



**Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 21/2024 z dnia 4 marca 2024 roku  
w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktów  
lecniczych Synacthen, Synacthen Depot (tetrakozaktyd) w wielu  
wskazaniach**

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wydawanie zgód na refundację produktów leczniczych Synacthen, Synacthen Depot (tetrakozaktyd) we wskazaniach: padaczka lekooporna, padaczka lekooporna pod postacią zespołu Westa, padaczka lekooporna pod postacią zespołu Lennox-Gastauta, zespół Kinsbourne'a – zespół opsoklonie-mioklonie, zespół Landaua Kleffnera – zespół nabytej afazji z padaczką, u pacjentów pediatrycznych i dorosłych.*

**Uzasadnienie**

**Problem decyzyjny**

*Produkty lecznicze Synacthen, Synacthen Depot (tetrakozaktyd) we wskazaniach obejmujących leczenie padaczki w przebiegu wielu chorób były oceniane przez Radę Przejrzystości kilkakrotnie. Wydano pozytywne Stanowiska Rady Przejrzystości nr 118/2017 i 119/2017 oraz pozytywną Rekomendację Prezesa nr 66/2017 (nr w BIP AOTMiT: 139/2017) w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego substancji czynnej tetrakozaktyd (Synacthen, Synacthen Depot) we wskazaniach:*

- padaczka lekooporna,*
- padaczka lekooporna pod postacią zespołu Westa,*
- padaczka lekooporna pod postacią zespołu Lennox-Gastauta,*
- zespół Kinsbourne'a – zespół opsoklonie-mioklonie,*
- zespół Landaua Kleffnera – zespół nabytej afazji z padaczką.*

*Tetrakozaktyd (Synacthen, Synacthen Depot) był również oceniany przez Agencję w wyżej wymienionych wskazaniach w 2020 r., przy czym rozpatrywana wówczas populacja docelowa pacjentów była zawężona wyłącznie do populacji pediatrycznej. Na podstawie opracowania nr OT.4311.23.2020 wydano pozytywne Stanowisko Rady Przejrzystości nr 99/2020 oraz pozytywną Rekomendację Prezesa nr 99/2020 (nr w BIP 287/2020) w sprawie zasadności*

wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego substancji czynnej tetrakozaktyd we wskazaniach:

- padaczka lekooporna,
- padaczka lekooporna pod postacią zespołu Westa,
- padaczka lekooporna pod postacią zespołu Lennox-Gastauta,
- zespół Kinsbourne'a – zespół opsoklonie-mioklonie,
- zespół Landaua Kleffnera – zespół nabytej afazji z padaczką, u pacjentów pediatrycznych.

Ponadto, produkt leczniczy Synacthen Depot (tetrakozaktyd,) ampułki á 1 mg/ml, był oceniany przez Agencję w 2013 r. w częściowo zgodnych wskazaniach z w/w, tj.: padaczka lekooporna pod postacią: zespołu Westa, zespołu Dravet, zespołu Lennox-Gastauta; padaczka o nieustalonej etiologii – napady o morfologii napadów tonicznych występujące gromadnie z nabytymi zaburzeniami mowy o spektrum zespołu Landau-Kleffnera; zespół Kinsbourne'a w przebiegu choroby nowotworowej – nerwiaka zarodkowego współczulnego. Zarówno Rada Przejrzystości, jak i Prezes Agencji uznali za zasadne wydawanie zgód na refundację ww. technologii medycznej w oparciu o odnalezione dowody naukowe dotyczące leczenia zespołu Westa oraz zgromadzone opinie ekspertów klinicznych (Stanowisko Rady Przejrzystości nr 84/2013, Rekomendacja Prezesa nr 61/2013).

Aktualna opinia dotyczy wydawania zgód na refundację w ramach importu docelowego we wszystkich ocenianych dotychczas wskazaniach w całej populacji.

#### Dowody naukowe

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono i włączono do analizy dowody naukowe dotyczące:

- zespołu Westa: 1 przegląd systematyczny RCT z metaanalizą: Li 2020 (prednizolon/prednizon vs ACTH/tetrakozaktyd) oraz 4 RCTs: SLISS (ACTH vs prednizolon), Dressler 2019 (dieta ketogeniczna vs ACTH), ICISS (terapia hormonalna (prednizolon lub tetrakozaktyd depot) vs leczenie skojarzone: wigabatryna + terapia hormonalna) i Gowda 2019 (kortykotropina / ACTH vs prednizolon),
- zespołu Kinsbourne'a (OMS): 2 opisy serii przypadków (Yildirim 2022, Pranzatelli 2018);
- padaczki lekoopornej innej niż IESS (Alammar 2023).

W ramach dodatkowych informacji o bezpieczeństwie opisano badanie prospektywne Kutluk 2020, w którym oceniano wpływ produktu Synacthen Depot na mięsień sercowy. W ramach głównych ograniczeń niniejszej aktualizacji przeglądu z 2017 r. należy wskazać fakt, iż nie odnaleziono dowodów naukowych

dla pozostałych wskazań ocenianych w niniejszym raporcie, tj. zespołu Lennox-Gastauta oraz zespołu Landau-Kleffnera. Odnalezione dowody naukowe dla poszczególnych wskazań były zróżnicowane pod względem poziomów wiarygodności (PS i RCTs – zespół Westa, opisy serii przypadków – OMS, padaczka lekooporna). Przegląd systematyczny Li 2020 oceniono jako przegląd umiarkowanej jakości wg AMSTAR II.

Wyniki badań we wskazaniu zespołu Westa nie wskazują na IS różnice na korzyść tetrakozaktydu.

Zespół Kinsbourne'a (OMS): W opisie serii przypadków Yildirim 2022, w którym oceniano skuteczność różnych terapii, w tym ACTH, niewielką odpowiedź na leczenie (mild response) zaobserwowano u jednego z pięciu pacjentów, a umiarkowaną odpowiedź na leczenie (moderate response) u czterech z pięciu pacjentów. U żadnego z pacjentów nie zaobserwowano braku odpowiedzi oraz całkowitej odpowiedzi (full response). W opisie serii przypadków Pranzatelli 2018 immunoterapia skojarzona z tetrakozaktydem (RITE-CI) wykazała skuteczność kliniczną w leczeniu cech motorycznych OMS. Znacząca poprawa kliniczna w zakresie OMS wystąpiła w przypadku każdego ze schematów terapii skojarzonej RITE, o czym świadczy zmniejszenie wskaźnika TS (ang. total score) u każdego pacjenta.

Padaczka lekooporna inna niż IESS (ang. infantile epileptic spasms syndrome): W badaniu Alammar 2023 podczas stosowania ACTH (w okresie dwóch tygodni) u 6 spośród 9 (66%) pacjentów odnotowano odpowiedź na leczenie, z ponad 50% zmniejszeniem częstości napadów. 4 spośród 9 (44%) pacjentów uzyskało całkowitą odpowiedź (brak napadów). Po 3 miesiącach u 4 pacjentów (44%) odnotowano zmniejszenie częstotliwości napadów o ponad 30%, w tym u 1 pacjenta z historią IESS odnotowano redukcję o 70%. Spośród 4 pacjentów z pełną odpowiedzią na leczenie, u 3 (75%) zaobserwowano ponowne wystąpienie napadów po zmniejszeniu dawki w ciągu trzech miesięcy.

Wyniki przedstawione w poprzednim opracowaniu Agencji (OT.4311.4.2017) wskazały na skuteczność tetrakozaktydu w leczeniu padaczek opornych na leczenie, zespołu Westa, Lennox-Gastauta oraz Landau-Kleffnera. W badaniach wskazywano, że odpowiedź na leczenie i/lub kontrolę napadów padaczkowych uzyskiwało od około 30% do 94% pacjentów (Chacova 1998, Lux 2004, Bitton 2012: kontrola skurczy u odpowiednio 63-67%, 79% i 80% pacjentów z zespołem Westa; Takuma 1996: odpowiedź na leczenie u 79% pacjentów z zespołem Westa; Haberlandt 2010: całkowita i częściowa odpowiedź na leczenie u odpowiednio 28,6% i 50% pacjentów z zespołem Lennox-Gastauta oraz brak napadów u 64%; Kramer 2006: częściowa poprawa u 94% pacjentów z zespołem Landau-Kleffnera; Inutsuka 2006: poprawa u 1 z 4 pacjentów z padaczkami w tym z zespołem Landau-Kleffnera).

Odnaleziono 8 publikacji wytycznych, w tym 1 opracowaną przez Polskie Towarzystwo Epileptologii (PTE 2018), 3 opracowane przez grupy eksperckie: włoską (WGE 2017), belgijską (BGE 2020) i kanadyjską (OEG 2023) oraz wytyczne angielskie (NICE 2022, BNFfc 2021), szkockie (SIGN 2021) i amerykańskie (AAE AES 2018). Tetrakozaktyd został wskazany w 2 odnalezionych wytycznych jako zalecana terapia pierwszego rzutu (SIGN 2021) bądź jako opcja terapii pierwszego rzutu i zalecana terapia drugiego rzutu (BNFfc 2021) w leczeniu zespołu Westa u dzieci. W szkockich wytycznych wskazano ponadto, że najsilniejsze dowody naukowe (1++) wspierają leczenie hormonalne z zastosowaniem m.in. tetrakozaktydu w pierwszej linii leczenia (SIGN 2021). Niemniej jednak należy mieć na uwadze, że stosowanie hormonu adrenokortykotropowego - ACTH (tetrakozaktyd to syntetyczny ACTH) jest zalecane w leczeniu zespołu Westa również w wytycznych kanadyjskich (OEG 2023), belgijskich (BGE 2020) oraz włoskich (WGE 2017). Wymienione wytyczne są w większości zgodne z wytycznymi odnalezionymi przy poprzednich opiniach ocenianej technologii medycznej.

W opinii 2 ekspertów, leczenie ACTH w lekoopornej padaczce pod postacią zespołu Westa powinno być refundowane z opcją stosowania jako lek pierwszej linii i stosowane bez zbędnej zwłoki. Zaleca się stosowanie preparatu Synacthen Depot ze względu na możliwość rzadszych iniekcji. W przypadku pozostałych opiniowanych przez ekspertów zespołów padaczkowych leczenie ACTH należy zarezerwować dla pacjentów lekoopornych nie odpowiadających na terapie rekomendowane - w takiej sytuacji terapia ACTH powinna być refundowana.

#### Problem ekonomiczny

Ze względu na bardzo wąską populację kwalifikującą się do leczenia tetrakozaktydem w ocenianych wskazaniach oraz stosunkowo niski koszt leczenia jednego pacjenta, wpływ na budżet płatnika znikomy.

#### Główne argumenty decyzji

1. Zaktualizowane od poprzednich ocen Rady Przejrzystości dowody naukowe nie zmieniają wnioskania.
2. Terapia przeznaczona dla bardzo małej populacji, po wyczerpaniu innych możliwych metod leczniczych.
3. Znikomy wpływ na budżet płatnika.

#### **Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 31h ust. 2 w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 1 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2561 z późn. zm.) oraz w zw. z art. 39 ust. 3 ustawy z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego

przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 2555 z poz. 826), z uwzględnieniem opracowania na potrzeby oceny zasadności dalszego wydawania zgody na refundację nr: WS.4211.1.2024 (Aneks do opracowania nr: OT.4311.4.2017) „Synacthen, Synacthen Depot (tetrakozaktyd) we wskazaniach: padaczka lekooporna, padaczka lekooporna pod postacią zespołu Westa, padaczka lekooporna pod postacią zespołu Lennox-Gastauta, zespół Kinsbourne’a, zespół Landaua Kleffnera u pacjentów pediatrycznych i dorosłych”, data ukończenia: 29.02.2024.