



Rekomendacja nr 61/2013

z dnia 27 maja 2013 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych

w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację
produktu leczniczego Synacthen Depot (Tetracosactidum),
ampułki á 1 mg/ml we wskazaniach:

**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**

Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Synacthen Depot (octan tetrakozaktydu), ampułki á 1 mg/ml we wskazaniach: 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.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości¹, uważa, że efektywność produktu leczniczego Synacthen Depot (octan tetrakozaktydu) ampułki á 1 mg/ml w zespole Westa została naukowo udowodniona. Stosowanie tetrakozaktydu pozwala na lepszą kontrolę napadów zgięciowych w przebiegu choroby w porównaniu do innych leków przeciwpadaczkowych.

Brak jest dowodów naukowych dla pozostałych, wymienionych we wniosku padaczek lekoopornych (zespół Dravet, zespół 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 nerwiaka zarodkowego współczulnego) z uwagi na bardzo małą częstość ich występowania. Jednakże na skuteczność leku w tych padaczkach wskazują opinie krajowych ekspertów, specjalistów z zakresu neurologii i neurologii dziecięcej.



Mając na uwadze powyższe, finansowanie przedmiotowej technologii wydaje się zasadne.

Przedmiot wniosku

Produkt leczniczy Synacthen Depot nie posiada ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terytorium Polski, może być jednak sprowadzany z zagranicy, jeżeli jego zastosowanie jest niezbędne dla ratowania życia lub zdrowia pacjenta, na warunkach i w trybie określonym w art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne, tj. na podstawie zapotrzebowania wystawianego przez szpital albo lekarza prowadzącego leczenie poza szpitalem, potwierdzone przez konsultanta z danej dziedziny medycyny. Minister Zdrowia może wydać zgodę na refundację sprowadzanego leku na podstawie art. 39 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (dalej: ustawy o refundacji).

Liczba zgód na sprowadzenie z zagranicy produktu leczniczego Synacthen Depot wydanych przez Ministra Zdrowia wynosi 189 w roku 2012 i 91 w roku 2013. W III kwartale 2012 cena sprowadzanego leku wynosiła 13,33-23,56 PLN za 1 opakowanie zawierające 1 ampułkę i 206,94-245,17 PLN za 1 opakowanie zawierające 10 ampułek, natomiast w I kwartale 2013 roku ceny te wznosiły odpowiednio w granicach 10,63- 12,19 PLN (1 op.- 1 amp.) i 275,31 PLN (1 op.- 10 amp.).

Problem zdrowotny

Zespół Westa

Zespół Westa to zespół współwystępujących napadów zgięciowych i hysarytmii w zapisie EEG, którym towarzyszyć może niepełnosprawność umysłowa. Jest to zespół padaczkowy heterogenny pod względem etiopatogenezy, obrazu klinicznego i elektroencefalograficznego, reakcji na leczenie oraz rokowania.

Zachorowalność kształtuje się na poziomie u 2,9-4,5/100000 żywych urodzeń, choroba częściej występuje u chłopców (60:40).

Leczenie Zespołu Westa jest trudne, ponieważ typowe leki przeciwpadaczkowe są nieskuteczne. Najczęściej stosuje się preparaty ACTH, a następnie wigabatrynę (np. sabril) lub pochodne kwasu walproinowego (np. depakina). Około 10% dzieci z napadami zgięciowymi umiera, a w około 25% występuje mózgowie porażenie dziecięce.

Zespół Dravet

Ciężka miokloniczna padaczka niemowląt (SMEI), nazywana też zespołem Dravet, zaliczana jest do lekoopornych encefalopatii padaczkowych. Charakteryzuje się występowaniem w pierwszym roku życia (średni wiek ujawnienia się choroby to 5,5 m.ż.) napadów padaczkowych klonicznych i/lub tonicznoklonicznych uogólnionych i/lub połowicznych, prowokowanych u ponad 55% dzieci zwykłą ciepłotą ciała.

Zespół Dravet występuje z częstością 1:40 000 w populacji dzieci do 7 roku życia, a wśród padaczek wieku dziecięcego stanowi około 1%.

W pierwszej linii leczenia stosuje się kwas walproinowy, clobazam, klonazepam, topiramet. W drugiej linii rekomendowane jest stosowanie lewetiracetamu oraz stiripentolu.

Zespół Lennox- Gastauta

Zespół Lennox–Gastaut (ZLG) jest jednym z najcięższych zespołów padaczkowych rozpoczynających się w dzieciństwie (przed 8 rokiem życia). Charakteryzuje się występowaniem triady objawów: napadów padaczkowych o zróżnicowanej morfologii, charakterystycznych zmian w EEG oraz opóźnionego rozwoju umysłowego z zaburzeniami zachowania. U około 2/3 pacjentów z ZLG można zaobserwować wcześniej występujące cechy dysfunkcji ośrodkowego układu nerwowego. Podobnie jak zespół Westa należy do grupy padaczek lekoopornych. Rokowanie jest zwykle niepomyślne.

Zespół Lennox-Gastaut rozwija się między 1-8 rokiem życia, częściej u chłopców. Stanowi ok. 5-10% przypadków zespołów padaczkowych u dzieci.

W pierwszej linii leczenia stosuje się kwas walproinowy, lamotrygine, topiramatu. W drugiej linii rekomendowane jest stosowanie clobazamu, klonazepam, etosuksymidu oraz lewetiracetamu.

Padaczka o nieustalonej etiologii – napady o morfologii napadów tonicznych występujące gromadnie z nabytymi zaburzeniami mowy o spektrum zespołu Landau-Kleffnera

Na zespół Landau-Kleffnera składają się nabyte zaburzenia mowy, zmiany w zapisie EEG, napady padaczkowe, a niekiedy także zaburzenia zachowania. Nie obserwuje się przy tym zwykle wyraźnych zaburzeń motoryki, niedowładów ani porażań kończyn. Zespół charakteryzuje się nagłym początkiem choroby, między 18 miesiącem życia, a 13 rokiem życia, średnio między 3-7 rokiem życia. Do momentu zachorowania rozwój psychofizyczny przebiega prawidłowo, a rozwój mowy jest stosowny do wieku. Dwukrotnie częściej chorują chłopcy.

W pierwszej linii leczenia stosuje się kwas walproinowy, lamotrygine, steroidy. W drugiej linii rekomendowane jest stosowanie lewetiracetamu, topiramatu.

Zespół Kinsbourne'a w przebiegu choroby nowotworowej – nerwiaka zarodkowego współczulnego

Zespół mioklonii i opsoklonii (ZOM, zespół Kinsbourne'a, encefalopatia miokloniczna Kinsbourne'a, ang. *opsoclonus myoclonus syndrome*, OMS, *myoclonic encephalopathy*, *dancing eyes syndrome*) – neurologiczny zespół paranowotworowy, występujący zazwyczaj u dzieci, związany z nerwiakiem płodowym (neuroblastoma).

Zapadalność szacuje się na 1:10 000 000 przypadków rocznie. U dzieci w połowie przypadków OMS związany jest z neuroblastoma. W grupie pacjentów z neuroblastoma, OMS rozwija się u 2-3%. Średnia wieku zachorowania to około 19 miesięcy (6-36 miesięcy), częstszy jest u dziewczynek. Częstość występowania tej jednostki chorobowej nie została dokładnie określona; w Wielkiej Brytanii notuje się 0,18 zachorowań na milion na rok, natomiast w Polsce opisano pojedyncze przypadki. ZOM charakteryzuje się nagłym początkiem objawów, pod postacią zaburzeń równowagi, wieloogniskowych mioklonii, ataksji, opsoklonii (gwałtowne, chaotyczne ruchy gałek ocznych). Zwykle występuje też nadpobudliwość, drażliwość, zaburzenia snu, dysfagia, zaburzenia mowy, w tym mutyzm.

Leczenie polega na leczeniu choroby podstawowej oraz na postępowaniu immunomodulującym. Opsoklonie leczone są objawowo klonazepamem i propranololem, mioklonie ustępują po zastosowaniu triheksyfenidylu, benzatropiny i kwasu walproinowego.

Opis wnioskowanego świadczenia

Octan tetrakozaktydu składa się z 24 aminokwasów, których sekwencja oraz właściwości fizjologiczne są takie same jak występujących w naturalnym hormonie kortykotropowym (ACTH). Substancja stymuluje biosyntezę mineralokortykoidów, glikokortykoidów oraz androgenów w korze nadnerczy.

Octan tetrakozaktydu wchłania się do kompleksu fosforanu cynku, który zapewnia przedłużone uwalnianie substancji czynnej z miejsca wstrzyknięcia domięśniowego. Po domięśniowym wstrzyknięciu 1 mg Synacthen Depot, stężenie tetrakozaktydu w osoczu waha się w zakresie od 200 do 300 pg/ml i utrzymuje się przez 12 godzin.

Synacthen Depot może być szczególnie pomocny u pacjentów, którzy mogą nie tolerować terapii doustnymi glikokortykoidami, lub pacjentów, u których wskazane terapeutyczne dawki glikokortykosteroidów są nieskuteczne.

Alternatywne technologie medyczne

W Polsce w wymienionych wskazaniach refundowane są następujące substancje czynne: vigabatrinum, acidum valproicum, clonazepamum, topiramatum, clozapinum, levetiracetamum, lamotryginum, ethosuximidum, propranololum.

Skuteczność kliniczna

Istnieją dowody naukowe dotyczące jedynie zespołu Westa: 1 badanie (Chakova 1998) porównujące działanie Synacthenu z lekami przeciwpadaczkowymi (walproinian, benzodiazepiny, walproinian z fenobarbitem i walproinian z knonazepamem) oraz 1 przegląd systematyczny wykonany przez Cochrane Collaboration (Hancock 2009). Pozostałe odnalezione badania dotyczyły Synacthenu stosowanego w połączeniu z prednizonem.

Wyniki badania Chakova 1998 wskazują na lepszą kontrolę napadów zgięciowych w grupie leczonej tetrakozaktydem niż w grupie leczonej lekami przeciwpadaczkowymi (odpowiednio 63,6% vs 40,5%). Na podstawie powyższych wyników można stwierdzić, że tetrakozaktyd jest efektywnym lekiem w terapii zespołu Westa.

W przeglądzie Hancock 2009 wykazano, że leczenie hormonalne za pomocą prednizonu, tetrakozaktydu oraz ACTH hamuje napady zgięciowe szybciej i u większej ilości pacjentów niż leczenie wigabatryną. Optymalna dawka ACTH lub tetrakozaktydu nie jest jeszcze znana.

Nie odnaleziono żadnych dowodów naukowych oceniających skuteczność Synacthenu Depot w zespole Dravet, zespole Lennoxa-Gastauta oraz padaczce o nieustalonej etiologii - napady o morfologii napadów tonicznych występujące gromadnie z nabytymi zaburzeniami mowy o spektrum zespołu Landau-Kleffnera.

Skuteczność praktyczna

Nie odnaleziono dowodów naukowych dokumentujących skuteczność praktyczną.

Bezpieczeństwo stosowania

W badaniu porównującym działanie Synacthenu z lekami przeciwpadaczkowymi (Chakova 1998), do głównych działań niepożądanych występujących w grupie tetrakozaktydu zaliczono: zespół Cushinga, infekcje, przerost nadnerczy, trądzik. Wyniki badania wskazują, że w celu uniknięcia działań niepożądanych tetrakozaktyd powinien być podawany przez krótki czas w dawkach 0,0125 - 0,025 mg/kg masy ciała.

Zgodnie z informacjami zawartymi w charakterystyce produktu leczniczego, Synacthen Depot może wywołać następujące działania niepożądane:

- Zaburzenia immunologiczne: reakcje nadwrażliwości do wstrząsu anafilaktycznego włącznie (u pacjentów chorujących na choroby alergiczne - zwłaszcza astmę). Nadwrażliwość może przejawiać się jako reakcje skórne w miejscu wstrzyknięcia, zawroty głowy, nudności, wymioty, pokrzywka, świąd, zaczerwienienie, złe samopoczucie, duszność, obrzęk naczyńioruchowy i obrzęk Quinck'ego. Zwiększona podatność na zakażenia (powstawanie ropnia). U dzieci w wieku poniżej 3 lat reakcje anafilaktyczne i toksyczne.
- Zaburzenia endokrynologiczne: krwotok nadnerczy (bardzo rzadko), zaburzenia miesiączkowania, zespół Cushinga, wtórną niewydolność kory nadnerczy i przysadki mózgowej (szczególnie w okresach stresu, podczas urazów, zabiegu chirurgicznego lub choroby), zmniejszenie tolerancji węglowodanów, hiperglikemia, nadmierne owłosienie;
- Zaburzenia hematologiczne: leukocytoza;
- Zaburzenia metabolizmu i odżywiania: zatrzymanie sodu, zatrzymanie płynów w organizmie, hipokaliemia, zasadowica, utrata wapnia, zwiększony apetyt;
- Zaburzenia psychiczne;
- Zaburzenia neurologiczne: ból głowy, drgawki, zwiększone ciśnienie śródczaszkowe;
- Zaburzenia widzenia: zaćma, zwiększone ciśnienie śródgałkowe, jaskra, wytrzeszcz;
- Zaburzenia błędnika;

- Zaburzenia kardiologiczne: Wzrost ciśnienia tętniczego, pojawienie się zastoinowej niewydolności serca. Odnotowano bardzo rzadkie przypadki odwracalnego przerostu mięśnia sercowego u niemowląt i małych dzieci leczonych przez dłuższy okres dużymi dawkami;
- Zaburzenia naczyniowe: choroba zakrzepowo-zatorowa, martwicze zapalenie naczyń;
- Zaburzenia gastroenterologiczne: wrzód trawienny z możliwością perforacji i krwotok, zapalenie trzustki, wzdęcia, wrzodziejące zapalenie przełyku;
- Zaburzenia skóry i tkanek: zanik skóry, wybroczyny, wylewy, rumień twarzy, nadmierne pocenie się, trądzik, przebarwienia.

Omówienie rekomendacji wydanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Nie odnaleziono rekomendacji dotyczących wnioskowanej technologii medycznej. W toku wyszukiwania odnaleziono jedynie zalecenia American Academy of Neurology (AAN 2011) sugerujące stosowanie w przypadku Zespołu Westa niskich dawek ACTH. To samo stowarzyszenie w rekomendacji z 2004 roku zaleca stosowanie u pacjentów z zespołem Lennox-Gastaut'a leków o szerokim spektrum działania (topiramat i lamotrygina). Natomiast National Collaborating Centre for Primary Care w dokumencie z 2004 roku nie stwierdza w przypadku zespołu Lennox-Gastauta wyższości żadnego z leków, przy czym jednocześnie uznaje, iż lamotrygina, topiramat i felbamat mogą być użyteczne jako dodatkowe leczenie.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 30.04.2013 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PL-460-18536-10/AL/13), w sprawie zbadania zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Synacthen Depot (Tetracosactidum), ampułki á 1 mg/ml we wskazaniach: 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, na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2004 r. Nr 210, poz. 2135, z późn. zm.) i w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 84/2013 z dnia 27 maja 2013 r. w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Synacthen Depot (Tetracosactidum) ampułki á 1 mg/ml we wskazaniach: 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.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 84/2013 z dnia 27 maja 2013 r. w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Synacthen Depot (Tetracosactidum) ampułki á 1 mg/ml we wskazaniach: 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.

2. Raport Nr: AOTM-DS-431-6/2013. Zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Synacthen Depot (Tetracosactidum) ampułki á 1 mg/ml we wskazaniach: 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.
3. Charakterystyka Produktu Leczniczego.