

# Miejsce cenobamatu w terapii padaczki ogniskowej

## Stanowisko Sekcji Padaczki Polskiego Towarzystwa Neurologicznego

*Autorzy:*

*Magdalena Bosak- Oddział Kliniczny Neurologii, Szpital Uniwersytecki, Uniwersyteckie Centrum Epileptologii w Krakowie*

*Halina Sienkiewicz-Jarosz- I Klinika Neurologiczna Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie*

*Maria Mazurkiewicz-Beldzińska- Klinika Neurologii Rozwojowej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego w Gdańsku*

*Alina Kułakowska – Klinika Neurologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku*

*Konrad Rejdak- Klinika Neurologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie*

### Stanowisko

Zjawisko lekooporności jest procesem dynamicznym i wieloczynnikowym. Wczesne i skuteczne leczenie padaczki daje szansę na modyfikowanie jego przebiegu. Włączenie cenobamatu jako trzeciej opcji terapeutycznej po niepowodzeniu dwóch wcześniej stosowanych terapii zwiększa szansę na skuteczną kontrolę napadów oraz poprawę jakości życia pacjentów. Dane rzeczywistej praktyki klinicznej oraz wyniki badań klinicznych wskazują, że terapia cenobamatem wyróżnia się skutecznością i bardzo wysokim wskaźnikiem kontynuacji terapii w porównaniu do innych nowych leków przeciwpadaczkowych. Wprowadzenie cenobamatu do schematu terapeutycznego pozwala na redukcję dawek innych leków lub ograniczenie politerapii. Wydaje się, że dla pełnego wykorzystania potencjału leku korzystniejsze jest wcześniejsze włączanie go do schematu terapeutycznego. Pozwala to zwiększyć szansę na uzyskanie wolności od napadów i redukcję obciążenia farmakoterapią. Rutynowe stosowanie nowo wprowadzonego leku jako opcji ostatniego ratunku może ograniczać jego potencjał terapeutyczny wobec trwającego dłużej procesu epileptogenezy, wykształcania się i utrwalania mechanizmów lekooporności. Mimo, że lek pozwala na lepszą kontrolę padaczki również w tych sytuacjach to celowe jest rozważenie wcześniejszego wprowadzenia cenobamatu w procesie leczenia, szczególnie u pacjentów, u których dwie wcześniejsze terapie okazały się nieskuteczne lub były źle tolerowane.

## Podstawy naukowe

Cenobamat jest lekiem przeciwnapadowym (ASM) stosowanym w terapii napadów ogniskowych finansowanym ze środków publicznych od marca 2023 r. W 2023 r. z leczenia cenobamatem skorzystało 2,1 tys. pacjentów [1], a ich liczba wzrasta. Równolegle zwiększa się nasza wiedza na temat miejsca cenobamatu w leczeniu farmakologicznym padaczki. Dane rzeczywistej praktyki klinicznej potwierdzają, że stosowanie cenobamatu pozwala na  $\geq 50\%$  redukcję częstości napadów u 68% i uzyskanie wolności od napadów u 16% chorych [2], co potwierdza profil skuteczności leku obserwowany w badaniach klinicznych [3, 4]. Wydaje się, że możliwe jest uzyskanie jeszcze lepszej skuteczności leczenia poprzez zastosowanie cenobamatu wcześniej niż jest to praktykowane. W grupie pacjentów leczonych po niepowodzeniu stosowania dwóch leków przeciwpadaczkowych obserwowano całkowite uwolnienie od napadów. Wolność od napadów częściej uzyskiwano u pacjentów, którzy stosowali  $\leq 4$  leki (60%), niż w grupie leczonej wcześniej  $\geq 6$  lekami (22%),  $p < 0,05$  [5].

Pośrednie porównanie danych nt. stosowania cenobamatu z danymi historycznymi dotyczącymi lakozamidu i brywaracetamu, dwóch leków przeciwnapadowych wprowadzanych do praktyki klinicznej bezpośrednio przed cenobamatem, wykazało, że cenobamat jest skuteczniejszy (wskaźnik wolności od napadów, 14% vs 4% i 7%) i charakteryzuje się wyższym wskaźnikiem kontynuacji leczenia (89% vs 52% i 73%), przy podobnym profilu tolerancji (częstość zdarzeń niepożądanych, 42% vs 37% i 46%) [6]. W badaniu przeprowadzonym w Hiszpanii, liczba osób, które trzeba leczyć, aby wystąpił pożądaný efekt u jednej (NNT, *number needed-to-treat*) dla cenobamatu była najniższa spośród wszystkich analizowanych leków przeciwpadaczkowych [7]. Wcześniejsze zastosowanie cenobamatu po niepowodzeniach wcześniejszych terapii pozwala na uzyskanie wyższych wskaźników skuteczności i retencji pacjentów niż w przypadku innych ASM [8].

Terapia wspomagająca cenobamatem pozwala na ograniczenie stosowania innych jednocześnie przyjmowanych ASM, redukcję ich dawek lub całkowite odstawienie części leków. Z danych Narodowego Funduszu Zdrowia wynika, że z refundacji leków przeciwpadaczkowych w 2023 r. skorzystało 603 tys. Pacjentów (z czego 331 tys. (54,9%) z rozpoznaniem padaczki), w tym 114 tys. (19%) stosowało co najmniej

dwie różne substancje czynne z tej grupy w ciągu roku [1]. Analiza wyników badania klinicznego III fazy wykazała, że niezależnie od wieku chorych, aktualnie przyjmowanych leków przeciwnapadowych i charakterystyki choroby, leczenie cenobamatem pozwalało na redukcję liczby stosowanych łącznie z cenobamatem ASM. Po 2 latach obserwacji średnia liczba stosowanych leków (początkowo 3,57 leków) obniżyła się o 31,8%, co nie miało wpływu na uzyskiwane wskaźniki odpowiedzi na leczenie [9]. Upraszczenie schematów terapeutycznych stosowanych w leczeniu padaczki przyczynia się do poprawy skuteczności i tolerancji terapii [10]. Istnieją dowody, że taki efekt udaje się uzyskać dzięki włączeniu cenobamatu do schematu leczenia padaczki ogniskowej [6, 10-12]. Możliwość ograniczenia polipragmazji pozwala na poprawę tolerancji terapii oraz zmniejsza ryzyko interakcji.

Cenobamat jest dostępny dla polskich pacjentów już niemal od dwóch lat i podobnie, jak było to z innymi lekami przeciwpadaczkowymi, na początku terapii był stosowany u pacjentów po niepowodzeniu terapii licznymi lekami. Wstępne wyniki leczenia cenobamatem pacjentów leczonych w Poradni Przeciwpadaczkowej Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie prezentowano podczas tegorocznego Europejskiego Kongresu Epileptologii [13]. W listopadzie 2024 r. już 128 pacjentów ukończyło co najmniej 6-miesięczną obserwację po rozpoczęciu terapii cenobamatem lub wcześniej zrezygnowano z leczenia. Ogółem, mediana czasu obserwacji wynosiła 12 miesięcy (zakres, 1-20 miesięcy). Grupę stanowili pacjenci młodzi (mediana wieku 36,5 roku), o zróżnicowanej etiologii choroby i nieosiągający kontroli napadów padaczkowych pomimo stosowania średnio 7,5 leków. Odpowiedź na leczenie uzyskano u 63% pacjentów, w tym 32%, 23% i 8% osiągnęło 50%-74%, 75%-99% i 100% redukcję częstości napadów. Zdarzenia niepożądane występowały u ponad połowy leczonych, lecz zwykle miały charakter łagodny lub umiarkowany, a do wycofania leku z powodu nietolerancji doszło u 3 osób. Zdecydowana większość, bo aż 91% pacjentów, kontynuowała terapię po 6 miesiącach leczenia. W trakcie leczenia co najmniej jeden lek przeciwpadaczkowy wycofano u 68% pacjentów. U kolejnych 15% pacjentów możliwe było obniżenie dawek leków stosowanych równolegle z cenobamatem. Doszło do znamiennej redukcji średniej liczby stosowanych leków z 2,5 do 1,6 po minimum 6 miesiącach leczenia. Parametr ten jest niebywale istotny, ponieważ zmniejsza obciążenie pacjenta politerapią i jej

negatywnymi konsekwencjami, a jednocześnie obniża ogólny koszt leczenia z perspektywy płatnika.

Dane z codziennej praktyki klinicznej, zarówno w Polsce, jak i na świecie, potwierdzają wyniki badań klinicznych i dowodzą korzyści płynących z wczesnego zastosowania cenobamatu jako integralnej części schematu terapeutycznego w leczeniu padaczki. Dzięki temu możliwe jest osiągnięcie lepszych wyników leczenia oraz podniesienie standardu opieki nad pacjentami z padaczką.

### Proponowane działania

1. W świetle wyników badań rejestracyjnych oraz międzynarodowych i polskich doświadczeń codziennej praktyki klinicznej cenobamat powinien być stosowany zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi i refundacyjnymi leku.
2. Uzasadnione jest wczesne dołączanie cenobamatu do schematu terapeutycznego, czyli stosowanie już jako trzeciej opcji terapeutycznej po niepowodzeniu dwóch uprzednio stosowanych terapii lekami przeciwnapadowymi.
3. W trakcie terapii cenobamatem należy rozważyć stopniowe zmniejszanie dawek innych leków przeciwpadaczkowych z intencją ograniczenia liczby stosowanych leków [14].
4. Ze względu na wyróżniający się profil skuteczności leku oraz dobrą tolerancję potwierdzona wysokim odsetkiem pacjentów kontynuujących terapię, systematyczne wprowadzanie cenobamatu jako integralnej części schematów leczenia będzie kluczowe dla optymalizacji wyników terapeutycznych i redukcji obciążenia farmakoterapią i chorobą.

### Literatura

- [1] NFZ o Zdrowiu. Prawdopodobnie. Wzrostowa. Narodowy Fundusz Zdrowia; 2024.
- [2] Makridis KL, Kaindl AM. Real-world experience with cenobamate: A systematic review and meta-analysis. *Seizure - European Journal of Epilepsy*. 2023;112:1-10.
- [3] Krauss GL, Klein P, Brandt C, Lee SK, Milanov I, Milovanovic M, et al. Safety and efficacy of adjunctive cenobamate (YKP3089) in patients with uncontrolled focal seizures: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, dose-response trial. *Lancet Neurol*. 2020;19:38-48.
- [4] Chung SS, French JA, Kowalski J, Krauss GL, Lee SK, Maciejowski M, et al. Randomized phase 2 study of adjunctive cenobamate in patients with uncontrolled focal seizures. *Neurology*. 2020;94:e2311-e22.
- [5] Di Liberto A, Rossi G, Novara A, Bertolini C, Vitale C, Chianale G, et al. Cenobamate in focal epilepsy: A retrospective multicentre real-world study from Epi-To Network. *Epilepsia*. 2024;65:201.
- [6] Steinhoff BJ, Georgiou D, Intravooth T. The cenobamate KORC study-A prospective monocenter observational study investigating cenobamate as an adjunctive therapy in refractory epilepsy, with comparisons to historical cohorts treated with add-on lacosamide, perampanel, and brivaracetam. *Epilepsia Open*. 2024;9:1502-14.

- [7] Villanueva V, Serratosa JM, Toledo M, Ángel Calleja M, Navarro A, Sabaniego J, et al. Number needed to treat and associated cost analysis of cenobamate versus third-generation anti-seizure medications for the treatment of focal-onset seizures in patients with drug-resistant epilepsy in Spain. *Epilepsy Behav.* 2023;139:109054.
- [8] Winter Y, Abou Dargham R, Patiño Tobón S, Groppa S, Fuest S. Cenobamate as an Early Adjunctive Treatment in Drug-Resistant Focal-Onset Seizures: An Observational Cohort Study. *CNS Drug* 2024;38:733-42.
- [9] Aboumatar S, Ferrari L, Stern S, Wade CT, Weingarten M, Connor GS, et al. Reductions in concomitant antiseizure medication drug load during adjunctive cenobamate therapy: Post-hoc analysis of a subset of patients from a phase 3, multicenter, open-label study. *Epilepsy Res.* 2024;200:107306.
- [10] Rodríguez-Uranga JJ, Sánchez-Caro JM, Hariramani Ramchandani R. Treatment simplification to optimize cenobamate effectiveness and tolerability: A real-world retrospective study in Spain. *Epilepsia Op* 2024;9:1345-56.
- [11] Becker DA, Demko SA. Dose reduction and discontinuation of concomitant antiseizure medication during cenobamate treatment: A retrospective review. *Epilepsy Res* 2023;197:107242.
- [12] Villanueva V, Santos-Carrasco D, Cabezudo-García P, Gómez-Ibáñez A, Garcés M, Serrano-Castro P, et al. Real-world safety and effectiveness of cenobamate in patients with focal onset seizures: Outcomes from the Expanded Access Program. *Epilepsia Op* 2023;8:918-29.
- [13] Wężyk K, Włoch-Kopec D, Bosak M Efficacy and tolerability of cenobamate as add-on treatment in drug-resistant epilepsy. *Epilepsia* 2024;65:174.
- [14] Steinhoff BJ, Ben-Menachem E, Klein P, Peltola J, Schmitz B, Thomas RH, et al. Therapeutic strategies during cenobamate treatment initiation: Delphi panel recommendations. *Ther Adv Neurol Disord.* 2024;17:17562864241256733.