

**STANOWISKO EKSPERTÓW POLSKIEGO TOWARZYSTWA NEUROLOGICZNEGO DOTYCZĄCE MIEJSCA  
I ZNACZENIA CENOBAMATU W LECZENIU  
NAPADÓW OGNISKOWYCH U DOROSŁYCH**

1. Padaczka jest chorobą, która dotyka blisko 50 mln osób na świecie. Co roku diagnozowanych jest ok. 5 mln przypadków, w krajach z niskim dochodem 3x częściej niż w krajach z wysokim dochodem<sup>1</sup>. W Polsce liczba chorych leczonych z powodu padaczki wynosi około 300 tys.<sup>2</sup>. Pomimo dopuszczenia wielu nowych leków przeciwpadaczkowych (LPP) nadal u ponad 30% pacjentów nie udaje się kontrolować napadów. Co ważne, chorzy często doświadczają działań niepożądanych związanych z leczeniem<sup>3,4</sup>. Prawdopodobieństwo osiągnięcia braku napadów, maleje z każdą kolejną linią leczenia<sup>4,5</sup>. Terapia pierwszym, dobrze dobranym lekiem prowadzi do ustąpienia napadów padaczkowych przez okres  $\geq 1$  roku u 45,7% pacjentów. Po niepowodzeniu terapii pierwszej linii, druga linia terapii przeciwpadaczkowej skutkuje 11,6% prawdopodobieństwem uwolnienia od napadów. Z kolei leczenie trzecią linią leczenia pozwala na uwolnienie od napadów padaczkowych 4,4% pacjentów, zaś czwarta u jedynie 1,2%, niezależnie od rodzaju zastosowanej terapii<sup>5</sup>.
2. Padaczka lekooporna jest rozpoznawana, gdy dwie kolejne próby leczenia w monoterapii lub terapii dodanej (dobrze tolerowane, właściwie dobrane i odpowiednio użyte) nie doprowadzą do osiągnięcia pełnej i trwałej kontroli napadów. Odpowiedź na leczenie rozumiana jest jako brak napadów padaczkowych w okresie 12 miesięcy lub w czasie odpowiadającym 3-krotności odstępu międzynapadowego w okresie sprzed rozpoczęcia leczenia. Powyższa definicja została przyjęta przez Sekcję Padaczki Polskiego Towarzystwa Neurologicznego<sup>5</sup>.
3. Pomimo ogólnie dobrego rokowania, z padaczką związane jest około 2–4 krotnie zwiększone ryzyko przedwczesnego zgonu w porównaniu z populacją ogólną. Roczna śmiertelność wśród osób z padaczką waha się od 1 do 8 na 100 tys. Wzrost śmiertelności zazwyczaj jest konsekwencją natury schorzenia prowadzącego do napadów padaczkowych. Jednak częstą bezpośrednią przyczyną przedwczesnego zgonu jest napad padaczkowy, w szczególności stan padaczkowy (10%) oraz wypadki i obrażenia ciała związane z napadem (5%). Ponadto wśród chorych z padaczką częściej niż w populacji ogólnej dochodzi do samobójstw. Ryzyko zgonu jest większe u pacjentów, u których nie udało się całkowicie opanować napadów<sup>6,7,8</sup>. Padaczka stanowi ~~ponadto~~ duże obciążenie dla społeczeństwa, wiąże się z obniżoną jakością życia pacjenta, w sposób negatywny wpływa na jego samoocenę, relacje, życie zawodowe i rodzinne. Jednym z głównych czynników mających wpływ na obniżenie jakości życia chorych na padaczkę jest częstość i ciężkość doświadczanych napadów. Wykazano, że pacjenci, którzy doświadczali co najmniej jednego napadu w miesiącu mieli znacznie bardziej obniżoną jakość życia w porównaniu z chorymi, którzy w ciągu ostatniego roku byli wolni od napadów padaczkowych<sup>9</sup>. Częstość i nasilenie napadów padaczkowych są najczęstszymi czynnikami ryzyka obniżonej jakości życia<sup>10</sup>.
4. Terapię przeciwpadaczkową rozpoczyna się od leczenia pojedynczym LPP (monoterapia). W przypadku braku skuteczności pierwszej terapii lekarz powinien podjąć próbę leczenia drugim lekiem, o odmiennym mechanizmie działania – również w monoterapii. W przypadku braku skuteczności leczenia kolejnymi dwoma lekami w monoterapii zaleca się wprowadzenie terapii skojarzonej, zwykle złożonej z dwóch leków. Wśród LPP wyróżnia się znane od dawna leki pierwszej i drugiej generacji oraz pojawiające się od końca lat 90. XX wieku najnowsze leki trzeciej generacji.



5. Cenobamat należy do leków trzeciej generacji. Posiada unikalny w stosunku do pozostałych LPP podwójny, komplementarny mechanizm działania. Działa jako pozytywny allosteryczny modulator receptorów GABA-A w miejscu wiążącym substancje inne niż beznodiazepiny oraz jako preferencyjny bloker długotrwałego prądu sodowego. Taki podwójny mechanizm działania powoduje, że cenobamat może być skuteczny zarówno w zapobieganiu napadom drgawkowym, jak i w ograniczaniu szerzenia się napadu<sup>11,12</sup>.
6. Skuteczność i bezpieczeństwo terapii cenobamatem zostały potwierdzone w wieloośrodkowym, podwójnie zaślepionym, randomizowanym badaniu klinicznym z grupą kontrolną otrzymującą placebo. W badaniu tym wykazano wysoką efektywność kliniczną terapii skojarzonej cenobamatem względem placebo dodanych do standardowej terapii przeciwpadaczkowej w odniesieniu do  $\geq 50\%$  redukcji częstości napadów padaczkowych, jak również całkowitego ustąpienia napadów padaczkowych. Uzyskane w ramach badań randomizowanych wysokie odsetki odpowiedzi, utrzymywały się również w dłuższym okresie obserwacji<sup>13,14,15</sup>.
7. Wyniki porównania pośredniego wskazują na istotnie wyższą skuteczność terapii wspomagającej cenobamatem w porównaniu do briwaracetamu, lakozamidu, wigabatryny i tiagabiny w odniesieniu zarówno do  $\geq 50\%$  redukcji częstości napadów padaczkowych, jak i całkowitego ustąpienia napadów<sup>16</sup>.
8. Analiza skuteczności prowadzona w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej potwierdziła wysoką skuteczność terapii wspomagającej cenobamatem obserwowaną w badaniach klinicznych. Co najmniej 50-procentową redukcję częstości napadów padaczkowych uzyskało od 60% do 92% pacjentów leczonych cenobamatem, z kolei całkowite uwolnienie od napadów padaczkowych odnotowano u 16% do nawet 48% chorych. Terapia wspomagająca cenobamatem stanowi skuteczną i bezpieczną opcję w leczeniu dorosłych pacjentów z niekontrolowaną padaczką ogniskową, skuteczniejszą od wszystkich analizowanych komparatorów, przy porównywalnym profilu bezpieczeństwa<sup>16,17,18,19</sup>.
9. W oparciu o przytoczone powyżej dane cenobamat został pozytywnie zarekomendowany przez agencje oceny we Francji, Anglii i Szkocji. Skutkiem tego w chwili obecnej jest lekiem refundowanym w 8 krajach europejskich tj. w Niemczech, Danii, Szwecji, Wielkiej Brytanii, Holandii, Austrii, Finlandii i we Włoszech. W większości krajów wskazanie refundacyjne jest tożsame ze wskazaniem określonym w Charakterystyce Produktu Leczniczego jako *Leczenie wspomagające 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*. Jedynie w Anglii, zgodnie z rekomendacją ekspertów NICE, cenobamat jest refundowany u chorych po zastosowaniu co najmniej jednej próby terapii dodanej.
10. Zgodnie z powyższym zapewnienie dostępności do leczenia cenobamatem w Polsce wydaje się zarówno zasadne, jak i szczególnie potrzebne. Należy wszakże mieć na uwadze, że skuteczność terapii – jak wspomniano w pkt. 1 powyżej – maleje w każdej kolejnej linii leczenia<sup>4,5</sup>. Tym samym, w celu uzyskania optymalnej skuteczności klinicznej i efektywności kosztowej należy umożliwić zastosowanie cenobamatu równoległe z lekami uznawanymi za II linię leczenia, w szczególności po niepowodzeniu pierwszej terapii dodanej, co zostało uznane i zarekomendowane przez ekspertów NICE za optymalne miejsce dla tego leku.



szczególności po niepowodzeniu pierwszej terapii dodanej, co zostało uznane i zarekomendowane przez ekspertów NICE za optymalne miejsce dla tego leku.

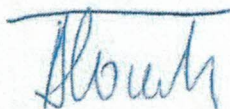
11. Cenobamat został również uwzględniony w kolejnej edycji rekomendacji Sekcji Padaczki Polskiego Towarzystwa Neurologicznego (materiał do druku w przygotowaniu, planowana publikacja w III kwartale 2022). W wyniku analizy dowodów naukowych, międzynarodowych rekomendacji oraz konsensusu ekspertów PTN należy uznać, że zastosowanie cenobamatu po niepowodzeniu pierwszej terapii dodanej prowadzi do uzyskania lepszych efektów klinicznych, w tym w szczególności większego odsetka chorych wolnych od napadów.
12. Uwzględniając opisane powyżej unikalne cechy cenobamatu zapewnienie dostępności leku dla chorych z padaczką po niepowodzeniu pierwszej terapii dodanej, wydaje się być w chwili obecnej w pełni uzasadnione i potrzebne.

Eksperci Polskiego Towarzystwa Neurologicznego



Prof. dr hab. med. Konrad Rejdak

Prezes Polskiego Towarzystwa Neurologicznego



Prof. dr hab. med. Agnieszka Słowik

Konsultant Krajowa w dziedzinie Neurologii



Prof. dr hab. med. Halina Sienkiewicz-Jarosz

Przewodnicząca Krajowej Rady ds. Neurologii

---

## Literatura:

- <sup>1</sup> WHO. (2019) Epilepsy. Dostęp: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy>
- <sup>2</sup> NFZ. (2020) NFZ o zdrowiu Padaczka. Warszawa Dostęp: <https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/zdrowedane/raporty/nfz-o-zdrowiu-padaczka?modSingleId=37688>
- <sup>3</sup> Tian N, Boring M, Kobau R, Zack MM, Croft JB. (2018) Active Epilepsy and Seizure Control in Adults — United States, 2013 and 2015. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 67(15):437–442.
- <sup>4</sup> Chen Z, Brodie MJ, Liew D, Kwan P. (2018) Treatment Outcomes in Patients With Newly Diagnosed Epilepsy Treated With Established and New Antiepileptic Drugs: A 30-Year Longitudinal Cohort Study. *JAMA Neurol* 75(3):279.
- <sup>5</sup> Rejdak K, Rola R, Mazurkiewicz-Bełdzińska M, Halczuk I, Błaszczyk B, Rysz A, Sienkiewicz-Jarosz H, Ryglewicz D. (2020) Diagnostyka i leczenie padaczki - rekomendacje Sekcji Padaczki Polskiego Towarzystwa Neurologicznego. *Polski Przegląd Neurologiczny* 16(3):129–144
- <sup>6</sup> Gajewski P. *Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych.* 2021.
- <sup>7</sup> Beghi E, Giussani G, Sander JW. (2015) The natural history and prognosis of epilepsy. *Epileptic Disorders* 17(3):243–253.
- <sup>8</sup> Lhatoo SD, Sander JWAS. (2005) Cause-Specific Mortality in Epilepsy. *Epilepsia* 46(s11):36–39.
- <sup>9</sup> Baker GA, Jacoby A, Buck D, Stalgis C, Monnet D. (1997) Quality of life of people with epilepsy: a European study. *Epilepsia* 38(3):353–362.
- <sup>10</sup> Taylor RS, Sander JW, Taylor RJ, Baker GA. (2011) Predictors of health-related quality of life and costs in adults with epilepsy: a systematic review. *Epilepsia* 52(12):2168–2180.
- <sup>11</sup> Nakamura M, Cho J-H, Shin H, Jang I-S. (2019) Effects of cenobamate (YKP3089), a newly developed anti-epileptic drug, on voltage-gated sodium channels in rat hippocampal CA3 neurons. *European Journal of Pharmacology* 855:175–182.
- <sup>12</sup> Sharma R, Nakamura M, Neupane C, Jeon BH, Shin H, Melnick SM, Glenn KJ, Jang I-S, Park JB. (2020) Positive allosteric modulation of GABAA receptors by a novel antiepileptic drug cenobamate. *European Journal of Pharmacology* 879:173117.
- <sup>13</sup> Krauss GL, Klein P, Brandt C, Lee SK, Milanov I, Milovanovic M, Steinhoff BJ, Kamin M. (2020) Safety and efficacy of adjunctive cenobamate (YKP3089) in patients with uncontrolled focal seizures: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, dose-response trial. *The Lancet Neurology* 19(1):38–48.
- <sup>14</sup> Chung SS, French JA, Kowalski J, Krauss GL, Lee SK, Maciejowski M, Rosenfeld WE, Sperling MR, Mizne S, Kamin M. (2020) Randomized phase 2 study of adjunctive cenobamate in patients with uncontrolled focal seizures. *Neurology* 94(22):e2311–e2322.
- <sup>15</sup> Charakterystyka Produktu Leczniczego Ontozry. Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ontozry-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ontozry-epar-product-information_pl.pdf)
- <sup>16</sup> Analiza Kliniczna "Cenobamat (Ontozry) w leczeniu lekoopornej ogniskowej padaczki u dorosłych" HTA Consulting dostęp: 39\_AW\_OT.4230.4.2022\_Ontozry\_AK.pdf (aotm.gov.pl)
- <sup>17</sup> Bodnya J, Smith M, O'Dwyer R, Hoepfner T. Clinical Update For Cenobamate: Patients' Experiences of Efficacy and Side Effects (2832). 2021 *American Academy of Neurology* 96 (15 Supplement)
- <sup>18</sup> Elliott T, Ridley-Pryor T, Gienapp AJ, Wheless JW. (2022) Initial Real-World Experience With Cenobamate in Adolescents and Adults: A Single Center Experience. *Pediatric Neurology* 129:19–23
- <sup>19</sup> Connor GS, Williamson A. (2022) Effectiveness and safety of adjunctive cenobamate for focal seizures in adults with developmental disability treated in clinical practice. *Epilepsy & Behavior Reports* 18:100533.