



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

Rada uważa za zasadne wydawanie 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.

Uzasadnienie

Istnieje naukowy dowód, że Synacthen Depot (Tetracosactidum) ampułki á 1 mg/ml jest efektywnym produktem leczniczym w zespole Westa. Wobec rzadkości 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) brak dowodów naukowych, jednak na wartość leku w tych padaczkach wskazują opinie krajowych ekspertów, specjalistów z zakresu neurologii i neurologii dziecięcej.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 30.04.2013 r. znak: MZ-PLD-460-18536-10/AL/13 dotyczy zbadania na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych i w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobów medycznych 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. Wskazany produkt leczniczy jest sprowadzany zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 Prawo farmaceutyczne.

Problem zdrowotny

Zespół Westa: To zespół współwystępujących napadów zgięciowych, którym towarzyszyć może niepełnosprawność umysłowa, występują charakterystyczne zmiany w zapisie EEG. Jest to zespół padaczkowy heterogenny pod względem etiopatogenezy, obrazu klinicznego i elektroencefalograficznego, reakcji na leczenie oraz rokowania. Zachorowalność na poziomie u 2,9-4,5/100 000 żywych urodzeń, częściej u chłopców (60:40). Leczenie jest trudne, typowe leki przeciwpadaczkowe są nieskuteczne. Najczęściej stosuje się preparaty ACTH, a następnie wigabatrynę (np. Sabril) lub pochodne kwasu walproinowego (np. Depakine). Około 10% dzieci z napadami skłonów umiera, a u około 25% występuje mózgowie porażenie dziecięce.

Zespół Dravet: Ciężka miokloniczna padaczka niemowląt (SMEI), 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 zwyżką ciepłoty ciała. Ww. zespół występuje z częstością 1:40 000 w populacji dzieci do 7 r.ż., a wśród padaczek wieku dziecięcego stanowi około 1%. W pierwszej linii stosuje się kwas walproinowy, klobazam, klonazepam, topiramet. W drugiej linii rekomendowane jest stosowanie lewetiracetamu oraz stiripentolu.

Zespół Lennox-Gastauta: (ZLG) jest jednym z najcięższych zespołów padaczkowych rozpoczynających się w dzieciństwie (przed 8 r.ż.). Charakteryzuje się występowaniem triady objawów: 1) napadów padaczkowych o zróżnicowanej morfologii, 2) charakterystycznych zmian w EEG, 3) opóźnionego rozwoju umysłowego z zaburzeniami zachowania. U około 2/3 pacjentów z ZLG można zaobserwować wcześniej występujące cechy dysfunkcji o.u.n. Rokowanie jest zwykle niepomyślne. Zespół Lennox-Gastauta rozwija się między 1-8 rokiem życia, częściej u chłopców. W sumie stanowi ok. 5-10% przypadków zespołów padaczkowych u dzieci. Podobnie jak zespół Westa należy do grupy padaczek lekoopornych. W pierwszej linii stosuje się kwas walproinowy, lamotryginę, topiramet. W drugiej linii rekomendowane jest stosowanie klobazamu, klonazepamu, 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 Landaua-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 porażeń kończyn. Zespół charakteryzuje się nagłym początkiem, między 18 miesiącem życia, a 13 rokiem życia, średnio między 3-7 r.ż. Do momentu zachorowania rozwój psychofizyczny przebiega prawidłowo, a rozwój mowy jest stosowny do wieku. Dwukrotnie częściej chorują chłopcy. W pierwszej linii stosuje się kwas walproinowy, lamotryginę, steroidy. W drugiej linii rekomendowane jest stosowanie lewetiracetamu, topiramatu.

Zespół Kinsbourne'a w przebiegu choroby nowotworowej – nerwiaka zarodkowego współczulnego. Zespół mioklonii i opsoklonii (zespół Kinsbourne'a, encefalopatia miokloniczna Kinsobourne'a, ang. opsoclonus myoclonus syndrome, OMS, OM, myoclonic encephalopathy, dancing eyes syndrome) – neurologiczny zespół paranowotworowy, występujący zazwyczaj u dzieci, związany z nerwiakiem płodowym (neuroblastoma). Zapadalność roczną szacuje się na 1:10 000 000. U dzieci w połowie przypadków OMS związany jest z neuroblastomą. W grupie pacjentów z neuroblastomą 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. OMS charakteryzuje się nagłym początkiem objawów, pod postacią zaburzeń równowagi, wielogniskowych 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 i na postępowaniu

immunomodulującym. Opsoklonie leczone są objawowo klonazepamem i propranololem, mioklonie ustępują po zastosowaniu triheksyfenidylu, benzotropiny i kwasu walproinowego.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Octan tetrakozaktydu składa się z 24 aminokwasów występujących w naturalnym hormonie korykotrpowym (ACTH). Sekwencja aminokwasów oraz właściwości fizjologiczne są takie same jak w przypadku ACTH. Octan tetrakozaktydu w korze nadnerczy stymuluje biosyntezę mineralokortykoidów, glikokortykoidów oraz, w mniejszym stopniu, androgenów. Jego działanie farmakologiczne nie jest jednak porównywalne z działaniem kortykosteroidów, gdyż w ramach leczenia ACTH (w przeciwieństwie do leczenia pojedynczym glikokortykosteroidem) tkanki są wystawione na działanie kortykosteroidów w szerokim zakresie fizjologicznym. Octan tetrakozaktydu wchłania się do kompleksu fosforanu cynku, który zapewnia przedłużone uwalnianie substancji czynnej z miejsca wstrzyknięcia domięśniowego. Po domięśniowym wstrzyknięciu 1 mg Synacthenu Depot stężenie tetrakozaktydu w osoczu waha się w zakresie od 200 do 300 pg/ml i utrzymuje się przez 12 godzin. W surowicy octan tetrakozaktydu jest rozkładany przez endopeptydazy do oligopeptydów, a następnie przez aminopeptydazy do wolnych aminokwasów

Synacthen Depot jest lekiem nieposiadającym pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, może jednak być 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 (Dz. U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271, z późn. zm.) tj. na podstawie zapotrzebowania, wystawianego przez szpital albo lekarza prowadzącego leczenie poza szpitalem, potwierdzone przez konsultanta z danej dziedziny medycyny.

Alternatywne technologie medyczne

W Polsce w wymienionych wskazaniach refundowane są następujące substancje czynne: vigabatrina, kwas walproinowy, klonazepam, topiramát, klozapina, lewetiracetam, lamotrygina, etosuksymid, propranolol.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

Odnaleziono tylko 1 badanie dotyczące zespołu Westa porównujące działanie Synacthenu z lekami p. padaczkowymi, pozostałe badania dotyczyły Synacthenu w połączeniu z prednizonem. Leczenie hormonalne za pomocą prednizonu, tetrakozaktydu i ACTH szybciej i u większej ilości pacjentów hamuje napady zgięciowe niż leczenie wigabatryną. Optymalna dawka ACTH lub tetrakozaktydu nie jest jeszcze znana (Hancock 2009). Jedyne badanie porównujące działanie Synacthenu z lekami p. padaczkowymi wskazuje iż do głównych działań niepożądanych występujących w grupie tetrakozaktydu należał: zespół Cushinga, infekcje, przerost nadnerczy, trądzik (Chakova 1998). Zgodnie z wnioskami autorów badania tetrakozaktyd jest efektywnym lekiem w terapii zespołu Westa, jednakże w celu uniknięcia działań niepożądanych powinien być podawany przez krótki czas w dawkach 0,0125-0,025 mg/kg m. c.

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

Skuteczność praktyczna

Nie odnaleziono danych.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Nie dotyczy.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Nie dotyczy.

Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej

Nie dotyczy.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Nie odnaleziono rekomendacji dotyczących wnioskowanej technologii medycznej.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko jak na wstępie.



Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31 e ust. 1 ustawy o z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn .zm.) w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2012 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.), z uwzględnieniem raportu nr AOTM-DS-431-6/2013 ws. zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego, „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” Warszawa, maj 2013 r.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Nie dotyczy.