



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Styrypentol**

w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych:  
**złośliwa ogniskowa migrująca padaczka niemowląt**

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

Aneks do raportu nr: OT.434.10.2017

Raport nr: OT.4321.59.2019

Data ukończenia: luty 2020 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

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

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

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

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

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

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

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

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** (nie dotyczy)

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

**Zakres wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r. 119.1).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** osoba fizyczna.

**Wykaz skrótów**

<b>AOTMiT, Agencja</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>CD</b>	cena detaliczna
<b>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CLB</b>	klobazam
<b>CZN</b>	cena zbytu netto
<b>EAN</b>	Europejski Kod Towarowy (European Article Number)
<b>GABA</b>	kwask gamma-aminomasłowy
<b>ICD-10</b>	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
<b>kaps.</b>	kapsułka
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2008 r., Nr 45, poz. 271, z późn. zm.)
<b>MMPEI</b>	Złośliwa migrująca padaczka częściowa niemowląt (ang. malignant migrating partial epilepsy of infancy)
<b>MMPSI</b>	Złośliwa migrująca padaczka częściowa niemowląt (ang. malignant migrating partial seizures of infancy)
<b>MPEI</b>	Migrująca padaczka częściowa niemowląt (ang. migrating partial epilepsy of infancy)
<b>MPSI</b>	Migrujące napady częściowe niemowląt (ang. migrating partial seizures of infancy)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>PO</b>	poziom odpłatności
<b>sasz.</b>	saszetka
<b>tabl.</b>	tabletki
<b>UCZ</b>	urzędowa cena zbytu
<b>Ustawa o refundacji</b>	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784, z późn. zm.)
<b>WDŚ</b>	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WLF</b>	wysokość limitu finansowania

## Spis treści

<b>1. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>5</b>
1.1. Wcześniejsze opinie Rady Przejrzystości .....	5
<b>2. Rekomendacje kliniczne .....</b>	<b>7</b>
<b>3. Wskazanie dowodów naukowych .....</b>	<b>8</b>
3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych .....	8
3.1.2. Opis badań włączonych do analizy .....	8
3.1.3. Wyniki analizy skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa .....	8
3.1.5. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	9
<b>4. Źródła .....</b>	<b>11</b>
<b>5. Załączniki .....</b>	<b>12</b>
5.1. Wykaz leków zawierających ocenianą substancję czynną finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania .....	13
5.2. Strategia wyszukiwania publikacji .....	14

## 1. Przedmiot i historia zlecenia

W związku z art. 40 pkt. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784, z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do raportu nr OT.434.10.2017 [załącznik 1], na podstawie którego została wydana Opinia Rady Przejrzystości nr 82/2017 [załącznik 2] z dnia 27 marca 2017 roku w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną styrypentol, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Niniejszy raport stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednim opracowaniu w zakresie:

- istnienia nowych wytycznych praktyki klinicznej;
- istnienia nowych dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej.

### Status rejestracyjny ocenianej technologii

Zgodnie z ChPL „produkt Diacomit (zawierających substancję czynną styrypentol) jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z klobazamem i walproinianem w terapii wspomagającej u pacjentów cierpiących na ciężką miokloniczną padaczkę niemowląt (Severe myoclonic epilepsy of infancy [SMEI], Zespół Draveta-) z uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi opornymi na leczenie klobazamem i walproinianem.”

Leki Diacomit refundowane są w aptece na receptę z odpłatnością ryczałtową. Zakres refundowanych wskazań przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Finansowanie produktów leczniczych zawierających styrypentol

Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania	Kod EAN	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją
<b>244.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - styrypentol</b>			
Diacomit, kaps. twarde, 250 mg, 60 kaps.	5909990017232	Terapia wspomagająca (w skojarzeniu z klobazamem i walproinianem) u pacjentów cierpiących na ciężką miokloniczną padaczkę niemowląt (zespół Dravet) z uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi opornymi na leczenie klobazamem i walproinianem	–
Diacomit, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 250 mg, 60 sasz.	5909990017294		<b>złośliwa ogniskowa migrująca padaczka niemowląt</b>
Diacomit, kaps. twarde, 500 mg, 60 kaps.	5909990017263		–
Diacomit, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 500 mg, 60 sasz.	5909990017331		<b>złośliwa ogniskowa migrująca padaczka niemowląt</b>

### 1.1. Wcześniejsze opinie Rady Przejrzystości

Dotychczas oceniana technologia była przedmiotem prac Rady Przejrzystości jednokrotnie w ocenianym wskazaniu. Poniżej przedstawiono opinię Rady Przejrzystości z 2017 r.

Opinia Rady Przejrzystości nr 82/2017 z dnia 27 marca 2017 roku w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną styrypentol, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

#### Stanowisko:

Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną styrypentol w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj.: **złośliwa ogniskowa migrująca padaczka niemowląt**.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania, kod EAN	Wskazanie
Styrypentol	Diacomit, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 250 mg, 60 sasz., kod EAN: 5909990017294	złośliwa ogniskowa migrująca padaczka niemowląt
	Diacomit, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 500 mg, 60 sasz., kod EAN: 5909990017331	

Jednocześnie Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną styrypentol w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj.: złośliwa ogniskowa migrująca padaczka niemowląt z uwagi na postać farmaceutyczną niewłaściwą w tej grupie wiekowej.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania, kod EAN	Wskazanie
Styrypentol	Diacomit, kaps. twarde, 250 mg, 60 kaps., kod EAN: 5909990017232	złośliwa ogniskowa migrująca padaczka niemowląt
	Diacomit, kaps. twarde, 500 mg, 60 kaps., kod EAN: 5909990017263	

#### Uzasadnienie:

Złośliwa ogniskowa migrująca padaczka niemowląt - *malignant migrating partial epilepsy of infancy (MMPSI)* - została wyodrębniona jako jednostka nozologiczna w roku 1995. Należy do grupy wczesnoniemowlęcych encefalopatii padaczkowych (EIEE lub EOEE) o wysoce heterogennych uwarunkowaniach. MMPSI jest chorobą ultrazadką. Na całym świecie opisano dotychczas nie więcej niż 100 jej przypadków. Postępowanie różnicujące w odniesieniu do EIEE jest trudne. Opiera się głównie na analizie przebiegu klinicznego oraz wyników badań EEG, w mniejszym stopniu opisów MRI. Na podstawie danych z literatury można uznać, że jedynie około połowy przypadków MMPSI może zależeć od mutacji w genie *KCNT1*, współodpowiadającym za funkcję kanału potasowego. Analiza genu *KCNT1* nie jest zatem rozstrzygająca o rozpoznaniu MMPSI, tym bardziej, że jego mutacje są obserwowane również w przypadkach innych EIEE. W żadnym z przypadków MMPSI nie stwierdzano mutacji genów *SCN1A* i *SCN9A*, opisywanych u części chorych z zespołem Draveta, innej jednostki chorobowej zakwalifikowanej do EIEE, w stosunku do której Rada Przejrzystości podjęła pozytywną decyzję dotyczącą możliwości stosowania styrypentolu w przyjętych schematach terapeutycznych. Należy również zauważyć, że wszystkie dotychczas opisywane mutacje genu *KCNT1* mają charakter mutacji "de novo" i ograniczona jest w związku z powyższym możliwość wykorzystania wyników badań w poradnictwie rodzinnym. Część mutacji wykryto dzięki sekwencjonowaniu eksomowemu, którego koszt współcześnie wciąż wielokrotnie przekracza szacunkowy koszt rocznego stosowania styrypentolu, a celowane w tym kierunku badanie można wykonać tylko w wybranych, renomowanych ośrodkach naukowych, w oparciu o panele genów zaplanowane z myślą o diagnostyce EIEE z wykorzystaniem metod sekwencjonowania następnej generacji (NGS).

Z danych literaturowych wynika, że również w przypadkach MMPSI w schematach terapeutycznych wykorzystuje się styrypentol. Decyzja o jego zastosowaniu w indywidualnych przypadkach należeć powinna do doświadczonych pediatrów i/lub neurologów dziecięcych opiekujących się konkretnymi chorymi, z uwzględnieniem ich potencjalnych korzyści zdrowotnych. Dane dotyczące takich korzyści, a także potencjalnych działań niepożądanych, należy traktować z ostrożnością i z krytycyzmem wobec prawdopodobnej niejednorodności analizowanych grup chorych, w związku ze znacznymi trudnościami w postępowaniu różnicującym w przypadkach EIEE i dużymi różnicami w ekspresji cech chorobowych u poszczególnych pacjentów, nawet z tym samym typem padaczki. W części badań wątpliwości budzą także same kryteria oceny działań niepożądanych stosowanych leków w zaburzeniach określanym potocznie mianem padaczek "katastroficznych", z częstą lekoopornością, niezależnie od przyjętych schematów leczenia. Prowadzi to niejednokrotnie do wyciągania wniosków wątpliwych z logicznego punktu widzenia oraz z punktu widzenia przyjętej praktyki lekarskiej. W świetle powyższego Rada nie znajduje argumentów przeciwko stosowaniu styrypentolu w wybranych przypadkach MMPSI, zgodnie z decyzją i kompetencjami lekarzy prowadzących konkretnych chorych oraz dostępności tego preparatu na receptę z odpłatnością ryczałtową. Konsekwencje finansowe refundacji ocenianej technologii dla płatnika publicznego nie będą znaczące wobec umiarkowanego rocznego kosztu leczenia i bardzo małej grupy chorych z MMPSI, nie przekraczającej zapewne kilkorga dzieci.

## 2. Rekomendacje kliniczne

W dniach 10-11.02.2020 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w raporcie AOTMiT z 2017 roku. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono nowych wytycznych odnoszących się do postępowania w złośliwej ogniskowej migrującej padaczce u niemowląt.

### **Poniżej przedstawiono rekomendacje i wytyczne kliniczne odnalezione w ramach raportu Agencji nr OT.434.10.2017**

*W raporcie OT.434.10.2017 nie odnaleziono żadnych wytycznych klinicznych lub towarzystw naukowych odnoszących się do postępowania w złośliwej ogniskowej migrującej padaczce u niemowląt. Dodatkowo skorzystano z przeglądarki google.com, w której wpisano następującą frazę: „migrating partial seizures infancy” wraz z „guideline” lub „statement”, lub „recommendation”.*

*W wyniku przeprowadzonego przeszukania odnaleziono książkowe wydanie wytycznych klinicznych leczenia padaczek, opracowane przez jedną osobę, która twierdzi, że starała się je przygotować w oparciu o zasady medycyny opartej na dowodach (Panayiotopoulos 2009). W rozdziale dotyczącym leczenia niemowląt z migrującą, ogniskową padaczką poinformowano, że zastosowanie leków przeciwpadaczkowych i diety ketogenicznej nie jest skuteczne. Bromek potasu, **styrypentol** w skojarzeniu z klonazepamem, a ostatnio lewetyracetam wywoływały tymczasowy korzystny efekt w indywidualnych przypadkach.*

*Ponadto odnaleziono dodatkowe informacje na stronie Epilepsy Foundation (krajowa organizacja non-profit działająca na terenie USA). Podkreśla się w nich że napady w przypadku MPSI bywają zwykle odporne na leczenie przeciwpadaczkowe. Pośród różnych leków często podejmuje się próby leczenia fenobarbitem, topiramatem, lewetyracetamem, zonisamidem, felbamatem, kwas walproinowy, rufinamidem, klonazepamem, klobazamem. Istnieją doniesienia, że **styrypentol** pomaga niektórym niemowlętom z migrującą ogniskową padaczką. Innymi lekami stosowanymi w leczeniu tego zespołu padaczkowego obejmuje hormony adenokortykotropowe i prednizon. Mimo, że leki stosowane są zazwyczaj w kombinacji napady pozostają odporne na leczenie. Jako dodatkowe opcje terapeutyczne wskazywana jest stymulacja nerwu błędnego oraz dieta ketogenna. Operacja mózgu nie jest traktowana jako opcja terapeutyczne.<sup>1,2</sup>*

*Zgodnie z monografią Panayiotopoulos 2010 leki przeciwpadaczkowe i dieta ketogeniczna są nieskuteczne w leczeniu migrującej padaczki u dzieci. Tymczasowe korzyści w indywidualnych przypadkach zaobserwowano po zastosowaniu bromku potasu, lewetyracetamem i **styrypentolu** w skojarzeniu z klonazepamem.*

*Jak podkreślił w swojej opinii ankietowany przez Agencję ekspert [REDAKTOWANE], „wybór leku, zgodnie z zasadami leczenia padaczek, powinien uwzględniać między innymi rodzaj napadów padaczkowych, wiek chorego, współistnienie innych chorób oraz dostępność form do podawania ich u chorych w wieku rozwojowym jak podkreślił ankietowany przez Agencję ekspert kliniczny, skuteczność i bezpieczeństwo stosowania leków przeciwpadaczkowych nie zawsze zostało zbadane u dzieci, stąd ich stosowanie zwłaszcza w młodszych grupach wiekowych.*

*Zgodnie z otrzymaną opinią ekspercką, opierając się na charakterystykach danego produktu leczniczego i aktualnej wiedzy medycznej przy wyborze leczenia przeciwpadaczkowego w leczeniu ogniskowej padaczki niemowlęcej z migrującymi ogniskami, jako rekomendowane/proponowane leki pierwszego wyboru wskazywane są wg Shbarou<sup>3</sup> i Polskie Towarzystwo Neurologów Dziecięcych<sup>4</sup> odpowiednio: lewetyracetam, rufinamid, wigabatryna, klobazam, bromki, **styrypentol** oraz lakozamid. Jako leczenie drugiego wyboru wskazane są w MPSI stymulacja nerwu błędnego oraz dieta ketogenna.*

<sup>1</sup> <http://www.epilepsy.com/learn/types-epilepsy-syndromes/epilepsy-infancy-migrating-focal-seizures> [data aktualizacji 03.2017].

<sup>2</sup> <http://www.epilepsy.com/information/professionals/about-epilepsy-seizures/severe-neocortical-epileptic-syndromes-infancy-a-0>

<sup>3</sup> Shbarou, R., Current Treatment Options for Early-Onset Pediatric Epileptic Encephalopathies. Current Treatment Options in Neurology, 2016. 18(10): p. 44.

<sup>4</sup> Steinborn, B., Standardy diagnostyczno-terapeutyczne w schorzeniach układu nerwowego u dzieci i młodzieży. 2013, Lublin: BiFoilum.



### 3. Wskazanie dowodów naukowych

#### 3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Agencja przeprowadziła aktualizację przeglądu przeprowadzonego w 2017 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania preparatów zawierających styrypentol w leczeniu złośliwej ogniskowej migrującej padaczki niemowląt. Wyszukiwanie aktualizujące przeprowadzono dnia 07.02.2020 r. w bazach: PubMed, Embase oraz *The Cochrane Library*. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 21.03.2017 r. (lub rok 2017 – w zależności od możliwości danej bazy danych), tj. wyszukiwano badań opublikowanych po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w raporcie OT.434.10.2017, do którego aneks stanowi niniejsze opracowanie.

W tabeli poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy.

**Tabela 2. Kryteria selekcji badań wtórnych i pierwotnych do przeglądu systematycznego**

<b>Populacja</b>	Złośliwa ogniskowa migrująca padaczka niemowląt
<b>Interwencja</b>	Styrypentol
<b>Komparator</b>	Nie ograniczono
<b>Punkty końcowe</b>	Nie ograniczono
<b>Typ publikacji</b>	Przegląd systematyczny z lub bez metaanalizy; badania kliniczne (w przypadku braku przeglądów systematycznych)
<b>Kryteria wykluczenia</b>	Publikacje dostępne w formie abstraktu konferencyjnego, wytyczne kliniczne i refundacyjne (wykonano niezależny przegląd rekomendacji), publikacje w języku innym niż polski lub angielski.

Zastosowaną strategię wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 5.2 do niniejszego raportu.

#### 3.1.2. Opis badań włączonych do analizy

W wyniku aktualizacji wyszukiwania nie odnaleziono nowych dowodów naukowych spełniających kryteria włączenia do przeglądu. Odnaleziono jedną pracę poglądową Nickels 2017, w której nawiązano do trzech publikacji dotyczących zastosowania styrypentolu w leczeniu złośliwej ogniskowej migrującej padaczki niemowląt (Perez 1999, Djuric 2011, Merdariu 2013). Badanie Perez 1999 zostało opisane w raporcie OT.434.10.2017, badanie Djuric 2011 to opis 2 przypadków, a badanie Merdariu 2013 to opis 1 przypadku.

#### 3.1.3. Wyniki analizy skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa

Poniżej przedstawiono skrótowy opis pracy poglądowej Nickels 2017, która została odnaleziona w ramach przeglądu aktualizacyjnego.

##### **Nickels 2017**

Publikacja Nickels 2017 dotyczy zastosowania styrypentolu w leczeniu padaczki. W pracy nawiązano do trzech publikacji dotyczących zastosowania styrypentolu w leczeniu złośliwej ogniskowej migrującej padaczki niemowląt (Perez 1999, Djuric 2011, Merdariu 2013).

Badanie Perez 1999 zostało opisane w raporcie OT.434.10.2017.

Badanie Djuric 2011 to opis dwóch pacjentów z MMPEI i padaczką oporną na zastosowanie wielu leków. Styrypentol stosowano w połączeniu z bromkiem sodu i lewetyracetamem u pierwszego pacjenta oraz w połączeniu z bromkiem sodu, lewetyracetamem i klobazamem, u drugiego pacjenta. U obu pacjentów częstość napadów, które występowały niemal cały czas, zmniejszyła się do mniej niż dziesięciu dziennie. Leki dodawano kolejno, a kontrola napadów poprawiła się po dodaniu każdego leku do schematu, w tym styrypentolu. Jednak żaden z pacjent nie był wolny od napadów; obaj mieli głęboką hipotonię i byli niepełnosprawni intelektualnie.

Badanie Merdariu 2013 to opis przypadku niemowlęcia, u którego po zastosowaniu styrypentolu, lewetyracetamu i klonazepamem udało się całkowicie kontrolować napady. Po osiągnięciu kontroli napadów niemowlę zaczęło robić postępy rozwojowe, ale nadal pozostało opóźnione intelektualnie. W publikacji autorzy sugerują, że potencjalnie lepszą odpowiedź na styrypentol można uzyskać, gdy jest on stosowany w połączeniu z innymi lekami.



Tabela 3. Podsumowanie badań w publikacji Nickels 2017

Publikacja	Rodzaj badania	Liczba pacjentów	Wyniki
Perez 1999	Prospektywne, otwarte	12	75% odpowiedziało na leczenie, 17% bez napadów po zastosowanym leczeniu
Djuric 2011	Opis dwóch przypadków	2	2 odpowiedziało na leczenie, 0% bez napadów po zastosowanym leczeniu
Merdariu 2013	Opis przypadku	1	1 bez napadów po zastosowanym leczeniu

### 3.1.4. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

**Informacje o bezpieczeństwie na podstawie ChPL Diacomit** (ostatnia aktualizacja ChPL: 07.12.2018 r.)

#### *PRZECIWWSKAZANIA*

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.  
Występowanie w przeszłości psychoz przyjmujących postać stanów majaczeniowych.

#### *SPECJALNE OSTRZEŻENIA I ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE STOSOWANIA*

##### Karbamazepina, fenytoina i fenobarbital

Podczas leczenia zespołu Draveta nie należy stosować styrypentolu w skojarzeniu z tymi substancjami. Jeżeli podczas leczenia styrypentolem wystąpią działania niepożądane, należy zmniejszyć dobową dawkę klobazamu i (lub) walproinianu.

##### Tempo wzrostu dziecka

Z uwagi na częstość działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego (jadłowstręt, utrata łaknienia, nudności, wymioty) podczas leczenia styrypentolem w skojarzeniu z walproinianem należy starannie obserwować tempo wzrostu dziecka.

##### Morfologia krwi

Podawanie styrypentolu, klobazamu i walproinianu może powodować neutropenię. Przed rozpoczęciem leczenia styrypentolem należy wykonać badanie morfologii krwi. Badanie należy powtarzać co 6 miesięcy, jeśli nie ma innych wskazań klinicznych.

##### Badanie czynności wątroby

Przed rozpoczęciem leczenia styrypentolem należy wykonać badanie czynności wątroby. Należy je powtarzać co 6 miesięcy, jeśli nie istnieją inne wskazania kliniczne.

##### Zaburzenie czynności wątroby lub nerek

Ze względu na brak swoistych danych klinicznych dotyczących pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek, nie zaleca się stosowania styrypentolu u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby i (lub) nerek.

##### Substancje mające wpływ na działanie enzymów CYP

Styrypentol, inhibitor enzymów CYP2C19, CYP3A4 i CYP2D6, może znacznie zwiększać osoczowe stężenia substancji metabolizowanych przez te enzymy oraz zwiększać ryzyko działań niepożądanych. Badania *in vitro* sugerują, że metabolizm I fazy styrypentolu jest katalizowany przez CYP1A2, CYP2C19 i CYP3A4, niewykluczone, że również i inne enzymy. Zaleca się ostrożność podczas łączenia styrypentolu z innymi substancjami, które zwiększają lub zmniejszają aktywność jednego lub większej liczby tych enzymów.

##### Dzieci i młodzież

Ponieważ w kluczowych badaniach klinicznych nie uczestniczyły dzieci w wieku poniżej 3 lat, podczas leczenia styrypentolem zaleca się dokładną obserwację stanu dzieci w wieku od 6 miesięcy do 3 lat.

#### *DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE*

Najczęstsze działania niepożądane podczas stosowania produktu Diacomit (występujące częściej niż u 1 na 10 pacjentów) to jadłowstręt, zmniejszenie masy ciała, bezsenność, senność, ataksja, hipotonia i dystonia.

Tabela działań niepożądanych

Działania niepożądane grupuje się jako występujące: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10000$ ), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

**Tabela 4. Działania niepożądane styrypentolu wg ChPL Diacomit**

Układ narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Neutropenia		Małopłytkowość*
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Jadłowstręt, utrata łaknienia, zmniejszenie masy ciała			
Zaburzenia psychiczne	Bezsenność	Agresywność, drażliwość, zaburzenia behawioralne, zachowania buntownicze, nadpobudliwość, zaburzenia snu		
Zaburzenia układu nerwowego	Senność, ataksja, hipotonia, dystonia	Hiperkinezy		
Zaburzenia oka			Podwójne widzenie	
Zaburzenia żołądka i jelit		Nudności, wymioty		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			Nadwrażliwość na światło, wysypka, alergja skórna, pokrzywka	
Zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania leku			Zmęczenie	
Badania diagnostyczne		Zwiększenie aktywności $\gamma$ GT		Nieprawidłowe wyniki prób wątrobowych

\* Dane dotyczące małopłytkowości pochodzą z badań klinicznych oraz zgłoszeń uzyskanych po wprowadzeniu produktu na rynek.

Opis wybranych działań niepożądanych

Wiele spośród wymienionych działań niepożądanych jest następstwem zwiększenia w osoczu stężenia innych leków przeciwdrgawkowych i może ustąpić po zmniejszeniu dawki tych produktów leczniczych.

## 4. Źródła

Publikacje	
<b>Nickels 2017</b>	Nickels KC, Wirrell EC. Stiripentol in the Management of Epilepsy. CNS Drugs. 2017 May;31(5):405-416.
Pozostałe	
<b>Diacomit ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Diacomit <a href="https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/diacomit">https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/diacomit</a> Last updated: 07/12/2018
<b>Opinia RP 82/2017</b>	Opinia Rady Przejrzystości nr 82/2017 z dnia 27 marca 2017 roku w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną styrypentol, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego. <a href="http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/4910-041-2017-zlc">http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/4910-041-2017-zlc</a>
<b>Raport OT.434.10.2017</b>	Raport nr AOTMIT OT.434.10.2017. Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego, raport nr, Diacomit (styrypentol) we wskazaniu: „złośliwa ogniskowa migrująca padaczka niemowląt”. Data ukończenia: 24 marca 2017 r.

## 5. Załączniki

- Zal 1.** Raport nr AOTMIT OT.434.10.2017. Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego, raport nr, Diacomit (styrypentol) we wskazaniu: „złośliwa ogniskowa migrująca padaczka niemowląt”. Data ukończenia: 24 marca 2017 r.
- Zal 2.** Opinia Rady Przejrzystości nr 82/2017 z dnia 27 marca 2017 roku w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną styrypentol, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

## 5.1. Wykaz leków zawierających ocenianą substancję czynną finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania

Zgodnie z informacjami zawartymi w załączniku A1 do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2020 r. – aktualnie produkty lecznicze Diacomit (zawierające styrypentol), refundowane są w terapii wspomagającej (w skojarzeniu z klobazamem i walproinianem) u pacjentów cierpiących na ciężką miokloniczną padaczkę niemowląt (zespół Dravet) z uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi opornymi na leczenie, w ramach grupy limitowej 244.1, *Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego – styrypentol*. Dodatkowo produkty Diacomit, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 60 sasz.: 250 mg i 500 mg refundowane są także **w zakresie wskazań pozarejestacyjnych: złośliwa ogniskowa migrująca padaczka niemowląt**.

Leki te dostępne są w aptece na receptę za odpłatnością ryczałtową. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Finansowanie produktów leczniczych zawierających styrypentol, na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 20 grudnia 2019 r.

Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania	Kod EAN	UCZ [PLN]	CD [PLN]	WLF [PLN]	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	WDŚ [PLN]
<b>244.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - styrypentol</b>								
Diacomit, kaps. twarde, 250 mg, 60 kaps.	5909990017232	679,32	743,62	743,62	Terapia wspomagająca (w skojarzeniu z klobazamem i walproinianem) u pacjentów cierpiących na ciężką miokloniczną padaczkę niemowląt (zespół Dravet) z uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi opornymi na leczenie klobazamem i walproinianem	–	ryczałt	3,20
Diacomit, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 250 mg, 60 sasz.	5909990017294	679,32	743,62	743,62		<b>złośliwa ogniskowa migrująca padaczka niemowląt</b>	ryczałt	3,20
Diacomit, kaps. twarde, 500 mg, 60 kaps.	5909990017263	1 359,72	1 474,04	1 474,04		–	ryczałt	3,20
Diacomit, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 500 mg, 60 sasz.	5909990017331	1 359,72	1 474,04	1 474,04		<b>złośliwa ogniskowa migrująca padaczka niemowląt</b>	ryczałt	3,20

Skróty: **UCZ** – urzędowa cena zbytu, **CD** – cena detaliczna, **WLF** – wysokość limitu finansowania, **WDŚ** – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

Źródło: Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2020 r.

## 5.2. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 6. Strategia wyszukiwania – MEDLINE via PubMed (data wyszukiwania: 2020.02.07 r.)

#	Kwerenda	Liczba rekordów
1	Malignant migrating partial epilepsy of infancy[Title/Abstract]	50
2	Malignant migrating partial seizures of infancy[Title/Abstract]	15
3	Migrating partial epilepsy of infancy[Title/Abstract]	93
4	Migrating partial seizures of infancy[Title/Abstract]	23
5	((Migrating partial seizures of infancy[Title/Abstract]) OR Migrating partial epilepsy of infancy[Title/Abstract]) OR Malignant migrating partial seizures of infancy[Title/Abstract] OR Malignant migrating partial epilepsy of infancy[Title/Abstract]	95
6	migrating*[Title/Abstract]	22617
7	((focal*[Title/Abstract] OR partial*[Title/Abstract]))	814921
8	((epilepsy*[Title/Abstract] OR seizures*[Title/Abstract]))	158664
9	"Epilepsy"[Mesh]	109342
10	"Seizures"[Mesh]	62012
11	("Seizures"[Mesh]) OR "Epilepsy"[Mesh]	158025
12	(epilepsy*[Title/Abstract] OR seizures*[Title/Abstract])) OR ("Seizures"[Mesh]) OR "Epilepsy"[Mesh]	210802
13	(infant*[Title/Abstract] OR infancy[Title/Abstract] OR child*[Title/Abstract])	1693100
14	((migrating*[Title/Abstract] AND ((focal*[Title/Abstract] OR partial*[Title/Abstract]))) AND (((epilepsy*[Title/Abstract] OR seizures*[Title/Abstract])) OR ("Seizures"[Mesh]) OR "Epilepsy"[Mesh])) AND (((infant*[Title/Abstract] OR infancy[Title/Abstract] OR child*[Title/Abstract]))	160
15	(((((Malignant migrating partial epilepsy of infancy[Title/Abstract]) OR Malignant migrating partial seizures of infancy[Title/Abstract]) OR Migrating partial epilepsy of infancy[Title/Abstract] OR Migrating partial seizures of infancy[Title/Abstract]) OR ((MMPEI[Title/Abstract] OR MMPSI[Title/Abstract] OR MPEI[Title/Abstract] OR MPSI[Title/Abstract])) OR (((migrating*[Title/Abstract] AND ((focal*[Title/Abstract] OR partial*[Title/Abstract]))) AND (((epilepsy*[Title/Abstract] OR seizures*[Title/Abstract])) OR ("Seizures"[Mesh]) OR "Epilepsy"[Mesh])) AND (((infant*[Title/Abstract] OR infancy[Title/Abstract] OR child*[Title/Abstract]))))	269
16	"stiripentol" [Supplementary Concept]	134
17	((stiripentol*[Title/Abstract] OR D-306[Title/Abstract] OR diacomit[Title/Abstract]))	265
18	("stiripentol" [Supplementary Concept]) OR (((stiripentol*[Title/Abstract] OR D-306[Title/Abstract] OR diacomit[Title/Abstract]))	272
20	(((((Malignant migrating partial epilepsy of infancy[Title/Abstract]) OR Malignant migrating partial seizures of infancy[Title/Abstract]) OR Migrating partial epilepsy of infancy[Title/Abstract] OR Migrating partial seizures of infancy[Title/Abstract]) OR ((MMPEI[Title/Abstract] OR MMPSI[Title/Abstract] OR MPEI[Title/Abstract] OR MPSI[Title/Abstract])) OR (((migrating*[Title/Abstract] AND ((focal*[Title/Abstract] OR partial*[Title/Abstract]))) AND (((epilepsy*[Title/Abstract] OR seizures*[Title/Abstract])) OR ("Seizures"[Mesh]) OR "Epilepsy"[Mesh])) AND (((infant*[Title/Abstract] OR infancy[Title/Abstract] OR child*[Title/Abstract])))) AND ("stiripentol" [Supplementary Concept]) OR ((stiripentol*[Title/Abstract] OR D-306[Title/Abstract] OR diacomit[Title/Abstract]))	6
21	(((((Malignant migrating partial epilepsy of infancy[Title/Abstract]) OR Malignant migrating partial seizures of infancy[Title/Abstract]) OR Migrating partial epilepsy of infancy[Title/Abstract] OR Migrating partial seizures of infancy[Title/Abstract]) OR ((MMPEI[Title/Abstract] OR MMPSI[Title/Abstract] OR MPEI[Title/Abstract] OR MPSI[Title/Abstract])) OR (((migrating*[Title/Abstract] AND ((focal*[Title/Abstract] OR partial*[Title/Abstract]))) AND (((epilepsy*[Title/Abstract] OR seizures*[Title/Abstract])) OR ("Seizures"[Mesh]) OR "Epilepsy"[Mesh])) AND (((infant*[Title/Abstract] OR infancy[Title/Abstract] OR child*[Title/Abstract])))) AND ("stiripentol" [Supplementary Concept]) OR ((stiripentol*[Title/Abstract] OR D-306[Title/Abstract] OR diacomit[Title/Abstract])) Filters: Publication date from 2017/03/21	2

**Tabela 7. Strategia wyszukiwania – Embase (data wyszukiwania: 2020.02.07 r.)**

#	Kwerenda	Liczba rekordów
1	Malignant migrating partial epilepsy of infancy.ab,kw,ti.	8
2	Malignant migrating partial seizures of infancy.ab,kw,ti.	77
3	Migrating partial epilepsy of infancy.ab,kw,ti.	14
4	Migrating partial seizures of infancy.ab,kw,ti.	131
5	(MMPEI or MMPSI or MPEI or MPSI).ab,kw,ti.	277
6	"migrating*".ab,kw,ti.	23111
7	(focal* or partial*).ab,kw,ti.	923747
8	(epilepsy* or seizures*).ab,kw,ti.	207088
9	exp epilepsy/	203838
10	exp seizure/	131845
11	(epilepsy or seizure).af.	292749
12	(epilepsy* or seizures* or (epilepsy or seizure)).af.	314422
13	(infant* or infancy or child*).ab,kw,ti.	1769114
14	6 and 7 and 12 and 13	270
15	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 14	486
16	exp stiripentol/	844
17	(stiripentol* or D-306 or diacomit).ab,kw,ti.	414
18	16 or 17	890
19	15 and 18	20
20	limit 19 to yr="2017 -Current"	6

**Tabela 8. Strategia wyszukiwania – Cochrane Library (data wyszukiwania: 2020.02.07 r.)**

#	Kwerenda	Liczba rekordów
1	Malignant migrating partial epilepsy of infancy:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
2	Malignant migrating partial seizures of infancy:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
3	Migrating partial seizures of infancy:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
4	Migrating partial epilepsy of infancy:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
5	MMPEI or MMPSI or MPEI or MPSI:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	6
6	migrating*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	294
7	focal* or partial*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	43492
8	epilepsy* or seizures*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	9982
9	MeSH descriptor: [Epilepsy] explode all trees	2324
10	MeSH descriptor: [Seizures] explode all trees	1022
11	#9 or #10	3028
12	#8 or #11	10098
13	infant* or infancy or child*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	181376
14	#6 and #7 and #12 and #13	0
15	stiripentol* or D-306 or diacomit:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	50