologii (PTE), <http://www.epilepsy.org.pl/>;
- European Academy of Neurology (EAN), <https://www.ean.org/>;
- European Paediatric Neurology Society (EPNS), <https://www.epns.info/>;
- Federation of European Neuroscience Societies (FENS), <https://www.fens.org/>;
- International League Against Epilepsy (ILAE), <https://www.ilae.org/>;
- World Health Organization (WHO), <https://www.who.int/>;
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE), <https://www.nice.org.uk/>.

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych:

- Wyszukiwanie w języku angielskim:
 - epilepsy / epileptic encephalopathy / Dravet syndrome / Lennox-Gastaut syndrome / Infantile Spasms Syndrome;
 - european / international / world;
 - guideline / management / recommendation / consensus / position / statement.
- Wyszukiwanie w języku polskim:
 - padaczka / encefalopatie padaczkowe / zespół Lennox-Gastaut / zespół Dravet / zespół Westa;
 - wytyczne / zalecenia / rekomendacje / consensus.

Odnaleziono 6 wytycznych i konsensusów ekspertów (opublikowanych w ciągu ostatnich pięciu lat) dotyczących leczenia pacjentów pediatrycznych z encefalopatiami padaczkowymi, w tym zespołem Lennox-Gastaut (LGS), zespołem Dravet oraz zespołem Westa/ISS (ang. infantile spasms syndrome). Wytyczne, w których przedstawiono specyficzne zalecenia dla poszczególnych zespołów obejmowały: LGS (Auvin 2024, NICE 2026, PTN 2022), zespół Dravet (Wirrell 2022, Cardenal-Muñoz 2021, NICE 2026, PTN 2022) oraz ISS/zespół Westa (IGCCGSSN 2022, NICE 2026, PTN 2022), natomiast dokumenty PTN 2022 i NICE 2026 zawierają dodatkowo ogólne zalecenia dotyczące postępowania w padaczce lekoopornej.

W żadnym z odnalezionych dokumentów nie zidentyfikowano rekomendacji dotyczących stosowania cenobamatu w ocenianych wskazaniach. Cenobamat jest wymieniany w wytycznych PTN 2022 oraz NICE 2026 jako opcja leczenia napadów ogniskowych zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem i nie jest omawiany w kontekście LGS, zespołu Dravet ani zespołu Westa. W wytycznych Auvin 2024 został wymieniony wśród leków o szerokim spektrum działania niezarejestrowanych w LGS, przy jednoczesnym podkreśleniu braku swoistych dowodów klinicznych potwierdzających jego skuteczność w tym zespole.

W przypadku nieskuteczności kolejnych linii farmakoterapii wytyczne zalecają stosowanie dalszych leków przeciwpadaczkowych o udowodnionej skuteczności w danym zespole, ograniczanie nadmiernej politerapii oraz wczesne rozważenie metod nefarmakologicznych, przede wszystkim diety ketogennej, leczenia operacyjnego, stymulacji nerwu błędnego (VNS), a w wybranych przypadkach także głębokiej stymulacji mózgu (DBS) i kalozotomii (PTN 2022, NICE 2026, IGCCGSSN 2022).

W zespole Lennox-Gastaut kolejne linie leczenia obejmują m.in. lamotryginę, rufinamid, klobazam, kannabidiol, felbamat, fenfluraminę i topiramę, natomiast w przypadku utrzymywania się napadów rekomendowane jest również zastosowanie diety ketogennej oraz innych metod nefarmakologicznych (PTN 2022, NICE 2026, Auvin 2024). Wytyczne NICE 2026 wskazują dodatkowo na leki, które mogą nasilać napady u pacjentów z LGS, tj. karbamazepinę, gabapentynę, lakozamid, lamotryginę, okskarbazepinę, fenobarbital, pregabalinę, tiagabinę i wigabatrynę (NICE 2026).

W zespole Dravet po niepowodzeniu wcześniejszych linii leczenia rekomendowane są m.in. stiripentol, klobazam, kannabidiol, fenfluramina, topiramę, lewetyracetam oraz dieta ketogenna (PTN 2022, NICE 2026, Wirrell 2022,

Cardenal-Muñoz 2021). W przypadku nieskuteczności tych metod można rozważyć zastosowanie bromku potasu. Wytyczne zwracają także uwagę na konieczność unikania wybranych leków, zwłaszcza blokujących kanały sodowe, które mogą nasilać napady, m.in. karbamazepiny, okskarbazepiny, lamotryginy i lakoamid (NICE 2026, Cardenal-Muñoz 2021).

W zespole Westa/ISS po niepowodzeniu leczenia pierwszej linii (ACTH, steroidy, wigabatryna) wytyczne rekomendują dalsze leczenie farmakologiczne, obejmujące m.in. walproinian, topiramat, lewetyracetam, nitrazepam, dietę ketogeniczną, a w części dokumentów także zonisamid, sulthiam i benzodiazepiny (PTN 2022, NICE 2026, IGCCGSSN 2022). U pacjentów opornych na leczenie zaleca się również wczesne rozważenie kwalifikacji do leczenia operacyjnego.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Przegląd interwencji wg wytycznych klinicznych

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
PTN 2022 (Polska)	<u>Rekomendacje Sekcji Padaczki Polskiego Towarzystwa Neurologicznego dotyczące diagnostyki i leczenia padaczki.</u> W dokumencie przedstawiono m.in. zalecane opcje farmakoterapii dla wybranych zespołów padaczkowych, w tym zespołu Lennox-Gastauta, zespołu Dravet oraz napadów zgięciowych. Napady zgięciowe (zespół Westa) W leczeniu napadów zgięciowych lekami pierwszego wyboru są adrenokortykotropina (ACTH), doustne steroidy oraz wigabatryna. Do pozostałych rekomendowanych opcji terapeutycznych zaliczono topiramat, lamotryginę, lewetyracetam, benzodiazepiny oraz zonisamid. Zespół Lennox-Gastauta W leczeniu zespołu Lennox-Gastauta lekiem pierwszego wyboru są walproinian. Do pozostałych rekomendowanych opcji terapeutycznych zaliczono lamotryginę, topiramat, klobazam, lewetyracetam, rufinamid, brywaracetam, kannabidiol oraz steroidy. Zespół Dravet W leczeniu zespołu Dravet lekiem pierwszego wyboru są walproinian. Pozostałe rekomendowane opcje terapeutyczne obejmują fenfluraminę, stiripentol, kannabidiol, topiramat, klobazam, fenobarbital, etosuksymid oraz lewetyracetam. Cenobamat nie został uwzględniony wśród rekomendowanych opcji terapeutycznych w żadnym z ww. zespołów padaczkowych. Lek pojawia się w wytycznych wyłącznie w kontekście leczenia padaczki ogniskowej. Autorzy wskazują, że w 2021 r. cenobamat uzyskał rejestrację w Europie do leczenia wspomagającego napadów ogniskowych u dorosłych pacjentów, u których nie osiągnięto dostatecznej kontroli choroby pomimo zastosowania co najmniej dwóch leków przeciwpadaczkowych w przeszłości. Ponadto Sekcja Padaczki PTN rekomenduje uwzględnienie cenobamatu w grupie leków podstawowych stosowanych w terapii padaczki ogniskowej zgodnie z jego charakterystyką kliniczną i farmakologiczną. Zalecenia ogólne dotyczące padaczki lekoopornej: Padaczka lekooporna jest rozpoznawana wtedy, gdy dwie kolejne próby interwencji lekowych w ramach monoterapii lub terapii dodanej (dobrze tolerowanych, właściwie dobranych i odpowiednio użytych) nie doprowadzą do osiągnięcia utrwalonej i pełnej kontroli napadów. Gdy dwie kolejne próby interwencji terapeutycznej z wykorzystaniem leków podstawowych nie dają oczekiwanego efektu, można rozważyć politerapię, która powinna się opierać na stosowaniu maksymalnie trzech leków (możliwe są wyjątki w szczególnie ciężkich zespołach padaczkowych). Przed podjęciem decyzji należy ponownie kompleksowo ocenić stan kliniczny chorego pod kątem ustalenia ewentualnych wskazań do leczenia operacyjnego. W przypadku braku skuteczności farmakoterapii konieczne jest rozważenie leczenia alternatywnego. Najważniejsze postępowanie to leczenie operacyjne. W przypadkach padaczki wieloogniskowej lub jeśli nie udało się ustalić ogniska padaczkorodnego, stosuje się metody alternatywne, takie jak stymulacja nerwu błędnego czy też głęboka stymulacja mózgu. <i>Sila zaleceń i poziom dowodów: nie określono.</i>
NICE 2026 (Aktualizacja wytycznych z 2022) (Wielka Brytania)	<u>Wytyczne National Institute for Health and Care Excellence dotyczące padaczki u dzieci, młodzieży i dorosłych (aktualizacja)</u> Wytyczne zawierają rekomendacje dotyczące leczenia napadów ogniskowych oraz wybranych zespołów padaczkowych rozpoczynających się w dzieciństwie, w tym zespołu Dravet, zespołu Lennox-Gastauta oraz infantile spasms syndrome (obejmującego klasyczny zespół Westa). W części dotyczącej leczenia napadów ogniskowych uwzględniono cenobamat jako opcję terapii dodanej po niepowodzeniu co najmniej jednej wcześniejszej terapii dodanej w leczeniu napadów ogniskowych (on-label). W częściach poświęconych ww. zespołom padaczkowym wieku dziecięcego wytyczne nie odnoszą się do cenobamatu. Leki przeciwpadaczkowe stosowane w dziecięcych zespołach padaczkowych są uznawane za stosowane poza wskazaniami rejestracyjnymi, o ile nie zostały dopuszczone do stosowania w danym zespole padaczkowym.

	Zespół Dravet Wytyczne omawiają postępowanie w pierwszej i drugiej linii leczenia; zalecenia te nie obejmują stosowania wnioskowanego cenobamatu. Dalsze linie leczenia: W przypadku niepowodzenia potrójnej terapii u dziecka poniżej 2. roku życia lub leczenia II linii u dzieci w wieku dwóch lat i więcej należy rozważyć jedną z poniższych opcji leczenia dodanego, pod nadzorem zespołu prowadzącego dietę ketogenną lub neurologa specjalizującego się w epileptologii, zależnie od sytuacji: • dieta ketogenna, • lewetyracetam, • topiramatu (nie należy stosować topiramatu u kobiet i dziewcząt w wieku rozrodczym, chyba że spełnione są warunki Programu Zapobiegania Cięży). Jeżeli pierwsza wybrana opcja okaże się nieskuteczna, należy rozważyć pozostałe opcje leczenia dodanego. Jeżeli wszystkie pozostałe opcje leczenia okażą się nieskuteczne, należy rozważyć zastosowanie bromku potasu pod nadzorem neurologa specjalizującego się w epileptologii. Wskazano także leki, które mogą zaostrzać drgawki u osób z zespołem Dravet: karbamazepina, gabapentyna, lakozamid, lamotrygina, okskarbazepina, fenobarbital, pregabalina, tiagabina, wigabatryna. Zespół Lennox-Gastaut (ang. Lennox-Gastaut syndrome) Wytyczne omawiają postępowanie w pierwszej, drugiej i trzeciej linii leczenia, zalecenia te nie obejmują stosowania cenobamatu na żadnym etapie leczenia. W przypadku rozpoczęcia leczenia dodanego należy ostrożnie zwiększać dawkę włączanego leku oraz często oceniać skuteczność i bezpieczeństwo terapii, w tym monitorować występowanie działań niepożądanych, takich jak sedacja. W ramach dalszych opcji leczenia: • Jeśli napady utrzymują się po leczeniu trzeciego rzutu, należy rozważyć dietę ketogenną jako leczenie dodatkowe (po konsultacji z zespołem ds. diety ketogennej) • Jeśli wszystkie inne możliwości leczenia okażą się nieskuteczne, należy rozważyć felbamat jako leczenie uzupełniające (po konsultacji z neurologiem specjalizującym się w padaczkę). W kwietniu 2022 r. felbamat nie został dopuszczony do stosowania w Wielkiej Brytanii. Wskazano także leki, które mogą nasilać napady u osób z zespołem Lennox-Gastaut, Są to: karbamazepina, gabapentyna, lakozamid, lamotrygina, okskarbazepina, fenobarbital, pregabalina, tiagabina, wigabatryna. Zespół Westa (ang. infantile spasms syndrome): • wytyczne omawiają postępowanie jedynie w przypadku pierwszej lub drugiej linii leczenia, zalecenia te nie obejmują stosowania wnioskowanego cenobamatu na żadnym etapie leczenia Jeżeli pierwszy wybór leczenia drugiej linii okaże się nieskuteczny, należy rozważyć kolejne opcje drugiej linii leczenia. <i>Sila zaleceń i poziom dowodów: metodologia GRADE</i>
Auvin 2024 (Europa)	<u>Aktualizacja europejskich zaleceń dotyczących leczenia zespołu Lennox-Gastaut (LGS)</u> W rekomendacjach wskazano walproinian jako leczenie pierwszego rzutu. W przypadku nieskuteczności monoterapii zaleca się kolejno leczenie dodane lamotryginą, a następnie rufinamidem. Przy utrzymującej się niewystarczającej kontroli napadów kolejne opcje terapeutyczne obejmują kannabidiol, klobazam, felbamat, fenfluraminę oraz topiramatu. O ile to możliwe, nie należy stosować jednocześnie więcej niż dwóch leków przeciwpadaczkowych. Nie ma dowodów potwierdzających skuteczność terapii obejmującej więcej niż dwa leki przeciwpadaczkowe, natomiast zwiększa ona ryzyko działań niepożądanych oraz interakcji między lekami. Do metod leczenia nefarmakologicznego stosowanych w LGS zaliczono dietę ketogenną, leczenie operacyjne resekcyjne, stymulację nerwu błędnego, kalozotomię oraz głęboką stymulację mózgu. W dokumencie wskazano, że metody nefarmakologiczne powinny być stosowane łącznie z leczeniem przeciwpadaczkowym. Cenobamat został wymieniony jako jeden z leków przeciwpadaczkowych o szerokim spektrum działania, w kategorii leków niezarejestrowanych do leczenia LGS, który można rozważyć w dalszych liniach leczenia w zależności od dominującego typu napadów. Autorzy podkreślili brak swoistych dowodów klinicznych dotyczących jego skuteczności w zespole Lennox-Gastaut. <i>Sila zaleceń i poziom dowodów: Nie określono. Zalecenia stanowią opinię ekspertów opracowaną na podstawie dostępnych danych naukowych oraz doświadczenia klinicznego autorów.</i>
International Consensus Wirrell 2022 (Świat)	<u>Międzynarodowy konsensus dotyczący diagnostyki i leczenia zespołu Dravet</u> Wytyczne w czwartej linii leczenia zespołu Dravet zalecają stosowanie topiramatu i diety ketogenną. Nie odniesiono się do cenobamatu <i>Sila zaleceń i poziom dowodów: zalecenia przyjęte na drodze konsensusu ekspertów (metoda Delphi).</i>
Cardenal-Muñoz 2021 (Europa)	<u>Europejski konsensus dotyczący diagnostyki i leczenia zespołu Draveta</u> Leczeniem pierwszego rzutu w zespole Dravet jest walproinian (VPA). Po niepowodzeniu terapii walproinianem zalecanym leczeniem drugiego rzutu jest skojarzenie walproinianu, stiripentolu (STP) i klobazamu (CLB), natomiast kannabidiol (CBD) oraz fenfluramina (FFA) stanowią alternatywne opcje leczenia drugiego rzutu.

	W przedstawionym algorytmie leczenia uwzględniono również trzecią linię terapii, do której zaliczono klonazepam, lewetyracetam, zonisamid, etosuksymid, fenobarbital lub rozważenie zastosowania stymulacji nerwu błędnego (VNS). W leczeniu lekoopornych napadów u pacjentów z zespołem Dravet skuteczną opcję terapeutyczną stanowi dieta ketogenna. Korzyści, ryzyko oraz możliwość zastosowania tej terapii powinny zostać omówione z zespołem posiadającym doświadczenie w jej prowadzeniu. U dzieci należy unikać leków blokujących kanały sodowe, ponieważ ich długotrwałe stosowanie może zwiększać częstość napadów i wiązać się z gorszymi wynikami rozwoju poznawczego. Do leków zwykle przeciwwskazanych w zespole Dravet zaliczono m.in. lamotryginę, fenytoinę, karbamazepinę, okskarbazepinę, lakozamid oraz rufinamid. Stosowanie stymulacji nerwu błędnego (VNS) u pacjentów z zespołem Dravet i lekoopornymi napadami wymaga dalszych badań, ponieważ dostępne dane pochodzą wyłącznie z badań niekontrolowanych. W dokumencie nie odniesiono się do stosowania cenobamatu. <i>Siła zaleceń i poziom dowodów: nie określono; dokument stanowi europejski konsensus ekspercki opracowany na podstawie przeglądu literatury oraz konsultacji 29 ekspertów klinicznych</i>
IGCCGSSN 2022 (Niemcy/Szwajcaria/ Austria)	<u>Aktualizacja wytycznych krajów niemieckojęzycznych dotyczących leczenia Infantile Spasm Syndrome (ISS, w tym zespołu Westa).</u> W przypadku nieskuteczności leczenia pierwszej linii należy rozważyć: dietę ketogenną, sulthiam, topiramę, walproinian, zonisamid, benzodiazepiny (<i>silna rekomendacja, niska jakość dowodów, konsensus >75%</i>) U dzieci niereagujących na leczenie pierwszego rzutu należy wcześniej rozważyć kwalifikację do leczenia operacyjnego, szczególnie w przypadku obecności ogniskowych zmian strukturalnych w badaniach obrazowych (<i>silna rekomendacja, niska jakość dowodów, konsensus >95%</i>) <i>Siła zaleceń i poziom dowodów: poziom dowodów oceniano zgodnie z metodologią SIGN. Dla poszczególnych zaleceń określano również siłę rekomendacji (wysoka, umiarkowana lub niska) oraz stopień zgodności ekspertów (silny konsensus >95%, konsensus >75-95%, większościowy konsensus >50-75%)</i>

7. Wskazanie dowodów naukowych

7.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Agencja przeprowadziła wyszukiwanie w bazach medycznych: Medline via Pubmed, Embase via Ovid oraz Cochrane Library w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania cenobamatu we wskazaniu:

- terapia dodana po co najmniej trzech nieudanych próbach leczenia u pacjentów pediatrycznych z encefalopatiami padaczkowymi pod postacią zespołu Lennox-Gastauta, Zespołu Dravet, zespołu Westa i innych rzadkich genetycznie uwarunkowanych encefalopatii padaczkowych

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 30.07.2026 roku oraz 03.08.2026 r.

Zastosowane w bazach strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 11.1 raportu.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy.

Tabela 5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy

Element PICOS	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Pacjenci pediatryczni z encefalopatiami padaczkowymi pod postacią zespołu Lennox-Gastauta, Zespołu Dravet, zespołu Westa i innych rzadkich genetycznie uwarunkowanych encefalopatii padaczkowych, po co najmniej trzech nieudanych próbach leczenia.	Inna niż w kryteriach włączenia (np. populacja dorosłych)
Interwencja	Cenobamat w ramach terapii dodanej do obecnie stosowanego leczenia.	-
Komparator	Brak ograniczeń. Zgodnie z informacjami zawartymi w rozdz. 4.2. „Alternatywne technologie medyczne”	-
Punkty końcowe	Punkty końcowe dotyczące chorobowości (np. liczba napadów padaczkowych; liczba dni wolnych od napadów padaczkowych; liczba stanów padaczkowych; liczba stanów wymagających leczenia ratunkowego, hospitalizacji, przyjęcia do SOR). Jakości życia związana ze zdrowiem Punkty końcowe dotyczące rozwoju psychoruchowego Bezpieczeństwo	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki i farmakodynamiki.
Typ badań	Przeglądy systematyczne z i bez metaanalizy; Badania kliniczne, kliniczno-obserwacyjne i RWD. W przypadku nieodnalezienia ww. badań, dopuszczono możliwość włączenia publikacji niższej jakości. Publikacje pełnotekstowe.	-
Inne	W języku polskim lub angielskim	W języku innym niż polski i angielski

7.2. Opis badań włączonych do analizy

Do analizy włączono 1 przegląd systematyczny (Samanta 2025) i 2 badania obserwacyjne rzeczywistej praktyki klinicznej (prospektywne Wickström 2026 i retrospektywne Taximi 2026).

Odnaleziono również przegląd systematyczny Vlakou 2025 dotyczący stosowania cenobamatu u pacjentów z encefalopatiami rozwojowymi i padaczkowymi oraz wybranymi padaczkami uogólnionymi. Ze względu na fakt, że zarówno wszystkie badania pierwotne uwzględnione w tym przeglądzie, jak i przedstawiony przez autorów opis przypadku zostały uwzględnione w PS Samanta 2025, odstąpiono od przedstawienia wyników z tej publikacji.

7.3. Wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa

7.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

Tabela 6. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

Badanie	Metodyka																
Samanta 2025 <u>Źródło finansowania:</u> Brak finansowania Zadeklarowano brak konfliktów interesów	Celem pracy był kompleksowy przegląd narracyjny syntetyzuje dostępne dowody dotyczące stosowania cenobamatu (CNB) w padaczce wieku dziecięcego oraz encefalopatiach rozwojowych i padaczkowych (DEE). W celu identyfikacji odpowiednich badań zastosowano systematyczną strategię wyszukiwania, a następnie przeprowadzono narracyjną syntezę wyników. Szczegółową strategię wyszukiwania oraz proces selekcji badań przedstawiono poniżej. <u>Strategia wyszukiwania i selekcja badań</u> <table border="1" data-bbox="395 618 1353 1061"> <tr> <th>Parametr</th><th>Opis szczegółowy</th></tr> <tr> <td>Typ opracowania</td><td>Kompleksowy przegląd narracyjny</td></tr> <tr> <td>Przeszukiwane bazy danych</td><td>PubMed, Embase, Cochrane Library, Web of Science</td></tr> <tr> <td>Źródła konferencyjne</td><td>Abstrakty AES, ILAE oraz AAN</td></tr> <tr> <td>Dodatkowe źródła</td><td>Szara literatura oraz rejestry badań klinicznych (ClinicalTrials.gov)</td></tr> <tr> <td>Słowa kluczowe</td><td>Cenobamat, YKP3089, Xcopri, padaczka wieku dziecięcego, encefalopatia rozwojowa i padaczkowa, zespół Lennoxa-Gastauta, zespół Dravet, SCN8A, stwardnienie guzowate</td></tr> <tr> <td>Zakres czasowy</td><td>Od 2019 r. (pierwsza rejestracja) do chwili obecnej</td></tr> <tr> <td>Język publikacji</td><td>Angielski</td></tr> </table> <u>Kryteria włączenia</u> • Populacja: badania dotyczące stosowania cenobamatu u pacjentów w wieku poniżej 18 lat. • Populacja (DEE): badania obejmujące pacjentów z DEE w dowolnym wieku. • Typ badań: dane z praktyki klinicznej (real-world evidence, RWE), w tym opisy przypadków, serie przypadków, badania retrospektywne oraz dane rejestrowe. • Rodzaj publikacji: artykuły opublikowane w recenzowanych czasopismach naukowych lub prezentowane podczas istotnych konferencji naukowych. • Punkty końcowe: badania raportujące wyniki kliniczne dotyczące skuteczności, bezpieczeństwa lub obu tych aspektów. <u>Kryteria wykluczenia</u> • Typ badań: badania przedkliniczne. • Rodzaj publikacji: przeglądy nieprzedstawiające oryginalnych danych. • Populacja: badania prowadzone wyłącznie u dorosłych pacjentów z padaczką ogniskową (chyba że obejmowały również pacjentów z DEE). • Jakość danych: abstrakty konferencyjne bez wystarczającej liczby szczegółów umożliwiających ocenę wyników. <u>Ekstrakcja danych, pozyskiwano informacje dotyczące:</u> • charakterystyki badań, • danych demograficznych pacjentów, • schematów dawkowania, • wyników skuteczności (odsetek pacjentów odpowiadających na leczenie, odsetek pacjentów wolnych od napadów), • profilu bezpieczeństwa, • odpowiedzi na leczenie w poszczególnych zespołach padaczkowych. <u>Metoda analizy</u> Przeprowadzono syntezę narracyjną wyników z uwzględnieniem podziału na grupy wiekowe oraz poszczególne zespoły padaczkowe <u>Ocena jakości przeglądu wg AMSTAR-2:</u> Krytycznie niska (patrz. Załącznik 11.3. „Ocena wiarygodności metodologicznej przeglądu systematycznego w skali AMSTAR 2”)	Parametr	Opis szczegółowy	Typ opracowania	Kompleksowy przegląd narracyjny	Przeszukiwane bazy danych	PubMed, Embase, Cochrane Library, Web of Science	Źródła konferencyjne	Abstrakty AES, ILAE oraz AAN	Dodatkowe źródła	Szara literatura oraz rejestry badań klinicznych (ClinicalTrials.gov)	Słowa kluczowe	Cenobamat, YKP3089, Xcopri, padaczka wieku dziecięcego, encefalopatia rozwojowa i padaczkowa, zespół Lennoxa-Gastauta, zespół Dravet, SCN8A, stwardnienie guzowate	Zakres czasowy	Od 2019 r. (pierwsza rejestracja) do chwili obecnej	Język publikacji	Angielski
Parametr	Opis szczegółowy																
Typ opracowania	Kompleksowy przegląd narracyjny																
Przeszukiwane bazy danych	PubMed, Embase, Cochrane Library, Web of Science																
Źródła konferencyjne	Abstrakty AES, ILAE oraz AAN																
Dodatkowe źródła	Szara literatura oraz rejestry badań klinicznych (ClinicalTrials.gov)																
Słowa kluczowe	Cenobamat, YKP3089, Xcopri, padaczka wieku dziecięcego, encefalopatia rozwojowa i padaczkowa, zespół Lennoxa-Gastauta, zespół Dravet, SCN8A, stwardnienie guzowate																
Zakres czasowy	Od 2019 r. (pierwsza rejestracja) do chwili obecnej																
Język publikacji	Angielski																

Badanie	Metodyka
Wickström 2026 Źródło finansowania: Wsparcie finansowe, bez jakiegokolwiek udziału w projektowaniu i realizacji niniejszego badania, zostało zapewnione przez Region Sztokholm Przedstawiono konflikty interesów autorów	<u>Populacja:</u> Pacjenci z padaczką lekooporną, uznani za kandydatów do leczenia cenobamatem poza zarejestrowanymi wskazaniami (off-label), byli prospektywnie identyfikowani, omawiani podczas posiedzeń zespołu ds. padaczki i rozpoczynali leczenie cenobamatem w ramach jednoośrodkowego badania prowadzonego w Szpitalu Uniwersyteckim Karolinska. Do badania włączono również jednego dodatkowego pacjenta z pobliskiego Szpitala Regionalnego w Västerås. Rekrutacja prowadzona była od października 2022 r. do lutego 2025 r. W badaniu uwzględniono wszystkich pacjentów, u których rozpoczęto terapię cenobamatem. Dane wyjściowe obejmujące wiek, płeć, wiek zachorowania, typ padaczki, rodzaje napadów występujących na początku choroby i w całym jej przebiegu, zespół padaczkowy, etiologię, niepełnosprawność intelektualną, autyzm oraz historię stosowania leków przeciwpadaczkowych (ang. antiseizure medications, ASM) i metod niefarmakologicznych pozyskano retrospektywnie z dokumentacji medycznej. <u>Historia napadów:</u> Liczbę napadów w ciągu 4 tygodni poprzedzających rozpoczęcie leczenia cenobamatem odnotowano na podstawie dokumentacji medycznej i wykorzystano do określenia wyjściowej częstości napadów. Zarówno punkcie wyjściowym, jak i w okresie 4 tygodni poprzedzających każdą wizytę kontrolną oceniano dwie kategorie napadów: ciężkie napady ruchowe oraz obustronne napady toniczno-kloniczne. Do ciężkich napadów ruchowych zaliczano wszystkie możliwe do policzenia napady, zarówno ogniskowe, jak i uogólnione, z wyraźnymi objawami ruchowymi. Uwzględniano również napady atoniczne prowadzące do upadków oraz napady skurczowe (spasms), przy czym jeden klasterek skurczów liczono jako jeden napad. Nie uwzględniano mioklonii. Kategoria obustronnych napadów toniczno-klonicznych obejmowała napady uogólnione, ogniskowe oraz o nieznanym początku z wtórnym uogólnieniem toniczno-klonicznym, zgodnie z aktualną klasyfikacją napadów Międzynarodowej Ligi Przeciwpadaczkowej (ILAE). <u>Gromadzone dane:</u> W trakcie leczenia cenobamatem prospektywnie gromadzono w elektronicznej dokumentacji medycznej dane dotyczące wieku i masy ciała w momencie rozpoczęcia terapii, dawkowania cenobamatu, jednoczesnego stosowania innych leków przeciwpadaczkowych, częstości napadów oraz działań niepożądanych leczenia. Dane te zostały następnie zestawione na potrzeby niniejszego badania. <u>Dawkowanie cenobamatu i oceniane punkty końcowe:</u> Cenobamat dawkowany był w zależności od masy ciała, na podstawie protokołu zatwierdzonego przez Europejską Agencję Leków (EMA), przy czym ostateczna dawka była ustalana indywidualnie w oparciu o odpowiedź kliniczną i tolerancję leczenia. Odpowiedź na leczenie definiowano jako zmniejszenie częstości napadów o co najmniej 50%. Do oceny różnic między grupami w zakresie częstości napadów przed i po leczeniu cenobamatem zastosowano dokładny test Fishera. Badanie uzyskało zgodę regionalnej komisji bioetycznej (nr Dnr 2023-07818-01). Przestrzegano wytycznych STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology) dotyczących raportowania badań obserwacyjnych.

Badanie	Metodyka
Taximi 2026 <u>Źródło finansowania:</u> Autorzy deklarują, że podczas przygotowywania pracy nie otrzymali żadnych środków finansowych, grantów ani innej formy wsparcia. <u>Zadeklarowano brak konfliktów interesów</u>	<u>Populacja badana</u> Było to dwuśrodkowe badanie retrospektywne obejmujące dzieci z padaczką lekooporną, które otrzymywały cenobamat (CNB) jako leczenie wspomagające. Pacjenci pozostawali pod opieką oddziałów neurologii dziecięcej Szpitala Dziecięcego P&A Kyriakou oraz Uniwersyteckiego Szpitala Ogólnego Attikon, będących ośrodkami referencyjnymi trzeciego stopnia. Do badania kwalifikowano dzieci i młodzież poniżej 18. roku życia z rozpoznaniem padaczki lekoopornej, definiowanej jako brak uzyskania odpowiedniej kontroli napadów pomimo zastosowania co najmniej dwóch właściwie dobranych i dobrze tolerowanych leków przeciwpadaczkowych. Do badania włączano wyłącznie pacjentów z padaczką ogniskową, u których występowały napady ogniskowe z zachowaną lub zaburzoną świadomością oraz napady toniczno-kloniczne wtórnie uogólnione (ogniskowe przechodzące w obustronne napady toniczno-kloniczne). We wszystkich przypadkach cenobamat stosowano poza zarejestrowanymi wskazaniami (off-label) jako leczenie wspomagające. Dodatkowo do badania kwalifikowano wyłącznie pacjentów, dla których dostępne były wystarczające dane kliniczne umożliwiające ocenę częstości napadów, stosowanego jednocześnie leczenia przeciwpadaczkowego oraz zdarzeń niepożądanych. Minimalny okres obserwacji wynosił 8 tygodni po osiągnięciu maksymalnej tolerowanej dawki cenobamatu. Z badania wykluczano pacjentów: • z uogólnionymi zespołami padaczkowymi bez napadów ogniskowych, • niespełniających kryteriów padaczki lekoopornej, • bez odpowiedniej dokumentacji klinicznej lub wystarczającego okresu obserwacji pozwalających na wiarygodną ocenę skuteczności i tolerancji leczenia. <u>Gromadzone dane</u> Zebrano dane dotyczące charakterystyki demograficznej uczestników, rozwoju psychoruchowego w punkcie wyjściowym, rozpoznania i etiologii padaczki, rodzaju i częstości napadów, wcześniej stosowanych oraz równocześnie przyjmowanych leków przeciwpadaczkowych, dawkowania i schematu titracji cenobamatu (CNB), a także zdarzeń niepożądanych. Po co najmniej 8 tygodniach stosowania optymalnej dobowej dawki CNB ponownie oceniano częstość, rodzaj oraz czas trwania napadów. Liczbę napadów odnotowaną przed rozpoczęciem leczenia CNB porównywano z liczbą napadów zarejestrowanych po 8 tygodniach terapii przy maksymalnej tolerowanej dawce. Dokumentowano również zdarzenia niepożądane, zmiany zachowania oraz ogólną jakość życia zgłaszaną przez opiekunów po wdrożeniu leczenia. Wszystkie dane pochodziły z dokumentacji medycznej uczestników oraz z informacji przekazywanych przez ich rodziców podczas rutynowych wizyt kontrolnych. Zdarzenia niepożądane przypisywano stosowaniu CNB na podstawie oceny klinicznej. <u>Analiza statystyczna</u> Analizę statystyczną przeprowadzono z wykorzystaniem pakietu SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) w wersji 28. Zmienne ilościowe przedstawiono jako średnią (odchylenie standardowe, SD) oraz medianę (zakres międzykwartylowy, IQR), natomiast zmienne jakościowe zaprezentowano w postaci liczebności bezwzględnych i odsetków. Do porównania procentowej redukcji liczby napadów pomiędzy dwiema grupami zastosowano test Manna-Whitneya, a do porównań pomiędzy więcej niż dwiema grupami wykorzystano test Kruskala-Wallisa. W przypadku wielokrotnych porównań stosowano korektę Bonferroniego w celu kontroli ryzyka błędu I rodzaju. Liczbę napadów przed rozpoczęciem leczenia i po jego zastosowaniu porównywano za pomocą testu Wilcoxa dla prób zależnych. W celu identyfikacji niezależnych czynników związanych z odpowiedzią na leczenie przeprowadzono analizę regresji logistycznej. Na podstawie wyników tej analizy obliczono skorygowane ilorazy szans (OR, odds ratio) wraz z 95% przedziałami ufności (95% CI). Za istotne statystycznie uznawano wartości $p < 0,05$.

7.3.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

Badania wtórne

Samanta 2025

Celem przeglądu było podsumowanie dostępnych danych dotyczących skuteczności, bezpieczeństwa, dawkowania oraz interakcji lekowych cenobamatu u dzieci i młodzieży z padaczką oraz u pacjentów z encefalopatiami rozwojowymi i padaczkowymi (ang. developmental and epileptic encephalopathies, DEE). Do przeglądu włączono 27 badań. Analiza dotycząca poszczególnych zespołów DEE, w tym zespołu Lennox-Gastaut (LGS), zespołu Dravet (ZD), napadów zgięciowych oraz innych rzadkich encefalopatii padaczkowych, została oparta na 19 badaniach retrospektywnych, obejmujących 339 pacjentów (w tym 242 pacjentów z LGS i 14 pacjentów z Zespołem Dravet), przy czym większość danych pochodziła z populacji pediatrycznej, choć część badań uwzględniała również osoby dorosłe.

Niezależnie od analizy danych dotyczących poszczególnych zespołów DEE, w przeglądzie Samanta 2025 przedstawiono także wyniki 8 badań obejmujących łącznie 624 dzieci i młodzieży z padaczką. Z uwagi na szerszy zakres wskazań analizowanych w tych badaniach względem ocenianego problemu zdrowotnego, w niniejszym opracowaniu wykorzystano jedynie dane odnoszące się do bezpieczeństwa terapii w tej ogólnej populacji pediatrycznej, które zaprezentowano rozdziale 7.3.3

Zespół Lennox-Gastaut

W badaniu Pong 2025, obejmującym 16 pacjentów z LGS (w tym 8 pacjentów pediatrycznych), mediana wieku wynosiła 20 lat. Odpowiedź na leczenie, definiowaną jako co najmniej 50% redukcję częstości napadów, uzyskano u 75% chorych, redukcję $\geq 90\%$ u 38%, a wolność od napadów u blisko jednej trzeciej pacjentów. Leczenie kontynuowało 81% pacjentów. Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi były senność i ataksja. Ponadto u 56% chorych możliwe było odstawienie co najmniej jednego równocześnie stosowanego leku przeciwpadaczkowego.

W badaniu Keough 2025, obejmującym 36 pacjentów pediatrycznych i dorosłych z LGS, mediana wieku wynosiła 15,5 roku. Odpowiedź na leczenie uzyskano u 86% chorych, a wolność od napadów osiągnęło 14% pacjentów. U 75% uczestników możliwe było zmniejszenie liczby lub dawki leków stosowanych w skojarzeniu, takich jak kannabidiol lub klobazam. Zdarzenia niepożądane wystąpiły u około dwóch trzecich pacjentów; najczęściej obserwowano senność (44%), rzadziej ataksję (8,3%) i zachowania agresywne (8,3%). U dwóch chorych odnotowano nasilenie napadów.

W badaniu Aguilar-Amat Prior 2025, obejmującym 18 pacjentów z LGS, wyniki były bardziej umiarkowane. Odpowiedź na leczenie uzyskano u 46,2% chorych, a wolność od napadów u 12,5%. Jednocześnie wskaźnik kontynuacji leczenia po 12 miesiącach przekraczał 80%.

Mniejsze serie przypadków (Falicchio 2022 oraz Friedo 2023) również wskazywały na możliwość uzyskania istotnej redukcji częstości napadów u części pacjentów.

Największe badanie obejmujące ogólną populację pacjentów z DEE (Buhleier 2025), objęło 41 chorych, w tym 33 pacjentów z LGS. Odpowiedź na leczenie uzyskano u 39% pacjentów po 3 miesiącach oraz u 35% po 12 miesiącach terapii, natomiast wolność od napadów osiągnęło około 10% uczestników. Odsetek pacjentów kontynuujących leczenie zmniejszył się z ponad 90% po 3 miesiącach do 72% roku obserwacji. Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi były sedacja i zawroty głowy. Jednocześnie odnotowano zmniejszenie liczby dni z napadami w miesiącu, z 18,5 do 14,5 oraz klinicznie istotną poprawę w ocenie lekarza u około jednej trzeciej pacjentów.

Dodatkowo analiza danych rozliczeniowych Keough 2024, obejmująca 125 dzieci z LGS, wykazała zmniejszenie liczby hospitalizacji oraz wizyt w szpitalnych oddziałach ratunkowych po rozpoczęciu leczenia cenobamatem.

Łącznie dostępne dane wskazują, że u pacjentów z LGS leczenie cenobamatem wiązało się z uzyskaniem co najmniej 50% redukcji częstości napadów u około 35–86% chorych oraz wolności od napadów u 10–31% pacjentów. W większości badań odsetek kontynuujących leczenie przekraczał 70%. Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi były senność, ataksja, zawroty głowy oraz zaburzenia zachowania.

Zespół Dravet

Dane dotyczące stosowania cenobamatu (CNB) w zespole Dravet (DS) są niejednoznaczne, z wyraźnymi różnicami pomiędzy doświadczeniami u dorosłych i u dzieci. Podczas gdy u dorosłych obserwowano znaczną redukcję częstości napadów i pojedyncze przypadki remisji napadów toniczno-klonicznych, wyniki uzyskane w populacji pediatrycznej były mniej spójne.

W opisie przypadku 9-letniej dziewczynki z wariantem *SCN1A* de novo po 6 miesiącach leczenia uzyskano 87,5% redukcję częstości uogólnionych napadów toniczno-klonicznych (GTCS), z 8 do 1 napadu miesięcznie, bez wystąpienia zdarzeń niepożądanych (Lobanov 2025).

Jednocześnie w wieloośrodkowym badaniu obejmującym 6 dzieci z DS (mediana wieku 8,5 roku) nie stwierdzono odpowiedzi na leczenie; u trzech pacjentów odnotowano pogorszenie przebiegu choroby, a u pozostałych brak efektu terapeutycznego. Wszyscy chorzy przerwali leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych, obejmujących senność, niepokój ruchowy lub utratę apetytu (Cagigal 2025).

Podobnie w badaniu Buhleier 2025 jedyny pacjent pediatryczny z DS uzyskał $>25\%$ redukcję częstości napadów. Jednakże rodzice części dzieci obserwowali poprawę funkcji poznawczych i zachowania pomimo ograniczonej odpowiedzi przeciwpadaczkowej (CGI 2–3), co sugeruje możliwość uzyskania korzyści klinicznych wykraczających poza kontrolę napadów.

Autorzy opracowania wskazują, że przyczyny, dla których dorośli wydają się odpowiadać na leczenie lepiej niż dzieci, pozostają niejasne.

DEE związana z mutacjami SCN8A

W badaniu Gjerulfson 2025 obejmującym 12 pacjentów z DEE związanym z wariantami typu gain-of-function genu SCN8A odpowiedź na leczenie uzyskano u 83% chorych, w tym u dwóch pacjentów osiągnięto wolność od napadów. Zdarzenia niepożądane wystąpiły u 50% pacjentów i obejmowały przede wszystkim sennność, hipotonię oraz objawy ze strony przewodu pokarmowego. Objawy te zwykle ustępowały po redukcji dawki lub modyfikacji leczenia towarzyszącego. Ponadto stosowanie leków ratunkowych zmniejszyło się o 85%, co wskazuje na poprawę kontroli napadów i stabilności klinicznej.

Napady zgięciowe i inne DEE

W niewielkiej serii obejmującej 6 dzieci z napadami zgięciowymi (ang. *infantile spasms*) ponad 50% redukcję częstości napadów uzyskano u połowy pacjentów, a dwoje chorych osiągnęło wolność od napadów. Dodatkowo obserwowano zmniejszenie liczby wyładowań napadowych w zapisie EEG oraz ograniczenie całkowitego obciążenia leczeniem przeciwpadaczkowym (Sachdeo 2024).

Korzyści ze stosowania cenobamatu opisywano również u pacjentów z padaczkami związanymi z wariantami DEPDC5, NPRL3 i RELN, u których w większości przypadków odnotowano redukcję częstości napadów o 75–99% (Peña-Ceballos 2023).

Stosowanie cenobamatu opisywano również u dzieci ze stanem padaczkowym, w tym u pacjentów z zespołem FIRES (ang. *Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome*) oraz innymi rzadkimi DEE. W jednym z dwóch przypadków FIRES odnotowano poprawę kliniczną, jednak proces zwiększania dawki leku może być utrudniony z uwagi na ryzyko wystąpienia zespołu DRESS (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) (Gjerulfson 2025; Canafoglia 2025).

Szczegółowe wyniki badań pierwotnych uwzględnionych w analizie przedstawiono w tabeli poniżej.

Wnioski autorów

Cenobamat może stanowić skuteczną opcję terapeutyczną u dzieci i młodzieży z padaczką lekooporną, zapewniając istotną redukcję częstości napadów porównywalną z obserwowaną u dorosłych. Skuteczność leczenia różni się jednak w zależności od zespołu padaczkowego, a stosowanie leku wymaga indywidualizacji dawkowania, zwłaszcza u młodszych dzieci oraz monitorowania działań niepożądanych, w tym objawów psychiatrycznych. Szczególnie korzystne wyniki obserwowano w padaczce związanej z wariantami SCN8A, natomiast wyniki uzyskane u dzieci z zespołem Dravet były niejednoznaczne. Dostępne dane sugerują również możliwość uzyskania korzyści wykraczających poza kontrolę napadów, obejmujących poprawę funkcji poznawczych, zachowania i jakości życia.

Tabela 7. Wyniki badań pierwotnych dotyczących stosowania cenobamatu w encefalopatiach rozwojowych i padaczkowych (DEE) uwzględnionych w przeglądzie Samanta 2025

Badanie / autor	Populacja (n)	Wiek (lata)	Zespół chorobowy	Okres obserwacji	Dawka	Skuteczność	Kontynuacja leczenia	Zdarzenia niepożądane	Uwagi
Pong 2025	16 (8 pacjentów pediatrycznych)	9–38 (mediana 20)	LGS	Średnio 735 dni	12,5 → 350 mg/dobę	≥50%: 75%; ≥75%: 56%; ≥90%: 38%; brak napadów: 31%; 19% >6 mies. bez napadów	81%	Senność 31%, ataksja 12,5%, pobudzenie 12,5%, zawroty głowy, ból głowy, bezsenność; 19% przerwało leczenie	Nasilenie napadów przy dużych dawkach; u 56% odstawiono ≥1 lek przeciwpadaczkowy
Keough 2025 (badanie kohortowe)	36 pacjentów pediatrycznych i dorosłych	Mediana 15,5	LGS	Mediana 23 mies.	Nie określono	≥50%: 86%; ≥75%: 61%; brak napadów: 14%	Wysoka	Senność 44%, ataksja 8,3%, agresja 8,3%; u 2 pacjentów zwiększenie częstości napadów	U 75% zmniejszono liczbę dawki leków towarzyszących; mediana dawki CNB <50 kg: 4,0 mg/kg/dobę, ≥50 kg: 187,5 mg/dobę
Aguilar-Amat Prior 2025	18	Średnio 25,2	LGS	12 mies.	Nie określono	≥50%: 46,2%; ≥75%: 23,1%; brak napadów: 12,5%	3, 6, 12 mies.: 94,4%, 94,4%, 83,3%	Senność 50%, bradypsychia 11,1%, zawroty głowy 11,1%; u 7/18 zmniejszono dawkę	Zmniejszenie politerapii: odsetek pacjentów stosujących ≥4 leki zmniejszył się z 47% do 11%; stosowanie 1–2 leków wzrosło z 18% do 33%; 26,4% redukcji leków towarzyszących
Falcicchio 2022	4	32,3	LGS	Nie określono	Leczenie dodane	2/4 z redukcją ≥50% (redukcja o 69% i 74%)	Nie określono	Sedacja (2), ataksja/zawroty głowy (1)	Poprawa zachowania/snu
Friedo 2023	6 (1 DS)	21–60	LGS (5), Zespół Dravet (1)	Nie określono	Nie określono	U 2 pacjentów redukcja o 75%, u 2 redukcja o 50%, u 1 brak odpowiedzi; Zespół Dravet: redukcja o 75%	Nie określono	Łagodne zawroty głowy/zmęczenie (LGS); u pacjenta z Zespołem Dravet brak działań niepożądanych	Zmniejszono obciążenie lekami przeciwpadaczkowymi; 10–21 wcześniejszych leków przeciwpadaczkowych przed CNB
Buhleier 2025	41 (33 LGS, 7 TSC, 1 DS)	Średnio 28,3 (4–73)	LGS, TSC, DS	Do 12 mies.	Zmienna	3 mies.: 39% pacjentów z odpowiedzią na leczenie, 7,3% bez napadów; 12 mies.: 34,5% pacjentów z odpowiedzią na leczenie 10,3% bez napadów	3 mies. 94,9%, 12 mies. 72,4%	Sedacja/zawroty głowy 58,5%	Duża mieszana kohorta DEE; podobne wyniki u dzieci/młodzieży; liczba dni z napadami zmniejszyła się z 18,5 do 14,5/mies. (p=0,008); mediana dawki 175–200 mg

Badanie / autor	Populacja (n)	Wiek (lata)	Zespół chorobowy	Okres obserwacji	Dawka	Skuteczność	Kontynuacja leczenia	Zdarzenia niepożądane	Uwagi
Keough 2024 (claims study)	125	Średnio 13,6 (2–17)	LGS	Zmienny	Nie określono	Zmniejszenie liczby dni hospitalizacji 3,36 → 3,94/rok; zmniejszenie liczby wizyt w ER 0,66 → 1,19; zmniejszenie liczby nowych epizodów SE 0,16 → 0,11/rok	Nie określono	Nie określono	Dane z rzeczywistej praktyki dotyczące korzystania ze świadczeń zdrowotnych
Aungaroon 2024	54	2–39 (średnio 17,9 ± 9,5)	TSC	3–18 mies.	Nie określono	Pacjenci z odpowiedzią na leczenie: ≥50%: 38,1% (3 mies.), 51,7% (6 mies.), 53,1% (12 mies.), 59,1% (18 mies.); brak napadów 5–14%	3 mies. 94%, 12 mies. 67%, 18 mies. 44%	Sedacja 42,6%, zaburzenia zachowania 24,1%, objawy żołądkowo-jelitowe 22,2%	Większa wyjściowa częstość napadów była czynnikiem predykcyjnym lepszej odpowiedzi ≥50% po 12 mies.
Canafoglia 2025	2	34, 35	SSADHD	≥1 rok	Leczenie dodane	U obu wyraźna redukcja GTCS; ustąpienie SE	Nie określono	Nie opisano szczegółowo	Rzadka metaboliczna DEE
Gjerulfson 2025	12	3–25 (mediana 8)	DEE związana z wariantem GoF SCN8A	Średnio 17 mies. (6–42)	Zmienna	83% pacjentów z odpowiedzią na leczenie; 6 pacjentów z redukcją ≥70% (2 bez napadów); u 2 redukcja 50–70%	Nie określono	Senność, hipotonia, objawy żołądkowo-jelitowe (ustępowały po zmniejszeniu leków przeciwpadaczkowych, 50%)	Stosowanie leków ratunkowych zmniejszyło się o 85%
Makridis 2022	4	22–27	Zespół Dravet	Do 542 dni	12,5 → 150–250 mg	>80% redukcji (3 pacjentów >80%, 1 pacjent >90%)	Wszyscy kontynuowali leczenie	Łagodne zmęczenie (2/4)	Pierwszy długoterminowy opis skuteczności u dorosłych z DS
Lobanov, 2025	1	9, dziewczynka	Zespół Dravet (SCN1A LoF)	6 mies.	6,25 → 50 mg (1,9 mg/kg)	GTCS: spadek z 8 do 1/mies. (87,5%)	Kontynuacja leczenia	Brak	Pojedynczy przypadek pediatryczny
Agashe 2023	6 (1 Dravet, 4 LGS)	25, kobieta (LGS)	Zespół Dravet, LGS, padaczka z miokloniami powiek	Nie określono	Nie określono	Całkowita remisja GTCS; u 2 pacjentów z LGS redukcja >50%	Kontynuacja leczenia	Nie określono	Dorośli; częściowa skuteczność w padaczce z miokloniami powiek i napadach nieświadomości
Cagigal 2025	6	Mediana 8,5	Zespół Dravet (SCN1A LoF)	Mediana 7 mies.	Nie określono	Brak pacjentów z odpowiedzią na leczenie; u 3 pogorszenie, u 3 brak efektu	Wszyscy przerwali leczenie	Senność, niepokój ruchowy, utrata apetytu	Niekorzystne wyniki w populacji pediatrycznej, nasilenie SE
Vlakou 2025	1	22	Padaczka miokloniczno-atoniczna	18 mies.	Nie określono	Brak napadów	Kontynuacja leczenia	Brak	Poprawa czuwania i codziennego funkcjonowania

Badanie / autor	Populacja (n)	Wiek (lata)	Zespół chorobowy	Okres obserwacji	Dawka	Skuteczność	Kontynuacja leczenia	Zdarzenia niepożądane	Uwagi
Sachdeo 2024	6	22 mies.–5 lat	Napady zgięciowe	≥6 mies.	25–100 mg (średnio 50 mg)	3 pacjentów z redukcją napadów >50%, 2 bez napadów	Nie raportowano	Nie raportowano	U wszystkich zmniejszono całkowite obciążenie lekami; EEG wykazało redukcję wyładowań iglic
Corniello 2025	1	28	LGS + zespół Downa	Nie określono	150 mg	Całkowity brak napadów (GTCS, toniczne)	Kontynuacja leczenia	Senność, zaburzenia równowagi	—
Symonds 2024	1	3,5	DEE miokloniczno-atoniczna związana z POLR3B	Nie określono	Nie określono	Obserwowano częściową skuteczność	Kontynuacja leczenia	Nie raportowano	—
Peña-Ceballos 2023	5	—	TSC = 2, DEPDC5/NP RL3 = 2, RELN = 1	Nie określono	Nie określono	U 4/5 (80%) redukcja napadów o 75–99%	1 pacjent przerwał leczenie	Nie określono	—

CNB, cenobamat; DEE, encefalopatia rozwojowa i padaczkowa (ang. *developmental and epileptic encephalopathy*); DS, zespół Dravet (ang. *Dravet syndrome*); EEG, elektroencefalografia (ang. *electroencephalography*); ER, szpitalny oddział ratunkowy / izba przyjęć (ang. *emergency room*); GoF, wariant typu nabycia funkcji (ang. *gain of function*); GTCS, uogólnione napady toniczno-kloniczne (ang. *generalized tonic-clonic seizures*); LGS, zespół Lennox-Gastauta (ang. *Lennox-Gastaut syndrome*); LoF, wariant typu utraty funkcji (ang. *loss of function*); SE, stan padaczkowy (ang. *status epilepticus*); SSADHD, niedobór dehydrogenazy semialdehydu burszynowego (ang. *succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency*); TSC, stwardnienie guzowate (ang. *tuberous sclerosis complex*)

Badania RWD

Wickström 2026

Prospektywne, jednośrodkowe badanie rzeczywistej praktyki klinicznej oceniające stosowanie cenobamatu u 50 dzieci z lekooporną padaczką. Mediana wieku pacjentów wynosiła 12,2 roku, a mediana czasu obserwacji 16 miesięcy. W badaniu uwzględniono 18 pacjentów z encefalopatiami rozwojowymi i padaczkowymi (DEE), w tym 14 z zespołem napadów zgięciowych niemowląt (IESS), 3 z zespołem Lennoxa-Gastauta oraz 1 z zespołem Dravet.

W całej badanej populacji odpowiedź na leczenie, definiowaną jako co najmniej 50% redukcję częstości dużych napadów ruchowych, uzyskano u 60% pacjentów, natomiast wolność od tego typu napadów osiągnęło 12% chorych. Po 12 miesiącach obserwacji 82% pacjentów pozostawało w terapii, a u 16% dzieci odstawiono co najmniej jeden równocześnie stosowany lek przeciwpadaczkowy.

Nie stwierdzono istotnych zmian w liczbie współstosowanych leków przeciwpadaczkowych (ASM) pomiędzy rozpoczęciem terapii cenobamatem a ostatnią obserwacją. Nie zaobserwowano również istotnych różnic w liczbie wizyt w oddziale ratunkowym (SOR) ani hospitalizacji pomiędzy okresem 6 miesięcy przed wdrożeniem cenobamatu a okresem 3 miesięcy poprzedzających ostatnią obserwację.

W grupie dzieci z napadami zgięciowymi występującymi aktualnie lub w wywiadzie odpowiedź na leczenie uzyskano u 42% chorych (8/19), podczas gdy w grupie bez takich napadów odsetek ten wyniósł 72% (21/29).

Nie zaobserwowano różnic w odsetkach odpowiedzi na leczenie pomiędzy pacjentami z genetycznie uwarunkowaną padaczką i pacjentami z padaczką bez potwierdzonego podłoża genetycznego. Podobne wyniki odnotowano również w porównaniu pacjentów z etiologią strukturalną i niestukturalną.

Zdarzenia niepożądane wystąpiły u 50% pacjentów. Najczęściej zgłaszano senność lub zmęczenie (42%), nudności lub wymioty (4%) oraz ataksję lub zaburzenia chodu (4%). Nie odnotowano ciężkich zdarzeń niepożądanych ani reakcji skórnych.

Interpretację wyników w odniesieniu do pacjentów z DEE ogranicza brak odrębnej analizy dla tej subpopulacji. Chociaż pacjenci z DEE stanowili 36% badanej kohorty (18/50), autorzy przedstawili jedynie analizę podgrupy dzieci z napadami zgięciowymi występującymi aktualnie lub w wywiadzie, która nie odpowiada w pełni populacji DEE.

Taximi 2026

Retrospektywne, dwuśrodkowe badanie rzeczywistej praktyki klinicznej oceniające stosowanie cenobamatu jako leczenia wspomagającego w szerszej niż wnioskowana populacji dzieci i młodzieży z lekooporną padaczką (N=65). Do czasu rozpoczęcia leczenia cenobamatem liczba wcześniej stosowanych leków przeciwpadaczkowych wynosiła [Mediana=5 (IQR: 4–7)], u 31% pacjentów stosowano dietę ketogenną. Mediana czasu obserwacji wynosiła 9 miesięcy (IQR: 8–12). Rozpoznanie encefalopatii rozwojowej i padaczkowej (DEE), charakteryzującej się ciężkim opóźnieniem rozwoju psychoruchowego oraz charakterystycznymi zmianami w zapisie elektroencefalograficznym (EEG), stwierdzono u 32 pacjentów (49,2% całej populacji).

W całej badanej populacji po zastosowaniu cenobamatu zmniejszenie częstości napadów odnotowano u 75% pacjentów, w tym redukcję $\geq 50\%$ uzyskano u 44,6%, natomiast 20% pacjentów osiągnęło całkowitą wolność od napadów. U trzech (5%) chorych zaobserwowano nasilenie napadów prowadzące do przerwania leczenia.

Wyniki wskazują, że u dzieci z DEE odsetek odpowiedzi na leczenie cenobamatem był istotnie niższy niż u dzieci bez DEE ($p=0,032$); ponadto w analizie wieloczynnikowej obecność encefalopatii wiązała się z 76% niższą szansą uzyskania odpowiedzi na leczenie ($OR=0,24$; $p=0,048$). Autorzy podkreślają jednak, że korzyść kliniczną obserwowano również u części pacjentów z DEE, nie przedstawiono jednak szczegółowych danych ilościowych dla tej podgrupy.

Ograniczenia

Główne ograniczenia analizy klinicznej wynikają z niskiej jakości oraz ograniczonej ilości dostępnych danych dotyczących stosowania cenobamatu u pacjentów pediatrycznych z encefalopatiami padaczkowymi.

W odnalezionym przeglądzie systematyczny do analizy włączono wyłącznie badania obserwacyjne retrospektywne oraz opisy przypadków, obejmujące niewielkie i heterogeniczne populacje pacjentów.

Istotnym ograniczeniem jest brak badań randomizowanych, brak grup kontrolnych oraz brak zatwierdzonego dawkowania pediatrycznego.

Interpretację wyników dodatkowo utrudnia stosowanie cenobamatu w ramach politerapii, zróżnicowane schematy dawkowania oraz ograniczona dostępność wyników dla pacjentów pediatrycznych ze ściśle zdefiniowanej populacji docelowej. W konsekwencji możliwość wnioskowania o skuteczności i bezpieczeństwie cenobamatu w tej populacji jest ograniczona.

7.3.3. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Samanta 2025 – populacja pediatryczna

W analizie bezpieczeństwa cenobamatu w populacji pediatrycznej uwzględniono wyniki 8 badań obejmujących 624 dzieci i młodzieży z padaczką. W większości analizowanych badań odsetek pacjentów kontynuujących leczenie wynosił od 81% do 100%. Autorzy przeglądu wskazali, że najczęściej obserwowanymi problemami związanymi z tolerancją leczenia były senność, ataksja, zawroty głowy oraz zaburzenia zachowania.

W badaniu Makridis 2022 obejmującym 16 pacjentów pediatrycznych zdarzenia niepożądane (AEs) miały najczęściej charakter zależny od dawki i obejmowały senność, zmęczenie, pobudzenie, zawroty głowy, podwójne widzenie, przyrost masy ciała oraz wysypkę; leczenie przerwano u 3 pacjentów.

W badaniu Varughese 2022, obejmującym 21 nastolatków, AEs wystąpiły u 43% pacjentów, a najczęściej obserwowano ataksję i senność; trzech chorych przerwało leczenie z powodu AEs. Opisano również przypadki nasilenia napadów, toksyczności fenytoiny oraz senności związanej ze stosowaniem klobazamu.

W badaniu Elliott 2022 najczęściej zgłaszanym AEs była senność, obserwowana u 18% pacjentów.

W badaniu Gustkey 2021 odnotowano zmęczenie, ślinotok, niewyraźną mowę oraz pojedyncze objawy psychiatryczne, w tym myśli samobójcze; leczenie przerwano u dwóch pacjentów.

W badaniu Iwamoto 2025 (n=24) AEs psychiatryczne wystąpiły u 17% pacjentów i obejmowały dwa przypadki myśli samobójczych oraz jeden przypadek samookaleczenia. Autorzy wskazali, że AEs psychiatryczne częściej występowały u dziewcząt i nastolatków oraz częściej prowadziły do przerwania terapii niż AEs o charakterze somatycznym.

W największym badaniu wieloośrodkowym (Soto-Insuga 2025; n=169) najczęściej obserwowano senność (42%) oraz zawroty głowy (22%). U dwóch pacjentów leczenie przerwano z powodu objawów psychiatrycznych, w tym myśli samobójczych. Ponadto u 4,7% chorych odnotowano pogorszenie kontroli napadów; wszystkie te przypadki dotyczyły pacjentów z DEE. Autorzy zwrócili uwagę, że pacjenci z nasileniem napadów częściej mieli genetyczne podłoże choroby, wcześniejszy początek padaczki oraz współistniejące zaburzenia ze spektrum autyzmu.

Autorzy zwrócili uwagę, że choć w badaniach pediatrycznych nie odnotowano dodatkowych przypadków zespołu DRESS ani klinicznie istotnego uszkodzenia wątroby, zdarzenia takie są znane z doświadczeń u dorosłych. Opisano jeden przypadek wysypki ze złuszczeniem skóry dłoni i stóp oraz przemijającym rumieniowym wypryskiem, który nie wymagał przerwania terapii. W związku z tym wskazali na zasadność wykonania wyjściowych badań czynności wątroby i dalszej obserwacji pod kątem klinicznych objawów zaburzeń jej funkcji. Podkreślono również potrzebę ścisłego monitorowania objawów psychiatrycznych oraz ewentualnego pogorszenia kontroli napadów, szczególnie u dzieci i młodzieży z DEE.

Profil bezpieczeństwa na podstawie ChPL Ontozry – populacja pacjentów dorosłych

Według Charakterystyki Produktu Leczniczego Ontozry, u pacjentów dorosłych, w ramach wskazania rejestracyjnego, najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były senność, nieukładowe zawroty głowy, zmęczenie i ból głowy.

Odsetki pacjentów przerywających leczenie z powodu działań niepożądanych w badaniach klinicznych pacjentów zrandomizowanych do grup otrzymujących cenobamat w dawkach 100 mg/dobę, 200 mg/dobę i 400 mg/dobę wynosiły, odpowiednio, 5%, 6% i 19% w porównaniu z 3% pacjentów zrandomizowanych do grupy otrzymującej placebo. Dawka 400 mg była w większym stopniu związana z działaniami niepożądanymi, szczególnie w przypadku jednoczesnego przyjmowania z klobazamem.

Działaniami niepożądanymi najczęściej prowadzącymi do przerwania leczenia były, w kolejności malejącej częstości: ataksja (1,6% w porównaniu z 0,5% w grupie otrzymującej placebo), nieukładowe zawroty głowy (1,6% w porównaniu z 0,5% w grupie otrzymującej placebo), senność (1,4% w porównaniu z 0,5% w grupie otrzymującej placebo), oczopląs (0,7% w porównaniu z 0% w grupie otrzymującej placebo), układowe zawroty głowy (0,7% w porównaniu z 0% w grupie otrzymującej placebo) i podwójne widzenie (0,5% w porównaniu z 0%

w grupie otrzymującej placebo). Te działania niepożądane są zależne od dawki i należy ściśle przestrzegać schematu dostosowywania dawki.

Opis wybranych działań niepożądanych

Osutka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi (zespół DRESS)

W badaniach, w których stosowano wysokie dawki początkowe (50 mg albo 100 mg raz na dobę) i dostosowywano dawkę co tydzień albo częściej, zgłoszono trzy przypadki zespołu DRESS w okresie dwóch do czterech tygodni od rozpoczęcia stosowania cenobamatu. Gdy w ramach badania oceniającego bezpieczeństwo prowadzonego metodą otwartej próby z udziałem 1340 pacjentów z padaczką rozpoczynano stosowanie cenobamatu od dawki 12,5 mg/dobę i dostosowywano dawkę co dwa tygodnie, nie zgłoszono żadnego przypadku zespołu DRESS.

W momencie przepisywania produktu leczniczego należy poinformować pacjentów o objawach przedmiotowych i podmiotowych zespołu DRESS oraz należy uważnie monitorować ich pod kątem reakcji skórnych. Do objawów zespołu DRESS należą zwykle, choć nie jedynie: gorączka, wysypka z towarzyszącym zajęciem innych układów narządów, powiększenie węzłów chłonnych, nieprawidłowości w wynikach badań czynności wątroby i eozynofilia. Należy mieć na uwadze, że nawet mimo braku widocznej wysypki mogą występować wczesne objawy nadwrażliwości, takie jak gorączka albo powiększenie węzłów chłonnych. W razie wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych wskazujących na te reakcje należy natychmiast przerwać podawanie cenobamatu i rozważyć inną metodę leczenia (stosownie do okoliczności). Stosowanie produktu leczniczego Ontozry należy zawsze rozpoczynać od dawki 12,5 mg raz na dobę i dostosowywać dawkę nie częściej niż raz na dwa tygodnie.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

U pacjentów leczonych cenobamatem zgłaszano przypadki uszkodzenia wątroby, w tym znaczne zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych i stężenia bilirubiny, a także przypadki niewydolności wątroby. W wielu przypadkach występowało to w kontekście terapii skojarzonej z innymi lekami przeciwpadaczkowymi. W większości przypadków zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia cenobamatem skutkowało szybkim powrotem aktywności aminotransferaz do wartości prawidłowych.

Nadwrażliwość

U czterech (0,9%) pacjentów leczonych cenobamatem i u jednego (0,5%) pacjenta przyjmującego placebo wystąpiła nadwrażliwość. U dwóch pacjentów w grupie przyjmującej cenobamat wystąpiła nadwrażliwość na lek. U jednego pacjenta leczonego cenobamatem wystąpiła nadwrażliwość, a u jednego pacjenta leczonego cenobamatem wystąpił obrzęk powiek. U pacjenta przyjmującego placebo wystąpiła nadwrażliwość. Wszystkie działania sklasyfikowano jako łagodne albo umiarkowane.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Myśli samobójcze

U pacjentów leczonych przeciwpadaczkowymi produktami leczniczymi, włącznie z cenobamatem, zgłaszano występowanie myśli i zachowań samobójczych. Nieznacznie zwiększone ryzyko występowania myśli i zachowań samobójczych wykazano również w metaanalizie randomizowanych badań dotyczących przeciwpadaczkowych produktów leczniczych z grupą kontrolną otrzymującą placebo. Mechanizm odpowiedzialny za to ryzyko jest nieznany. Z tego względu należy monitorować pacjentów pod kątem myśli i zachowań samobójczych oraz rozważyć odpowiednie leczenie. Pacjentom (oraz opiekunom pacjentów) należy zalecić, aby w razie wystąpienia objawów myśli albo zachowań samobójczych zwrócili się po pomoc lekarską.

Osutka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi (zespół DRESS)

W związku ze stosowaniem cenobamatu w przypadku rozpoczęcia jego stosowania od wyższych dawek i szybkiego dostosowywania dawki (dostosowywanie co tydzień albo częściej) zgłaszano występowanie osutki polekowej z eozynofilią i objawami układowymi (ang. drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS), która może zagrażać życiu, a nawet prowadzić do zgonu (patrz punkt 4.8). Gdy w ramach badania oceniającego bezpieczeństwo prowadzonego metodą otwartej próby z udziałem 1340 pacjentów z padaczką rozpoczęto stosowanie cenobamatu od dawki 12,5 mg/dobę i dostosowywano dawkę co dwa tygodnie, nie zgłoszono żadnego przypadku zespołu DRESS.

W momencie przepisywania produktu leczniczego należy poinformować pacjentów o objawach przedmiotowych i podmiotowych zespołu DRESS oraz uważnie monitorować ich pod kątem reakcji skórnych. Do objawów zespołu DRESS należą zwykle, choć nie wyłącznie: gorączka, wysypka z towarzyszącym zajęciem innych układów narządów, powiększenie węzłów chłonnych, nieprawidłowości w wynikach badań czynności wątroby i eozynofilia. Należy mieć na uwadze, że nawet przy braku widocznej wysypki mogą występować wczesne objawy

nadwrażliwości, takie jak gorączka albo powiększenie węzłów chłonnych. W razie wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych wskazujących na te reakcje należy natychmiast przerwać podawanie cenobamat i rozważyć inną metodę leczenia (stosownie do okoliczności).

Uszkodzenie wątroby

U pacjentów leczonych cenobamatem zgłaszano zwiększone stężenie enzymów wątrobowych i rzadkie przypadki ciężkiego uszkodzenia wątroby z niewydolnością wątroby. W wielu przypadkach występowało to w kontekście terapii skojarzonej z innymi lekami przeciwpadaczkowymi.

Przed rozpoczęciem leczenia cenobamatem oraz w trakcie leczenia należy oznaczać aktywność aminotransferaz (AlAT i AspAT), gamma-glutamylotransferazy (GGTP), fosfatazy alkalicznej i bilirubiny całkowitej. W razie podejrzenia lub wykrycia uszkodzenia wątroby należy rozważyć zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia cenobamatem.

Skrócenie odstępu QT

Po zastosowaniu cenobamatu obserwowano zależne od dawki skrócenie skorygowanego odstępu QT wg metody Fridericia (QTcF). Nie stwierdzono przypadków skrócenia odstępu QTcF poniżej 340 ms. Badania kliniczne nie dostarczyły dowodów, że połączenie cenobamatu z innymi lekami przeciwpadaczkowymi powoduje dodatkowe skrócenie odstępu QT. Przepisując cenobamat jednocześnie z innymi produktami leczniczymi, o których wiadomo, że powodują skrócenie odstępu QT, lekarze powinni wykazać ostrożność.

Rodzinny zespół krótkiego QT to rzadki zespół warunkowany genetycznie, związany ze zwiększonym ryzykiem nagłego zgonu i występowania zaburzeń rytmu komorowego, w szczególności migotania komór. Cenobamatu nie wolno przepisywać pacjentom z rodzinnym zespołem krótkiego QT.

Baza EudraVigilance

Zgodnie z danymi przedstawionymi w europejskiej bazie danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (EudraVigilance⁵) do 28 czerwca 2026 roku odnotowano 42 doniesienia o zdarzeniach niepożądanych dla produktu Ontozry w populacji pacjentów pediatrycznych (na 839 zgłoszonych ogółem). Najczęściej występującymi zdarzeniami były urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach, zaburzenia układu nerwowego oraz zaburzenia ogólne i dolegliwości w miejscu podania.

⁵ <https://www.adrreports.eu/en/> [dostęp: 31.07.2026 r.]

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

8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2026 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2026 r. aktualnie lek zawierający cenobamat (tj. produkt leczniczy Ontozry) jest refundowany w ramach refundacji aptecznej w grupie limitowej „260.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego – cenobamat” we wskazaniu:

- Leczenie wspomagające napadów ogniskowych ulegających albo nieulegających wtórnemu uogólnieniu u dorosłych pacjentów z padaczką z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej jednej próby terapii dodanej.

Listę preparatów oraz ich warunki refundacji dla ocenianych technologii przedstawiono w załączniku 11.2.

Według raportu refundacyjnego z 22.06.2026 r. o wielkości kwoty refundacji określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za rok 2025⁶ łączny koszt poniesiony na refundację cenobamatu wyniósł 46,73 mln PLN (zrefundowano 96 762 opakowań leku – średni koszt refundacji na opakowanie wyniósł 482,92 PLN).

Natomiast, zgodnie z raportem refundacyjnym NFZ z 03.08.2026 r. za styczeń–maj 2026 r.⁷ łączny koszt poniesiony na refundację cenobamatu wyniósł 24,39 mln PLN (zrefundowano 50 755 opakowań leku – średni koszt refundacji na opakowanie wyniósł 480,52 PLN). Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Dane NFZ. Raport refundacyjny – koszty poniesione na refundację cenobamatu

Nazwa handlowa	Kwota refundacji [PLN]	Liczba opakowań	Kwota refundacji za 1 opak. [PLN/opak.]
Dane za styczeń–grudzień 2025 r.			
Ontozry, tabl. powł., 50 mg	9 284 866,14	19 225	482,96
Ontozry, tabl. powł., 100 mg	10 710 409,5	22 176	482,97
Ontozry, tabl. powł., 150 mg	5 306 037,41	10 988	482,89
Ontozry, tabl. powł., 200 mg	18 814 561,92	38 966	482,85
Ontozry, tabl; tabl. powł., 12,5 mg; 25 mg	2 612 014,21	5 407	483,08
Łącznie	46 727 889,18	96 762	482,92
Dane za styczeń–maj 2026 r.			
Ontozry, tabl. powł., 50 mg	4 637 163,60	9 650	480,54
Ontozry, tabl. powł., 100 mg	5 474 914,28	11 393	480,55
Ontozry, tabl. powł., 150 mg	2 842 382,20	5 915	480,54
Ontozry, tabl. powł., 200 mg	10 270 056,24	21 374	480,49
Ontozry, tabl; tabl. powł., 12,5 mg; 25 mg	1 164 254,68	2 423	480,50
Łącznie	24 388 771,00	50 755	480,52

⁶ <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny.8963.html> [dostęp: 04.08.2026 r.]

⁷ <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny.8992.html> [dostęp: 04.08.2026 r.]

8.2. Analiza wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

W ramach analizy wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców, w pierwszej kolejności na podstawie opinii eksperta klinicznego określono wielkość populacji docelowej, tj. liczby pacjentów, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją. Następnie oszacowano koszt terapii cenobamatu na podstawie dostępnych danych NFZ oraz długość terapii na podstawie dostępnych danych literaturowych.

W analizie wpływu na budżet przyjęto następujące założenia:

- Analizę przeprowadzono w 4-letnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ);
- Przyjęto, że rok odpowiada 365 dniom;
- Średnią długość miesiąca wyznaczono jako: $365 / 12 = 30,42$ dnia;
- Liczebność populacji docelowej w analizie podstawowej przyjęto zgodnie wartością środkową wskazanego przez Eksperta klinicznego zakresu. W wariantach minimalnym i maksymalnym przejęto odpowiednio najniższą i najwyższą wartość wskazanego zakresu;
- Analogiczne założenia do powyższych przyjęto dla liczby pacjentów rozpoczynających terapię cenobamatem w danym roku;
- Na podstawie danych z pracy Samanta 2025 przyjęto, że 80% pacjentów ukończy leczenie w pierwszym roku terapii, odsetek pacjentów przerywających leczenie w kolejnych latach przyjęto za danymi z ChPL Ontozry z badania długoterminowego prowadzonego metodą otwartej próby w populacji pacjentów dorosłych (przyjęto, że 50% pacjentów będzie leczonych co najmniej 60 miesięcy, co wskazuje na roczny odsetek pacjentów przerywających terapię na poziomie 13%);
- Koszt jednostkowy leku przyjęto na podstawie danych z Obwieszczenie MZ (wszystkie prezentacje leku mają taki sam koszt);
- założono, że pacjenci równomiernie w ciągu roku rozpoczynają terapię, jak i przerywają terapię

Liczebność populacji docelowej

Tabela 9. Liczebność populacji docelowej

Wariant analizy	Liczebność populacji docelowej	Liczba pacjentów rozpoczynająca terapię w kolejnych latach analiz	Źródło
Wariant podstawowy	155	16	Opinia ekspercka
Wariant minimalny	70	8	
Wariant maksymalny	240	27	

Wynik analizy wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Na podstawie danych NFZ można wskazać, że pełny roczny koszty leczenia cenobamatem (niezależnie od przyjętej dawki, masy ciała i wieku pacjenta) wynosi 6 261,84 PLN. Szczegóły dot. kosztów leczenia całej populacji docelowej przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Wyniki analizy NFZ poniesione na finansowanie cenobamatu w ocenianym wskazaniu

Rok analizy	I rok	II rok	III rok	IV rok
Wariant podstawowy				
Oszacowana liczba pełnych rocznych terapii	67	115	112	110
Koszt cenobamatu [tys. PLN]	420,6	719,4	701,1	686,2
Wariant minimalny				
Oszacowana liczba pełnych rocznych terapii	30	52	51	51
Koszt cenobamatu [tys. PLN]	189,9	327,0	322,1	318,3

Wariant maksymalny				
Oszacowana liczba pełnych rocznych terapii	104	179	176	174
Koszt cenobamatu [tys. PLN]	651,23	1 119,90	1 101,22	1 086,72

Na podstawie przeprowadzonych szacunków można wskazać, że rozszerzenie finansowania cenobamatu o omawianą populację, będzie wiązać się z kosztem 420,6 tys. PLN; 719,4 tys. PLN; 701,1 tys. PLN i 686,2 tys. PLN w czterech kolejnych latach analizy. Oszacowane koszty w wariantcie minimalnym są o ok. 54% niższe niż określone w wariantcie podstawowym. Oszacowane koszty w wariantcie maksymalnym są o ok. 55-58% wyższe niż określone w wariantcie podstawowym.

Należy wskazać, iż określono wyłącznie koszt terapii cenobamatem, nie uwzględniono możliwości ograniczenia stosowania składowych politerapii u pacjentów; kosztów terapii tła; kosztów wizyt specjalistycznych; kosztów związanych z napadami padaczkowymi i kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych. Ograniczeniem analizy są także oszacowania liczebności populacji docelowej, które opierają się na opinii jednego eksperta klinicznego. Rzeczywiste koszty terapii będą zależne m.in. od charakterystyki pacjentów oraz długości terapii, w związku z czym obliczenia mają charakter poglądowy.

9. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot zlecenia MZ

Na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r. poz. 253, z późn. zm.), w związku z art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2025 poz. 1461, z późn. zm.) oraz art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy o świadczeniach, pismem z dnia 10.07.2026 r. znak PLR2.4506.16.2025.3.JW (data wpłynięcia do AOTMiT: 13.07.2026 r.) Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie dotyczące oceny zasadności objęcia refundacją ze środków publicznych leków zawierających substancje czynne:

- cenobamat;

w zakresie wskazań do stosowania odmiennego niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj.:

- terapia dodana po co najmniej trzech nieudanych próbach leczenia u pacjentów pediatrycznych z encefalopatiami padaczkowymi pod postacią zespołu Lennox-Gastauta, Zespołu Dravet, zespołu Westa i innych rzadkich genetycznie uwarunkowanych encefalopatii padaczkowych.

Problem zdrowotny

Encefalopatie padaczkowe określa się jako choroby, w których sama aktywność padaczkowa przyczynia się do rozwoju ciężkich zaburzeń poznawczych i behawioralnych w większym stopniu i szerszym zakresie niż wynikałoby to z pierwotnej etiologii. Cechą charakterystyczną tych chorób jest występowanie częstych wyładowań padaczkokształtnych, które wiążą się z opóźnieniem, a niejednokrotnie regresją rozwoju psychoruchowego. Encefalopatie te mogą się ujawnić u dzieci, które dotychczas rozwijały się prawidłowo lub nieprawidłowo.

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

Do analizy włączono 1 przegląd systematyczny (Samanta 2025) i 2 badania obserwacyjne rzeczywistej praktyki klinicznej (prospektywne Wickström 2026 i retrospektywne Taximi 2026).

Badanie wtórne: Samanta 2025

Przegląd systematyczny objął 27 badań oceniających stosowanie cenobamatu u dzieci, młodzieży i dorosłych z padaczką lekooporną oraz DEE. Analiza poszczególnych zespołów DEE opierała się na 19 badaniach obejmujących 339 pacjentów (242 z LGS i 14 z zespołem Dravet), przy czym większość danych pochodziła z populacji pediatrycznej, choć część badań uwzględniała również osoby dorosłe.

Zespół Lennox-Gastauta (LGS) - Dostępne dane wskazują na korzystny wpływ cenobamatu na kontrolę napadów. Odpowiedź na leczenie ($\geq 50\%$ redukcji napadów) obserwowano u 35-86% pacjentów, a wolność od napadów u 10-31%. W większości badań odsetek kontynuacji leczenia przekraczał 70%.

Zespół Dravet - Wyniki były niejednoznaczne. Pojedyncze opisy przypadków wskazywały na znaczną redukcję napadów, natomiast w małych badaniach obejmujących dzieci nie wykazano wyraźnej skuteczności leczenia.

DEE związana z wariantami SCN8A - W tej grupie uzyskiwano wysokie odsetki odpowiedzi na leczenie (83%), a u części pacjentów osiągnięto wolność od napadów.

Napady zgięciowe i inne DEE - W niewielkich seriach przypadków obserwowano redukcję częstości napadów oraz pojedyncze przypadki wolności od napadów.

Badania RWE

Wickström 2026

Prospektywne badanie rzeczywistej praktyki klinicznej objęło 50 dzieci z lekooporną padaczką, w tym 18 pacjentów z DEE. Odpowiedź na leczenie uzyskano u 60% chorych, a wolność od dużych napadów ruchowych u 12%. Po 12 miesiącach terapię kontynuowało 82% pacjentów. U dzieci z napadami zgięciowymi odsetek odpowiedzi był niższy niż u pozostałych uczestników badania. Zdarzenia niepożądane wystąpiły u połowy pacjentów i miały głównie łagodny charakter. Interpretację wyników dla DEE ogranicza brak odrębnej analizy tej subpopulacji

Taximi 2026

Retrospektywne badanie obejmowało 65 dzieci i młodzieży z lekooporną padaczką, z czego 32 osoby miały rozpoznane DEE. Redukcję częstości napadów odnotowano u 75% pacjentów, w tym odpowiedź na leczenie ($\geq 50\%$) u 44,6%, a wolność od napadów u 20%. Obecność DEE wiązała się z istotnie niższym prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi na leczenie w porównaniu z pacjentami bez DEE.

Ograniczenia

Dostępne dowody opierają się głównie na badaniach obserwacyjnych i opisach przypadków obejmujących niewielkie, heterogeniczne populacje. Brakuje badań randomizowanych, badań z grupą kontrolną oraz danych dla pacjentów pediatrycznych ze ściśle zdefiniowanej populacji docelowej, co ogranicza możliwość formułowania jednoznacznych wniosków dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa cenobamatu w ocenianym wskazaniu.

Analiza bezpieczeństwa

Samanta 2025 – populacja pediatryczna

Analiza 8 badań obejmujących 624 dzieci i młodzieży wykazała, że najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi były senność, sedacja, ataksja, zawroty głowy i zaburzenia zachowania. Opisywano również działania niepożądane psychiatryczne, w tym myśli samobójcze. Pogorszenie kontroli napadów obserwowano sporadycznie, wyłącznie u pacjentów z DEE.

Profil bezpieczeństwa na podstawie ChPL Ontozry – populacja pacjentów dorosłych

U dorosłych najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były senność, zawroty głowy, zmęczenie i ból głowy. Szczególną uwagę zwraca się na ryzyko wystąpienia zespołu DRESS, zaburzeń czynności wątroby oraz myśli i zachowań samobójczych.

Rekomendacje kliniczne

Odnaleziono 6 wytycznych i konsensusów ekspertów dotyczących leczenia pacjentów pediatrycznych z encefalopatiami padaczkowymi, w tym zespołem Lennox-Gastaut (LGS), zespołem Dravet oraz zespołem Westa/ISS (ang. infantile spasms syndrome). W żadnym z odnalezionych dokumentów nie zidentyfikowano rekomendacji dotyczących stosowania cenobamatu w ocenianych wskazaniach. W wytycznych PTN 2022 i NICE 2026 oceniany lek wymieniono wyłącznie w leczeniu napadów ogniskowych zgodnie z rejestracją, natomiast wytyczne Auvin 2024 zaliczają go do leków o szerokim spektrum działania, który można rozważyć w dalszych liniach leczenia w zależności od dominującego typu napadów, podkreślając brak swoistych dowodów skuteczności w LGS.

W przypadku nieskuteczności kolejnych linii leczenia wytyczne zalecają stosowanie leków o udowodnionej skuteczności w danym zespole oraz wczesne rozważenie metod nefarmakologicznych, takich jak dieta ketogenna, VNS, leczenie operacyjne, DBS czy kalozotomia.

W LGS rekomendowane są m.in. lamotrygina, rufinamid, klobazam, kannabidiol, fenfluramina i felbamat, natomiast w zespole Dravet: stiripentol, klobazam, kannabidiol, fenfluramina, topiramet i dieta ketogenna. W obu zespołach zwraca się uwagę na leki mogące nasilać napady, szczególnie blokery kanałów sodowych.

W zespole Westa/ISS po niepowodzeniu leczenia pierwszej linii (ACTH, steroidy, wigabatryna) zaleca się dalszą farmakoterapię (m.in. walproinian, topiramet, lewetyracetam), dietę ketogenną oraz rozważenie leczenia operacyjnego u pacjentów opornych na terapię.

Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce

Na podstawie przeprowadzonych szacunków można wskazać, że rozszerzenie finansowania cenobamatu o omawianą populację, będzie wiązać się z kosztem 420,6 tys. PLN; 719,4 tys. PLN; 701,1 tys. PLN i 686,2 tys. PLN w czterech kolejnych latach analizy. Oszacowane koszty w wariancie minimalnym są o ok. 54% niższe niż określone w wariancie podstawowym. Oszacowane koszty w wariancie maksymalnym są o ok. 55-58% wyższe niż określone w wariancie podstawowym.

Należy wskazać, iż określono wyłącznie koszt terapii cenobamatem, nie uwzględniono możliwości ograniczenia stosowania składowych politerapii u pacjentów; kosztów terapii tła; kosztów wizyt specjalistycznych; kosztów związanych z napadami padaczkowymi i kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych. Ograniczeniem analizy są także oszacowania liczebności populacji docelowej, które opierają się na opinii jednego eksperta klinicznego. Rzeczywiste koszty terapii będą zależne m.in. od charakterystyki pacjentów oraz długości terapii, w związku z czym obliczenia mają charakter poglądowy.

10. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Samanta 2025** Samanta D. Cenobamate in pediatric epilepsy and developmental and epileptic encephalopathies: efficacy, safety, and syndrome-specific considerations. *Epilepsy & Behavior*. 2025;173:110787.
- Taximi 2026** Taximi S, Trigla A, Charoniti I, Dimopoulou D, Vartzelis G, Dinopoulos A. Cenobamate in pediatric drug-resistant epilepsy: real-world evidence from a two-center retrospective study. *European Journal of Pediatrics*. 2026;185:449.
- Vlakou 2025** Vlakou Z, Keramida A, Kotsali-Peteinelli V, Matsingos A, Konstantinidi M, Chondrogianni M, Tsivgoulis G, Bonakis A, Tsalouchidou P-E. Cenobamate in developmental and epileptic encephalopathies and generalized epilepsies: a case report on epilepsy with myoclonic-atic seizures and systematic review of current evidence. *Seizure: European Journal of Epilepsy*. 2025;129:1–8.
- Wickström 2026** Wickström R, Dahlin M, Åberg M, Stödberg T. Cenobamate use for drug-resistant epilepsy in children: a real-world single-center study. *European Journal of Paediatric Neurology*. 2026;61:78–83.

Rekomendacje kliniczne

- Auvin 2024** Auvin S, Arzimanoglou A, Falip M, Striano P, Cross JH. Refining management strategies for Lennox–Gastaut syndrome: Updated algorithms and practical approaches. *Epilepsia Open*. 2025;10(1):85–106. doi: 10.1002/epi4.13075. Epub 2024 Dec 19. PMID: 39700524; PMCID: PMC11803293.
- Cardenal-Muñoz 2021** Cardenal-Muñoz E, Auvin S, Villanueva V, Cross JH, Zuberi SM, Lagae L, Aibar JÁ. Guidance on Dravet syndrome from infant to adult care: Road map for treatment planning in Europe. *Epilepsia Open*. 2022;7(1):11–26. doi: 10.1002/epi4.12569. Epub 2021 Dec 8. PMID: 34882995; PMCID: PMC8886070.
- IGCCGSSN 2022** Ramantani G, Bölsterli BK, Alber M, Klepper J, Korinthenberg R, Kurlmann G, Tibussek D, Wolff M, Schmitt B. Treatment of Infantile Spasm Syndrome: Update from the Interdisciplinary Guideline Committee Coordinated by the German-Speaking Society of Neuropediatrics. *Neuropediatrics*. 2022;53(6):389–401. doi: 10.1055/a-1909-2977.
- NICE 2026** National Institute for Health and Care Excellence. Epilepsies in children, young people and adults. NICE guideline NG217. Published: 27 April 2022; last updated: 5 August 2026. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng217> [dostęp: 05.08.2026 r.].
- PTN 2022** Rejdak K, Mazurkiewicz-Beldzińska M, Błaszczyk B, Halczuk I, Rysz A, Rola R, Sienkiewicz-Jarosz H, Ryglewicz D. Diagnostyka i leczenie padaczki — rekomendacje Sekcji Padaczki Polskiego Towarzystwa Neurologicznego. *Polski Przegląd Neurologiczny*. 2022;18(4):201–219. doi: 10.5603/PPN.a2022.0028.
- Wirrell 2022** Wirrell EC, Hood V, Knupp KG, Meskis MA, Nabbout R, Scheffer IE, Wilmschurst J, Sullivan J. International consensus on diagnosis and management of Dravet syndrome. *Epilepsia*. 2022;63(7):1761–1777. doi: 10.1111/epi.17274. PMID: 35490361; PMCID: PMC9543220.

Pozostałe publikacje

- ChPL Ontozry** Charakterystyka Produktu Leczniczego Ontozry. Ostatnia aktualizacja 01.07.2026 r. https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/ontozry-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 31.07.2026 r.]
- Obwieszczenie MZ** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2026 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2026 r.

11. Załączniki

11.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 11. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 30.07.2026 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	epileptic condition*[Title/Abstract] OR epileptic encephalopath*[Title/Abstract] OR epilepsy syndrome*[Title/Abstract] OR epilepsy[Title/Abstract]	154 944
#2	early-onset[Title/Abstract] OR childhood-onset[Title/Abstract] OR pediatric-onset[Title/Abstract] OR paediatric-onset[Title/Abstract] OR children[Title/Abstract] OR infant*[Title/Abstract]	1 942 947
#3	#1 AND #2	28 477
#4	Dravet syndrome	7 645
#5	Epilepsies, Myoclonic[MeSH Terms]	5 940
#6	#4 OR #5	7 645
#7	Lennox-Gastaut syndrome	2 120
#8	Lennox-Gastaut syndrome[MeSH Terms]	631
#9	#7 OR #8	2 120
#10	West Syndrome	30 105
#11	Spasms, Infantile[MeSH Terms]	4 675
#12	#10 OR #11	30 105
#13	#3 OR #6 OR #9 OR #12	62 511
#14	cenobamate	346
#15	Ontozry	7
#16	Cenobamate"" [Supplementary Concept]	185
#17	#14 OR #15 OR #16	347
#18	#13 AND #17	52

Tabela 12. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 03.08.2026 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	"epileptic condition*".ab,kf,ot,ti.	607
#2	"epileptic encephalopath*".ab,kf,ot,ti.	7 977
#3	"epilepsy syndrome*".ab,kf,ot,ti.	5 123
#4	epilepsy.ab,kf,ot,ti.	209 495
#5	1 or 2 or 3 or 4	212 277
#6	early-onset.ab,kf,ot,ti.	85 413
#7	childhood-onset.ab,kf,ot,ti.	13 291
#8	pediatric-onset.ab,kf,ot,ti.	3 318
#9	paediatric-onset.ab,kf,ot,ti.	841
#10	children.ab,kf,ot,ti.	1 687 944
#11	"infant*".ab,kf,ot,ti.	557 603
#12	adolescent.ab,kf,ot,ti.	253 935
#13	6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12	2 360 608
#14	5 and 13	44 358
#15	Dravet syndrome.ab,kf,ot,ti.	3 161
#16	exp severe myoclonic epilepsy in infancy/	3 865

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#17	15 or 16	4 373
#18	Lennox-Gastaut syndrome.ab,kf,ot,ti.	3 044
#19	Lennox Gastaut syndrome/	5 143
#20	18 or 19	5 599
#21	West Syndrome.ab,kf,ot,ti.	2 307
#22	infantile spasm/	10 782
#23	21 or 22	11 002
#24	17 or 20 or 23	18 098
#25	14 or 24	55 895
#26	cenobamate.af.	834
#27	ontozry.af.	13
#28	cenobamate/	817
#29	26 or 27 or 28	834
#30	25 and 29	125

Tabela 13. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 30.07.2026 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(epileptic condition* OR epileptic encephalopath* OR epilepsy syndrome* OR epilepsy):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	10 109
#2	(early-onset OR childhood-onset OR pediatric-onset OR paediatric-onset OR children OR infant*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	256 114
#3	#1 AND #2	2 769
#4	(Dravet syndrome):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	209
#5	MeSH descriptor: [Epilepsies, Myoclonic] explode all trees	120
#6	#4 OR #5	267
#7	(Lennox-Gastaut syndrome):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	363
#8	MeSH descriptor: [Lennox Gastaut Syndrome] explode all trees	75
#9	#7 OR #8	363
#10	(West Syndrome):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	376
#11	(Infantile Spasms Syndrome):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	154
#12	MeSH descriptor: [Spasms, Infantile] explode all trees	125
#13	#10 OR #11 OR #12	531
#14	#6 OR #9 OR #13	1 035
#15	#3 OR #14	3 428
#16	(cenobamate):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	86
#17	(Ontozry):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1
#18	#16 OR #17	86
#19	#15 AND #18	3

11.2. Refundowane produkty cenobamatu

Tabela 14. Refundowane produkty cenobamatu

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	GTIN	UCZ	CHB	CD	WLF	PO	WDŚ
Cenobamate	Ontozry, tabl. powl., 100 mg	28 szt.	05909991458997	432,00	457,92	483,56	483,56	ryczałt	3,20
	Ontozry, tabl; tabl. powl., 12,5 mg; 25 mg	28 szt. (14 tabl. powl. 25 mg + 14 tabl. 12,5 mg)	05909991459161	432,00	457,92	483,56	483,56	ryczałt	3,20
	Ontozry, tabl. powl., 150 mg	28 szt.	05909991459062	432,00	457,92	483,56	483,56	ryczałt	3,20
	Ontozry, tabl. powl., 200 mg	28 szt.	05909991459093	432,00	457,92	483,56	483,56	ryczałt	3,20
	Ontozry, tabl. powl., 50 mg	28 szt.	05909991458966	432,00	457,92	483,56	483,56	ryczałt	3,20

Skróty: CD – cena detaliczna; CHB – cena hurtowa brutto; PO – poziom odpłatności; UCZ – urzędowa cena zbytu; WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; WLF – wysokość limitu finansowania

Źródło: Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2026 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2026 r.

11.3. Ocena wiarygodności metodologicznej przeglądu systematycznego w skali AMSTAR 2

Tabela 15. Ocena wiarygodności metodologicznej przeglądu systematycznego w skali AMSTAR 2 [[https://amstar.ca/Amstar Checklist.php](https://amstar.ca/Amstar_Checklist.php) (dostęp: 05.08.2026 r.)]

PYTANIE	WYJAŚNIENIE	ODPOWIEDŹ	Badanie Samanta 2025
1. Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierają elementy PICO?	<u>TAK, jeśli jest zawarta:</u> - populacja, - interwencja, - komparator, - punkty końcowe. <u>Opcjonalnie (rekomendowane):</u> - ramy czasowe okresu obserwacji	TAK/ NIE	TAK
2. Czy przegląd systematyczny zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody zastosowane w przeglądzie zostały ustalone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono wszystkie istotne odstępstwa od protokołu? [Kluczowa domena]	<u>Częściowo TAK, jeśli:</u> Autorzy przeglądu oświadczyli, że posiadają spisany protokół lub wytyczne, zawierające wszystkie poniższe elementy: - pytanie (pytania) badawcze, - strategię wyszukiwania, - kryteria włączenia/wykluczenia, - ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego.	TAK/Częściowo TAK/ NIE	NIE

PYTANIE	WYJAŚNIENIE	ODPOWIEDŹ	Badanie Samanta 2025
	<u>TAK, jeśli:</u> Spełnione są wszystkie kryteria dla „częściowego TAK”, a dodatkowo protokół przeglądu został zarejestrowany i zawarto w nim: - plan meta-analizy/syntezy danych, jeśli będzie wykonana ORAZ - plan badania przyczyn heterogeniczności, - uzasadnienie jakichkolwiek odstępstw od protokołu.		
3. Czy uzasadniono wybór rodzaju badań włączonych do przeglądu?	<u>TAK, jeśli uwzględniono jedno z poniższych:</u> - uzasadnienie włączenia jedynie badań randomizowanych (RCT), - LUB uzasadnienie włączenia jedynie badań nierandomizowanych (nie-RCT), - LUB uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT jak i nie-RCT.	TAK/ NIE	TAK
4. Czy przeprowadzono kompleksową strategię wyszukiwania literatury? [Kluczowa domena]	<u>Częściowo TAK, jeśli (wszystkie z poniższych):</u> - przeszukano co najmniej 2 bazy informacji medycznej (istotne dla pytania badawczego), - przedstawiono słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania, - w przypadku zastosowania ograniczeń (np. dla języka publikacji) uzasadniono takie postępowanie. <u>TAK, jeśli dodatkowo (wszystkie z poniższych):</u> -przeszukano referencje/bibliografie odnalezionych badań, - przeszukano rejestry badań klinicznych, - uwzględniono opinie ekspertów z danej dziedziny, - przeszukano w uzasadnionych przypadkach „szarą literaturę”, - przeszukiwanie przeprowadzono w ciągu 24 miesięcy przed zakończeniem tworzenia przeglądu	TAK/Częściowo TAK/ NIE	TAK
5. Czy selekcja badań do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	<u>TAK, jeśli jedno z poniższych:</u> - co najmniej dwóch analityków niezależnie kwalifikowało badania do przeglądu i uzyskali konsensus co do tego, które badania zostaną włączone, - LUB dwóch analityków kwalifikowało zidentyfikowane badania do przeglądu i uzyskało dobrą zgodność ($\geq 80\%$); a pozostała część badań została zakwalifikowana przez jednego analityka.	TAK/ NIE	NIE
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	<u>TAK, jeśli jedno z poniższych:</u> - co najmniej dwóch analityków osiągnęło konsensus, co do tego, które dane należy wyekstrahować z włączonych badań, - LUB dwóch analityków ekstrahowało dane z części włączonych badań i osiągnęli oni dobrą zgodność ($\geq 80\%$); pozostała część danych została wyekstrahowana przez jednego z analityków.	TAK/ NIE	NIE

PYTANIE	WYJAŚNIENIE	ODPOWIEDŹ	Badanie Samanta 2025
7. Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z przyczynami wykluczenia? [Kluczowa domena]	<u>Częściowo TAK, jeśli:</u> - przedstawiono listę wszystkich potencjalnie kwalifikujących się do przeglądu badań, które na podstawie analizy pełnych tekstów zostały wykluczone z przeglądu. <u>TAK, jeśli dodatkowo:</u> - podano uzasadnienie wykluczenia każdego badania potencjalnie kwalifikującego się do przeglądu.	TAK/Częściowo TAK/ NIE	NIE
8. Czy przedstawiono wystarczająco dokładną charakterystykę badań włączonych do przeglądu?	<u>Częściowo TAK, jeśli (wszystkie poniższe):</u> - opisano populację, - opisano interwencję, - opisano komparatory, - opisano punkty końcowe, - opisano projekt badania. <u>TAK, jeśli dodatkowo (wszystkie poniższe):</u> - szczegółowo opisano populację, - szczegółowo opisano interwencję (uwzględniając w uzasadnionych przypadkach dawki), - szczegółowo opisano komparator (uwzględniając w uzasadnionych przypadkach dawki) - opisano założenia/warunki w jakich przeprowadzano badania (ang. study's setting), - określono ramy czasowe okresu obserwacji.	TAK/Częściowo TAK/NIE	Częściowo TAK
9. Czy zastosowano odpowiednie narzędzia do oceny ryzyka błędu systematycznego (ang. risk of bias, RoB) dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu? [Kluczowa domena]	<u>Dla badań RCT:</u> Dla „częściowego TAK” RoB powinno być ocenione na podstawie: - braku ukrycia kodu alokacji (ang. unconcealed allocation) ORAZ - braku zaślepienia pacjentów oraz osób oceniających wyniki (niewymagane w przypadku obiektywnych punktów końcowych, takich jak zgon z jakiegokolwiek przyczyny). TAK, jeśli dodatkowo oceniono RoB na podstawie: - nieprawidłowej techniki randomizacji (nie w pełni losowej) ORAZ - selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego	TAK/Częściowo TAK/ NIE Uwzględniono jedynie badania nie-RCT	Uwzględniono jedynie badania nie-RCT.
	<u>Dla badań nie-RCT:</u> Dla „częściowego TAK” RoB powinno być ocenione na podstawie: - czynników zakłócających ORAZ - błędu systematycznego doboru próby (ang. selection	TAK/Częściowo TAK/NIE Uwzględniono jedynie badania RCT	NIE

PYTANIE	WYJAŚNIENIE	ODPOWIEDŹ	Badanie Samanta 2025
	bias). TAK, jeśli dodatkowo oceniono RoB na podstawie: - metod zastosowanych w celu ustalenia pewności - ekspozycji oraz punktów końcowych ORAZ - selekcji raportowanych wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla danego punktu końcowego		
10. Czy przedstawiono informację na temat źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?	<u>TAK, jeśli:</u> - zamieszczono źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu. Komentarz: Jeżeli w przeglądzie podano informację, że poszukiwano informacji odnośnie źródeł finansowania, ale nie były one raportowane we włączonych badaniach, należy zaznaczyć odpowiedź „TAK”	TAK/ NIE	NIE
11. Czy w przypadku przeprowadzenia meta-analizy zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników? [Kluczowa domena]	<u>Dla badań RCT:</u> Tak, jeśli: - uzasadniono syntezę danych w meta-analizie - ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu syntezy wyników badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka wystąpiła - ORAZ zbadano przyczyny jakiegokolwiek heterogeniczności.	TAK/NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy
	<u>Dla badań nie-RCT:</u> Tak, jeśli: - uzasadniono syntezę danych w meta-analizie - ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu syntezy wyników badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka wystąpiła, - ORAZ wyniki łączne uzyskano na podstawie danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających zamiast na podstawie danych surowych; w przypadku braku danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających uzasadniono kumulację wyników na podstawie danych surowych, - ORAZ przedstawiono odrębne wyniki dla badań RCT i nie-RCT, w przypadku, gdy do przeglądu włączono oba typy badań.	TAK/ NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy
12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, to czy oceniono potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej syntezy wyników?	<u>Tak, jeśli:</u> - uwzględniono jedynie badania RCT o niskim RoB, - LUB w przypadku kumulacji wyników przeprowadzonej	TAK/ NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy

PYTANIE	WYJAŚNIENIE	ODPOWIEDŹ	Badanie Samanta 2025
	z uwzględnieniem badań RCT i/lub nie RCT o zróżnicowanym RoB, przeprowadzono odpowiednie analizy oceniające potencjalny wpływ RoB na uzyskane wyniki.		
13. Czy wzięto pod uwagę RoB dla poszczególnych badań w przypadku interpretacji/omówienia wyników przeglądu? [Kluczowa domena]	<u>Tak, jeśli:</u> - w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim ryzyku wystąpienia błędu systematycznego, - LUB jeśli uwzględniono badania RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB lub badania nie-RCT; przedyskutowano wpływ RoB na wyniki przeglądu	TAK/NIE	NIE
14. Czy wyjaśniono w wystarczający sposób i Przedyskutowano zaobserwowaną w przeglądzie heterogeniczność wyników?	<u>Tak, jeśli:</u> - w przeglądzie nie obserwowano heterogeniczności wyników, - LUB w przypadku heterogeniczności wyników przeprowadzono analizę potencjalnych źródeł heterogeniczności i omówiono ich wpływ na wyniki przeglądu.	TAK/NIE	TAK
15. Jeżeli przeprowadzono ilościową syntezę wyników, to czy zamieszczono odpowiednią ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji (ang. publication bias) i przedyskutowano jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu? [Kluczowa domena]	<u>Tak, jeśli:</u> - wyniki oceny błędu publikacji przedstawiono graficznie lub wykonano testy statystyczne i przedyskutowano jego wpływ na wyniki przeglądu.	TAK/NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy.
16. Czy przedstawiono informacje o źródłach potencjalnego konfliktu interesów, w tym finansowania jakie autorzy otrzymywali w trakcie przeprowadzania przeglądu?	<u>Tak, jeśli:</u> - autorzy przeglądu zaznaczyli brak konfliktu interesów, - LUB opisano źródła finansowania wraz z wyjaśnieniem sposobu postępowania w przypadku wystąpienia konfliktu interesów.	TAK/NIE	TAK
Końcowa ocena jakości metodologicznej (wiarygodności) przeglądu systematycznego	WYSOKA - brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową; przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań UMIARKOWANA - więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową*; przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań NISKA - jedna negatywna odpowiedź w kluczowej domenie bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań	WYSOKA UMIARKOWANA NISKA KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA.

PYTANIE	WYJAŚNIENIE	ODPOWIEDŹ	Badanie Samanta 2025
	KRYTYCZNIE NISKA - więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej z lub bez negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań **Liczne negatywne odpowiedzi w domenach niekluczowych mogą obniżyć jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej:		