



Rekomendacja nr 66/2017

z dnia 31 października 2017r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktów
lecniczych Synacthen (tetracosactidum) roztwór do iniekcji á 0,25
mg/ml oraz Synacthen Depot (tetracosactidum) roztwór do iniekcji
á 1 mg/ml 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**

Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktów leczniczych Synacthen (tetracosactidum) roztwór do iniekcji á 0,25 mg/ml oraz Synacthen Depot (tetracosactidum) roztwór do iniekcji á 1 mg/ml 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.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za zasadne wydawanie zgód na refundację produktów Synacthen oraz 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.

Należy podkreślić, że produkt leczniczy Synacthen Depot (tetrakozaktyd) 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 był przedmiotem oceny Agencji w 2013 r. Stanowisko Rady Przejrzystości oraz Rekomendacja Prezesa Agencji były pozytywne i uznano za zasadne wydawanie zgód na refundację ww. technologii lekowej w oparciu o odnalezione dowody naukowe dotyczące leczenia zespołu Westa oraz zgromadzone opinie ekspertów klinicznych.

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania dowodów naukowych nie odnaleziono wysokiej jakości badań porównujących tetrakozaktyd z komparatorami wskazanymi w wytycznych klinicznych w ocenianych wskazaniach. Ogranicza to zatem wnioskowanie na temat skuteczności terapii względem innych dostępnych opcji terapeutycznych. Przy czym należy zaznaczyć, że niektóre z komparatorów są także refundowane w ocenianych wskazaniach w ramach importu docelowego.

W ramach analizy klinicznej odnaleziono badania dla zastosowania tetrakozaktydu (ACTH) w opornym zespole Westa, Lennox-Gastaut, opornych padaczkach i encefalopatiach, m.in. zespole Landau-Kleffner. Obserwowano wpływ terapii na kontrolę skurczy, poprawę w wynikach EEG. Nie odnaleziono badań dla zastosowania ACTH w zespole Kinsbourne'a. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa wskazują, że najczęstszymi działaniami niepożądanymi były: nadciśnienie, infekcje, nieprawidłowości w elektrolitach, choroba Cushinga, zaburzenia żołądkowo-jelitowe i dermatologiczne. Podsumowując wyniki analizy klinicznej wydaje się, że relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania jest zadowalająca.

Oszacowania Agencji wskazują, że koszt jednego opakowania leku Synacthen dla płatnika publicznego wynosił około 447,12 zł brutto. Natomiast koszt jednego opakowania leku Synacthen Depot zależy od wielkości dawki w opakowaniu i wynosił 26,88 zł brutto w przypadku opakowania zawierającego 1 ampułkę oraz 440,65 zł brutto dla opakowania zawierającego 10 ampułek. Wysokość dopłaty pacjenta była równa kwocie opłaty ryczałtowej – 3,20 zł (pod warunkiem wydania zgody na refundację takich produktów przez ministra właściwego do spraw zdrowia, co zostało spełnione w analizowanych przypadkach). Należy wskazać, że zgodnie z danymi udostępnionymi przez Ministerstwo Zdrowia, w latach 2016-2017 w ramach importu docelowego sprowadzono łącznie 34 opakowania produktu Synacthen oraz 1199 opakowań produktu Synacthen Depot, a łączna kwota refundacji wynosiła ok. 168,79 tys. zł netto.

Istotne jest także wskazanie, że nie przeprowadzono pełnej analizy wpływu na budżet płatnika ze względu na brak danych o liczebności populacji docelowej.

W odnalezionych wytycznych klinicznych ACTH (tetrakozaktyd) zalecany jest do stosowania u pacjentów z zespołem Westa, szczególnie w postaciach o nieznannej etiologii. Oceniana substancja czynna nie była wymieniana w odnalezionych wytycznych dotyczących leczenia pacjentów z padaczką lekooporną czy zespołem Lennox-Gastaut. Nie odnaleziono wytycznych dotyczących leczenia zespołu Kinsbourne'a. W przypadku zespołu Landaua Kleffnera nie wskazano farmakoterapii.

Nie odnaleziono również rekomendacji dotyczących finansowania Synacthen, Synacthen Depot w ocenianych wskazaniach.

Biorąc pod uwagę dotychczasowe koszty refundacji preparatów Synacthen i Synacthen Depot oraz odnalezione dowody naukowe dotyczące zastosowania ocenianej technologii w omawianych wskazaniach rekomenduję jak na wstępie.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności wydawania zgód na refundację produktów leczniczych: Synacthen (tetracosactidum) roztwór do iniekcji á 0,25 mg/ml oraz Synacthen Depot (tetracosactidum) roztwór do iniekcji á 1 mg/ml 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, na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844).

Problem zdrowotny

Padaczka lekooporna to brak kontroli napadów po 2, kolejnych lekach (dobrze tolerowanych, właściwie dobranych i odpowiednio użytych). Występuje u ok 20-30% chorych. Umieralność jest 2-4 razy większa niż w populacji ogólnej.

Zespół Westa (choroba rzadka) charakteryzuje się: napadami padaczkowymi/zgięciowymi, nieprawidłowymi wzorcami fal mózgowych (hipsarytmią) i niesprawnością intelektualną. Występuje z częstością 0,25-0,42/1000 żywych urodzeń. W następstwie mogą rozwinąć się oporne stany padaczkowe (ok. 30%), w tym zespół Lennox-Gastauta.

Zespół Lennox-Gastauta (choroba rzadka) charakteryzuje się różnymi napadami (np. upadki napadowe), zmianami w EEG oraz opóźnieniem psychoruchowym. Występuje u dzieci po 2 roku życia, z częstością 0,7-3,1%.

Zespół Kinsbourne'a (zespół opsoklonie-mioklonie; choroba rzadka) to zapalne zaburzenie neurologiczne, charakteryzujące się nagłymi, powtarzającymi się ruchami gałek ocznych, krótkimi, powtarzającymi się skurczami mięśni rąk czy nóg, zaburzeniami snu i wymowy. Dotyka 1 osoby na milion na świecie. Może zaburzać rozwój mowy i ekspresji oraz funkcji poznawczych, a także powodować stałe deficyty, np. nadpobudliwości psychoruchowej.

Zespół Landaua Kleffnera (zespół nabytej afazji z padaczką; choroba rzadka) charakteryzuje się utratą zrozumienia językowego (agnozja głosowo-słuchowa) i ekspresji werbalnej (afazją) w połączeniu z ciężkimi nieprawidłowościami w EEG podczas snu i napadami padaczkowymi. Napady ustępują zwykle w okresie dojrzewania.

Zgodnie z danymi Ministerstwa Zdrowia w latach 2016-2017 zgody na refundację ocenianych produktów leczniczych w ww. wskazaniach otrzymało łącznie 160 pacjentów pediatrycznych, odpowiednio 6 dla leku Synacthen i 154 dla leku Synacthen Depot przy założeniu, że są to pacjenci niepowtarzający się między wskazaniami.

Alternatywna technologia medyczna

Odnalezione wytyczne jako technologie alternatywne wskazują w zależności od rodzaju wskazania następujące substancje czynne:

- padaczka oporna na leczenie: gabapentyna, lamotrygina, lewetiracetam, okskarbazepina, tiagabina, topiramát, wigabatryna, rufinamid, zonisamid, klobazam, klonazepam, lakozamid, fenobarbital, fenytoina, prymidon, retygabina, poracetam, octan eskalbazepiny, pregabalina;
- zespół Westa: wigabatryna, tetrakozaktyd, kortykosteroidy;
- zespół Lennox-Gastauta: topiramát, lamotrygina, walproinian sodu, rufinamid, felbamat.

W odnalezionych wytycznych nie odniesiono się do możliwych terapii stosowanych w zespole Kinsbourne'a. W przypadku zespołu Landaua Kleffnera nie wskazano farmakoterapii.

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 28.08.2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 01.09.2017 r. (DZ. URZ. Ministra Zdrowia 2017.87) aktualnie refundowane są następujące leki, dostępne na receptę:

- we wskazaniu padaczka oporna na leczenie: gabapentyna, lamotrygina, lewetiracetam, okskarbazepina, tiagabina, topiramata;
- we wskazaniu zespół Westa: wigabatryna;

Według informacji Ministerstwa Zdrowia w latach 2016-2017 do Polski sprowadzano z zagranicy w ramach importu docelowego, oprócz ocenianych technologii, następujące substancje czynne:

- we wskazaniu padaczka lekooporna: felbamat, sultiam, rufinamid;
- we wskazaniu zespół Lennox-Gastauta: felbamat, rufinamid.

Opis wnioskowanego świadczenia

Produkty lecznicze Synacthen i Synacthen Depot zawierają tetrakozaktyd (ACTH), który jest syntetycznym hormonem kortykotropowym, działającym szybciej, lecz krócej niż naturalna kortykotropina. Preparaty depot wykazują działanie przedłużone do 24-36 h.

Zarejestrowane wskazania do stosowania ww. leków obejmują szeroki zakres wskazań, w tym także wskazania oceniane:

- w przypadku leku Synacthen:
 - zamiast kortykosteroidów w leczeniu licznych chorób, w tym: niektórych typów padaczek u dzieci/zespole Westa;
- w przypadku leku Synacthen Depot:
 - u dzieci w leczeniu różnych typów napadów, takich jak napady zgięciowe.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa produktu Synacthen i Synacthen Depot włączono 1 opracowanie wtórne (Hancock 2013) oraz 7 badań pierwotnych, które dotyczyły zastosowania tetrakozaktydu (produktu leczniczego Synacthen lub Synacthen Depot) w leczeniu pacjentów z ocenianymi wskazaniami, przy czym w badaniu Inutsuka 2006 i Takuma 1996 nie podano nazwy produktu leczniczego:

- badania RCT:
 - Bitton 2012 – 69 pacjentów z zespołem Westa i hipsarytmią po niepowodzeniu wigabatryną; 35 pacjentom włączono do grupy ACTH, 34 do grupy placebo; 45

pacjentów było badanych w 6. i 24. miesiącu obserwacji, w tym 24 z grupy ACTH i 21 z grupy placebo;

- Lux 2004 - Pacjenci z zespołem Westa z hiperarytmią leczeni tetrakozaktydem (n=25), prednizonem (n=30) lub wigabatryną (n=52). Część pacjentów otrzymało alternatywne leczenie przeciwpadaczkowe przed lub podczas badania;
- badania retrospektywne:
 - Habetland 2010 - 28 pacjentów z trudną padaczką (zespół Westa, elektryczny stan epileptyczny podczas niskofalowego snu, zespół Lennox-Gastaut) po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia przeciw-padaczkowego, leczono ACTH lub kortykosteroidami (deksametazon);
 - Kramer 2006 - 58 pacjentów z encefalopatiami padaczkowymi i opornymi padaczkami związanymi z napadami lub z pogorszeniem funkcji poznawczych (w tym zespołem Landau-Kleffner lub Lennox-Gastaut) leczonych kortykosteroidami (prednizon, metyloprednizolon) lub ACTH;
- nie określono rodzaju badań:
 - Inutsuka 2006 - 15 pacjentów z padaczką z elektrycznym stanem epileptycznym podczas niskofalowego snu (w tym zespołem Landau-Kleffnera) po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia, otrzymywało, m.in. syntetyczny ACTH wraz z innym leczeniem;
 - Chacova 1998 - 22 niemowlęta z zespołem Westa, po wcześniejszym niepowodzeniu innymi lekami przeciwpadaczkowymi, do leczenia dodano produkt Synacthen i.m. w 3 różnych dawkach: grupa 1 (0,0125 mg/kg), grupa 2 (0,025 mg/kg), grupa 3 ($\geq 0,05$ mg/kg);
 - Takuma 1996 - 21 pacjentów z objawami zespołu Westa leczeni fosforanem pirydoksalu (PLP), w sytuacji braku kontroli choroby dołączono ACTH we wstrzyknięciu.

Ponadto do analizy włączono 12 badań dodatkowych (Fukui 2014, Hamano 2006, Ito 1990, Ito 2002, Kondo 2005, Miyazaki 1998, Munakata 2014, Oguni 2006, Ohtsuka 1994, Ohya 2009, Seki 1990, Satoh 1982) oceniających tetrakozaktyd, dostępny pod inną nazwą handlową leku (Cortrosyn/Cortosyn-Z), stosowany w ocenianych wskazaniach. 10 badań przeprowadzono w grupach pacjentów z zespołem Westa (Fukui 2014, Hamano 2006, Ito 1990, Ito 2002, Kondo 2005, Miyazaki 1998, Munakata 2014, Oguni 2006, Ohtsuka 1994, Ohya 2009). 1 badanie dotyczyło pacjentów z zespołem Westa i zespołem Lennox-Gastaut (Seki 1990), a 1 – pacjentów z padaczką lekooporną (Satoh 1982). W większości badanych grup porównywano skuteczność dla różnych dawek podawanego tetrakozaktydu. Najniższa uwzględniona dawka wynosiła 0,005 mg/kg/dzień (Oguni 2006, Ito 2002), najwyższa - 0,5 mg/kg/dzień (Ito 1990, Satoh 1982). We wszystkich badaniach uwzględniano pacjentów po uprzedniej terapii lekami przeciwpadaczkowym (wyjątkiem było badanie Seki 1990, w którym część pacjentów, nie otrzymywało wcześniejszego leczenia).

Dodatkowo w analizie skuteczności i bezpieczeństwa uwzględniono 2 abstrakty (Gamirova 2016, Farnosova 2015), oceniające zastosowanie tetrakozaktydu w leczeniu pacjentów z zespołem Westa (bez wskazania linii leczenia) oraz 1 badanie Colleselli 1986 odnoszące się do bezpieczeństwa stosowania produktu Synacthen Depot, u pacjentów z zespołem Westa lub Lennox-Gastaut (bez wskazania linii leczenia).

Skuteczność

Badania główne:

Jedynie w badaniu retrospektywnym Kramer 2006 raportowano różnice istotne statystycznie na korzyść wnioskowanej technologii medycznej w porównaniu z komparatorami dla analizowanych punktów końcowych:

- kontrolowanie napadów i poprawa funkcji: odnotowano mniejszą skuteczność kortykosteroidów (zarówno prednizonu, jak i metyloprednizolonu) w kontrolowaniu napadów i poprawie funkcji niż ACTH. Iloraz szans w grupie prednizonu vs ACTH wynosił $OR=0,044$ [95% CI: 0,005; 0,392, $p=0,005$; a w grupie metyloprednizolonu vs ACTH wynosił $OR=0,036$ [95% CI: 0,004; 0,347], $p=0,004$).

W pozostałych przypadkach uzyskane wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej lub nie podawano informacji na temat ich istotności statystycznej:

- badania RCT:
 - Bitton 2012: 24 z 30 dzieci (80%), u których zmieniono leczenie z wigabatryny na ACTH, osiągnęło kontrolę skurczy w ciągu 2 tygodni i pozostało wolnych od skurczy w 6. i 24. miesiącu obserwacji. 3 z 6 pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie ACTH przełączono na topiramát;
 - Lux 2004: przerwanie skurczy raportowano u 19/25 (76%) leczonych tetrakozaktydem, u 28/52 (54%) leczonych wigabatryną oraz u 21/30 (70%) pacjentów leczonych prednizolonem. W grupie tetrakozaktydu u pacjentów z hipsarytmią, w momencie włączenia do badania ($n=23$) lub jej brakiem ($n=2$), utrzymało ją odpowiednio 2 (przy czym dla 5 nie wykonano badania EEG) lub 0 osób. Natomiast w grupie wigabatryny hipsarytmię utrzymało 14 z 44 osób oraz pojawiła się ona u 1 z 8 pacjentów, którzy jej nie mieli na początku badania (przy czym odpowiednio u 8 i 1 pacjenta nie wykonano badania EEG). Z kolei w grupie prednizolonu hipsarytmię utrzymała się u 4 z 16 pacjentów oraz rozwinęła się u 1 z 14 osób (przy czym badania EEG nie wykonano u odpowiednio: 2 i 3 osób).
- badania retrospektywne:
 - Haberlandt 2010: grupa ACTH w porównaniu z grupą leczoną deksametazonem lepiej odpowiadała pod względem poprawy nieprawidłowych wyników w EEG. W grupie ACTH w porównaniu z grupą deksametazonu 9/14 vs 8/14 pacjentów było wolnych od napadów, 3/14 vs 6/14 miało częściową redukcję napadów, a 2/14 vs 0/14 nie odpowiadało na leczenie;
 - Kramer 2006: u 15/16 pacjentów otrzymujących ACTH obserwowano poprawę w częstości napadów. Następnie u 6 zanotowano nawrót. Z kolei u 16/42 leczonych kortykosteroidami (prednizon i metyloprednizolon) obserwowano poprawę, a u 10 nawrót.
- nie określono rodzaju badań:
 - Inutsuka 2006: terapia ACTH była skuteczna u 1/4 pacjentów, jednak pacjent miał nawrót zaburzeń w EEG podczas niskofalowego snu w ciągu 6 miesięcy;
 - Chacova 1998: przerwanie napadów i poprawę w EEG obserwowano u 62,5-66,6% pacjentów w trzech grupach w zależności od wielkości dawki ACTH. Nawrót choroby po przerwaniu leczenia obserwowano u 1 lub 2 dzieci w każdej z grup;

- Takuma 1996: 15/19 (79%) pacjentów po 1. miesiącu zakończenia terapii ACTH utrzymywało odpowiedź na leczenie (2 pacjentów odpowiedziało na terapię PLP). Średnia przerwa od osiągnięcia zahamowania napadów drgawkowych wyniosła 4,4 dnia. Nawrót napadów zaobserwowano u 6 z 15 (40%) kontrolowanych pacjentów, natomiast normalny rozwój u 5 z 15 (33%) pacjentów. U 4 pacjentów raportowano brak kontroli choroby.

Przegląd systematyczny Hancock 2013 dotyczył leczenia pacjentów z zespołem Westa. Włączono do niego, m.in. wspomniane badanie Lux 2004. We wnioskach przeglądu podano, że terapia hormonalna (prednizolonem lub tetrakozaktydem) prowadzi do wyleczenia skurczy szybciej i u większej liczby noworodków niż leczenie wigabatryną.

Badania dodatkowe:

Istotnie statystycznie lepszy wynik związany z zahamowaniem napadów drgawkowych i złagodzeniem hipsarytmii w zapisie EEG [Hamano 2006] osiągnięto ($p=0,0131$) w grupie pacjentów z chorobą utajoną (65,4% pacjentów) w porównaniu do grupy z chorobą objawową (38,5% pacjentów). Natomiast w badaniu Ito 2002 zahamowanie napadów raportowano u 60,9% pacjentów z objawowym zespołem Westa oraz u 14,5% - z utajonym.

W badaniu Ito 1990 u pacjentów otrzymujących niższe dawki (0,01-0,015 mg/kg) raportowano istotnie statystycznie słabszą kontrolę nad napadami i poprawę wyników EEG w końcowym etapie leczenia w porównaniu do pacjentów leczonych wyższymi dawkami. Najlepsze wyniki osiągnęli pacjenci, którzy otrzymali łącznie od 0,9 do 1,5 mg/kg, jednak nie odnotowano różnic istotnych statystycznie.

W przypadku pozostałych wyników nie osiągnięto istotności statystycznej.

W badaniu Fukui 2014 raportowano ustąpienie napadów w ciągu 3 miesięcy leczenia (efekt krótkoterminowy) u 42% pacjentów oraz utrzymanie ich ustąpienia w punkcie długoterminowym (12 miesięcy) u 20% pacjentów.

W badaniu Oguni 2006, Miyazaki 1998, Hamano 2006, Ohtsuka 1994 oraz Seki 1990 dobrą początkową odpowiedź na leczenie raportowano odpowiednio u: 55%, 66,7%, 83,7%, 88,6% oraz u 90% pacjentów. Przy czym w badaniu Miyazaki 1998 u 16,7% pacjentów nastąpiła również długoterminowa remisja choroby, zaś w badaniu Hamano 2006 oraz Oguni 2006 ponad 40% pacjentów utrzymało zahamowanie napadów drgawkowych przez 12 miesięcy: odpowiednio 43,7% i 48%.

Podobnie wyniki przedstawiono w badaniu Ito 2002, gdzie u 76% pacjentów raportowano zupełne zahamowanie wystąpienia napadów drgawkowych. Wyniki badania Kondo 2005 oraz Munakata 2014 również potwierdzały skuteczność terapii pod względem zahamowania wystąpienia napadów, które raportowano odpowiednio u 94% i 100% pacjentów.

W 3 badaniach (Hamano 2006, Satoh 1982, Oguni 2006) obserwowano, że u 100% pacjentów podczas terapii ACTH nastąpiło zmniejszenie objętości tkanki mózgowej.

W uwzględnionych w analizie klinicznej abstraktach porównano leczenie tetrakozaktydem (grupa 1) do innych leków przeciwpadaczkowych (grupa 2) u pacjentów z zespołem Westa. W abstraktach jednak nie wskazano czy byli to pacjenci po wcześniejszym niepowodzeniu leczenia czy nowozdiagnozowani. W abstraktach wskazano ten sam cel badań, jednak dostępne dane nie pozwalały stwierdzić czy dotyczą one tego samego badania.

W abstrakcie Gamirova 2016 77% (69/90) pacjentów z grupy 1 i 22% (13/60) z grupy 2 nie miało napadów po 2 miesiącach od rozpoczęcia leczenia (ryzyko wystąpienia napadów było istotnie statystycznie ok. 3,5 razy wyższe w grupie 2 vs. grupie 1 – $RR=3,54$; 95% CI [2,16;5,80]). Natomiast po 3 latach od rozpoczęcia leczenia pacjentów bez napadów było odpowiednio 69% (62/90) w grupie 1 i 62% (37/60) w grupie 2, jednak wynik nie osiągnął istotności statystycznej. 31% (19/62) pacjentów

z grupy 1 oraz 54% (20/37) z grupy 2, którzy byli wolni od napadów, mieli epileptyczną aktywność w EEG. Transformację zespołu Westa w objawową padaczkę ogniskową obserwowano u 30% pacjentów z grupy 1 i 27% z 2, natomiast w zespół Lennox-Gaustat odpowiednio u 1% i 2%.

W abstrakcie Farnosova 2015 zaobserwowano, że 76% (66/87) pacjentów leczonych tetrakozaktydem oraz 55% (28/51) leczonych innymi lekami osiągnęło istotną statystycznie kliniczną remisję (brak napadów) po 2 miesiącach (ryzyko wystąpienia napadów było istotnie statystycznie ok. 1,4 razy wyższe w grupie 2 vs. grupie 1 – RR=1,38; 95%CI [1,05;1,82]). Po 3 latach leczenia było to odpowiednio 71% (62/87) i 69% (35/51) pacjentów, ale wyniki dotyczące remisji napadów nie osiągnęły istotności statystycznej.

Bezpieczeństwo

Badania główne:

W analizowanych przypadkach uzyskane wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej lub nie podawano informacji na temat ich istotności statystycznej:

- badania RCT:
 - Bitton 2012: brak danych na temat działań niepożądanych;
 - Lux 2004: Zdarzenia niepożądane były podobne między grupą leczoną hormonalnie a wigabatryną. Najczęściej występowały zaburzenia żołądkowo-jelitowe (5/25 w grupie tetrakozaktydu, 7/30 w grupie prednizolonu, 11/52 w grupie wigabatryny), drażliwość (7/25 w grupie tetrakozaktydu, 12/30 w grupie prednizolonu, 2/52 w grupie wigabatryny), senność (1/25 w grupie tetrakozaktydu, 5/30 w grupie prednizolonu, 14/52 w grupie wigabatryny), infekcje (0/25 w grupie tetrakozaktydu, 3/30 w grupie prednizolonu, 5/52 w grupie wigabatryny) oraz wzrost apetytu (3/25 w grupie tetrakozaktydu, 4/30 w grupie prednizolonu, 1/52 w grupie wigabatryny).
- badania retrospektywne:
 - Haberlandt 2010: w grupie ACTH działania niepożądane obejmowały: nadciśnienie (10 osób), przerost mięśnia sercowego (8), nieprawidłowości w elektrolitach (8), podwyższony poziom enzymów wątrobowych (5), chorobę Cushinga (3), infekcje bakteryjne (3), infekcję wirusową (1), grzybice jamy ustnej (2). Obserwowano pojedyncze przypadki: atrofii mózgu, smolistych stolców, zmęczenia, hirsutyzmu, trądziku, wzrostu apetytu. Natomiast w grupie deksametazonu wystąpiły: podwyższony poziom enzymów wątrobowych (7), infekcje wirusowe (7), grzybice jamy ustnej (3), uogólniony wysięk lub rumień (4), zmęczenie (2). U pojedynczych pacjentów zanotowano: hepatomegalię, trądzik, nadciśnienie, przerost mięśnia sercowego i zaburzenie elektrolitów.;
 - Kramer 2006: brak danych na temat działań niepożądanych.
- nie określono rodzaju badań:
 - Inutsuka 2006: po terapii ACTH obserwowano następujące działania niepożądane: hipokaliemie, nadciśnienie, wzrost masy ciała (każde u 2 pacjentów), anoreksja, rozdrażnienie, zmniejszenie aktywności i konwulsje (każde u 1 pacjenta);
 - Chacova 1998: działania niepożądane były częstsze i ostrzejsze w grupie z najwyższą dawką leku (najczęściej: choroba Cushinga, infekcje, hiperplazja nadnerczy). 1 dziecko zmarło podczas leczenia produktem Synacthen, z powodu ostrej infekcji;

- Takuma 1996: autorzy badania wskazują, że ACTH może mieć negatywny wpływ na rozwój mózgu, toteż rekomendują stosowanie zminimalizowanych dawek ACTH w kombinacji z PLP.

Badania dodatkowe:

W badaniu Ohya 2009 wykazano, iż ACTH ma istotny statystycznie wpływ na zmiany w poziomie odporności organizmu: raportowano znaczny spadek liczby limfocytów niezwłocznie po podaniu ACTH oraz 1, 3, 6 i 12 miesięcy po terapii tetrakozaktydem, odpowiednio: 4008 ± 2016 , 3616 ± 1176 , 4108 ± 1410 , 5682 ± 2441 , i 4390 ± 1517 w porównaniu do średnich wartości początkowych 5424 ± 2032 oraz spadek liczby komórek T CD4+: 1537 ± 970 , 1358 ± 389 , 1454 ± 374 , 2041 ± 794 , i 1518 ± 595 w porównaniu do wartości początkowych: 2464 ± 1224 .

W badaniu Hamano 2006 raportowano 57 zdarzeń niepożądanych (42,2%), przy czym 23 (17%) zdarzenia prowadziły do przerwania terapii. W badaniu Ito 2002 oraz Kondo 2005 zdarzenia niepożądane wystąpiły u ponad 75% pacjentów.

W badaniu Hamano 2006 do najczęściej raportowanych zdarzeń należały: infekcje układu oddechowego (17, w tym będący przyczyną 1 zgonu), nadciśnienie (15), objawy sercowo-naczyniowe (13, w tym będące przyczyną 2 zgonów), infekcje układu pokarmowego (8), rozdrażnienie i wzrost napięcia mięśniowego (4), hipokalemia (4), zaburzenia ruchu gałek ocznych, wzrost transaminaz, wysięk podtwardówkowy (w każdym po 2), natężenie skurczów (1), nagła śmierć (o nieznanym przyczynie) (1). Niektóre z powyższych zdarzeń niepożądanych raportowano również w badaniu Oguni 2006: rozdrażnienie, hipokaliemia, infekcje.

W badaniu Ito 2002 najczęściej raportowanymi ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi były: infekcje, nadciśnienie oraz krwotok wewnątrzczaszkowy wymagające przerwania leczenia ACTH. Ogółem zdarzenia niepożądane wystąpiły u 107 (78%) pacjentów.

Ponadto w badaniu Colleselli 1986 poinformowano o 15 infekcjach (1,6 na dziecko) u 9 pacjentów leczonych ACTH (Synacthen Depot) z zespołem Westa lub Lennox-Gastaut (w badaniu nie wskazano czy pacjenci byli po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia). 1 dziecko zmarło z powodu obustronnego zapalenia płuc podczas leczenia ACTH. U 3 pacjentów leczonych w alternatywne dni obserwowano tylko 2 infekcje w porównaniu do 13 u 6 pacjentów otrzymujących leczenie codziennie.

Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

Nie wyszukiwano komunikatów, ostrzeżeń i dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania ocenianych technologii na stronach organizacji monitorujących bezpieczeństwo leczenia (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych - URPL; Europejska Agencja Leków ang. European Medicines Agency - EMA oraz Agencja ds. Żywności i Leków ang. Food and Drug Administration – FDA).

Zgodnie z ulotką dla leku Synacthen działaniami niepożądanymi raportowanymi spontanicznie lub pochodzącymi z literatury (częstość nieznaną) związanymi z tetrakozaktydem są: reakcje nadwrażliwości (szczególnie u pacjentów podejrzanych o alergie, np. astmę) i krwotok nadnerczy. W ulotce dla Synacthen Depot dodatkowo wymieniono także: zaburzenia endokrynologiczne i układu immunologicznego. Raportowano także inne działania niepożądane, związane z efektami glikokortykosteroidowym i mineralokortykoidowym mianowicie: infekcje i zarażenia, zaburzenia związane z układem krwionośnym i limfatycznym, zaburzenia endokrynologiczne, zaburzenia metabolizmu i odżywiania, zaburzenia psychiczne, zaburzenia układu nerwowego, zaburzenia oczu, zaburzenia serca, zaburzenia naczyniowe, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, zaburzenia skóry i tkanki podskórnej, zaburzenia mięśniowo-szkieletowe o tkanki łącznej, zaburzenia ogólne i w miejscu

podania; w badaniach: zaburzenia równowagi azotu z powodu katabolizmu białkowego, tłumienie reakcji w teście na skórę.

Ponadto produkt leczniczy Synacthen Depot zawiera w swoim składzie alkohol bezyłowy, który może powodować reakcje alergiczne u dzieci poniżej 3 roku życia.

Ograniczenia analizy

Główne ograniczenie analizy klinicznej stanowi fakt, że nie odnaleziono wysokiej jakości badań porównujących ACTH z komparatorami, wskazywanymi przez rekomendacje kliniczne jako technologie alternatywne dla ACTH w leczeniu ocenianych wskazań. Odnaleziono 2 badania RCT, aczkolwiek nie podjęto się ich oceny z uwagi na liczne uchybienia metodologiczne. W jednym z badań tylko część populacji stanowi populację zgodną z ocenianymi wskazaniami, a w drugim, którego celem było porównanie innych terapii, ACTH oceniono jako leczenie dodatkowe.

Na wiarygodność wyników analizy klinicznej ma również wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- w przypadku badań RCT brak szczegółowych informacji nt. protokołów, hipotez, metod randomizacji, co uniemożliwia ich ocenę i obniża wiarygodność;
- włączenie do analizy badań o niższej wiarygodności (retrospektywne), jak również badań, w których nie podano informacji o rodzaju badania, co w znacznym stopniu obniża ich wiarygodność;
- niekompletność wyników - w odnalezionych badaniach nie przedstawiono pełnej informacji na temat wyników, a w niektórych przypadkach nie podano szczegółowych informacji na temat przyczyn wykluczenia/rezygnacji pacjentów z udziału w badaniach. Ponadto sposób przedstawienia wyników utrudniał ich interpretację;
- nie odnaleziono badań, które odnosiłyby się do wszystkich ocenianych wskazań – brak badań dotyczących zastosowania ACTH w zespole Kinsbourne'a.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 130 002 zł (3 x 43 334 zł)

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Nie odnaleziono danych, które pozwoliłyby w sposób wiarygodny przeprowadzić analizę ekonomiczną, która byłaby zgodna ze zleceniem Ministra Zdrowia. W związku z powyższym ograniczono się do przedstawienia kosztów związanych z ocenianym produktem leczniczym.

Wraz ze zleceniem otrzymano dane dotyczące importu docelowego produktów leczniczych Synacthen i Synacthen Depot w przedmiotowych wskazaniach w latach 2016-2017. Z otrzymanych danych wynika, że obu ww. latach sprowadzono łącznie 34 opakowania produktu Synacthen oraz 1199 opakowań produktu Synacthen Depot. Łączna kwota refundacji wynosiła odpowiednio 12 900 PLN netto w przypadku leku Synacthen) oraz 155 891 PLN netto dla Synacthen Depot.

Ograniczenia analizy

- W odniesieniu do kosztów ocenianego produktu leczniczego podkreślenia wymaga to, że sposób dystrybucji i tym samym sposób rozliczania, a także fakt uzyskania zgody na refundację lub jej braku, warunkują wysokość finansowania ze środków publicznych oraz alokację w budżecie płatnika publicznego kosztów związanych z nabyciem tych produktów. Tym samym brak jest pełnych danych o rzeczywistych kosztach omawianych technologii.
- Ponadto, należy mieć na uwadze, że w ramach importu docelowego w latach 2016-2017 w niektórych z ocenianych wskazań sprowadzane były również preparaty zawierające inne substancje czynne:
 - falbamat (Taloxa), 156 opakowań na łączną kwotę 97 800 PLN netto;
 - etosuksymid (Petnidan Saft, Petnimid, Zarontin), 971 opakowań na łączną kwotę 144 840 PLN netto;
 - sultiam (Opsolot), 100 opakowań na łączną kwotę 30 660 PLN netto;
 - rufinamid (Inovelon), 923 opakowania na łączną kwotę 527 400 PLN netto.

Jednak podobnie jak w przypadku ocenianej technologii, brak jest informacji o rzeczywistych kosztach ww. produktów. Z uwagi na brak szczegółowych danych na temat liczby opakowań zawierających poszczególne dawki ww. produktów leczniczych nie jest możliwa ocena konkurencji cenowej.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2015 poz. 345)

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Nie dotyczy.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Z powodu braku danych dotyczących przyszłej populacji docelowej odstąpiono od szacowania wydatków ponoszonych na refundację ocenianych technologii lekowych w kolejnych latach. Powyższe wynika z faktu, iż nie otrzymano żadnej opinii eksperckiej, a dane Ministerstwa Zdrowia zagregowano dla dwóch lat, co uniemożliwiało ewentualne wyznaczenie linii trendu.

Na podstawie danych dotyczących kwoty refundacji produktów Synacthen i Synacthen Depot, udostępnionych przez Ministerstwo Zdrowia, oszacowano średni koszt opakowania ocenianych technologii dla płatnika publicznego (NFZ) i dla pacjenta:

- koszt opakowania dla NFZ:
 - Synacthen – 447,12 zł brutto;
 - Synacthen Depot:
 - ✓ 1 ampułka – koszt opakowania dla NFZ – 26,88 zł brutto;
 - ✓ 10 ampułek – koszt opakowania dla NFZ – 440,65 zł brutto.
- koszt opakowania dla pacjenta: wysokość dopłaty świadczeniobiorcy we wszystkich przypadkach była równa kwocie opłaty ryczałtowej – 3,20 zł (pod warunkiem wydania zgody na refundację takich produktów przez ministra właściwego do spraw zdrowia, co zostało spełnione w analizowanych przypadkach).

Przy oszacowywaniu cen założono obliczanie marży hurtowej i detalicznej na podstawie ustawy o refundacji.

Podsumowując, w latach 2016-2017 sprowadzono 34 opakowania produktu Synacthen oraz 834 opakowania produktu Synacthen Depot (1 ampułka w opakowaniu) i 365 (10 ampułek w opakowaniu). Tym samym wydatki związane z refundacją ww. produktów leczniczych w ocenianych wskazaniach z perspektywy NFZ wyniosły ok. 198 460 zł, a z perspektywy pacjenta ok. 3 950 zł.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono następujące wytyczne kliniczne dotyczące postępowania w ocenianych wskazaniach:

- Polskie Towarzystwo Neurologiczne (PTN 2016);
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2012, 2016, Wielka Brytania);
- American Academy of Neurology (AAN 2013, USA);
- AAN i Practice Committee of the Child Neurology Society (AAN i PCCNS 2012, USA);
- AAN i American Epilepsy Society (AAN i AES 2004, USA);
- European Paediatric Neurology Society (EPNS 2012, Europa);
- French Community of Belgium (FCB 2011, Belgia);
- International League Against Epilepsy (ILAE 2015);
- grupy ekspertów GE: (GE 2007, Europa), (GE 2014, Polska).

Odnaleziono 3 zalecenia odnoszące się do leczenia padaczki lekoopornej (polskie, brytyjskie i amerykańskie). Lekami zalecanymi do stosowania są: topiramát, tiagabina, zonisamid (w 3 wytycznych), rufinamid, klobazam, klonazepam, lakozamid, gabapentyna, fenobarbital, okskarbazepina, wiagabatryna, lewetiracetam, fenytoina (w 2 wytycznych), prymidon, retygabina, poracetam, octan eskalbazepiny, pregabalina, lamotrygina (w 1 wytycznej). Poszczególne leki zalecane się do zastosowania w odpowiednich typach padaczek. W razie braku skuteczności farmakoterapii konieczne jest rozważenie leczenia alternatywnego (operacyjnego lub stymulacji nerwu błędnego czy głębokiej stymulacji mózgu).

Zidentyfikowano 7 wytycznych klinicznych dotyczących leczenia zespołu Westa (polskie, międzynarodowe, europejskie, brytyjskie, amerykańskie i belgijskie), które zalecały do zastosowania: wiagabatrynę, szczególnie w postaci związanej ze stwardnieniem guzowatym oraz ACTH lub kortykosteroidy doustne, zwłaszcza w postaciach o nieznannej etiologii. Innymi zalecanymi terapiami były: walproinian sodu/kwas walproinowy (w 4 wytycznych), topiramát (w 2 wytycznych), benzodiazepiny (w 1 wytycznej). Przy czym w 1 wytycznej poinformowano, że nie ma wystarczających dowodów, żeby zalecać do stosowania inne terapie, m.in.: kwas walproinowy, topiramát.

Odnaleziono 7 zaleceń odnoszących się do leczenia zespołu Lennox-Gastaut (polskie, europejskie, brytyjskie, amerykańskie, belgijskie). Większość z nich zaleca do stosowania: topiramát, lamotryginę (5 wytycznych) walproinian sodu (4 wytyczne) oraz rufinamid, felbamat, stymulację nerwu błędnego (2 wytyczne) czy kalozotomię (1 wytyczna).

Ponadto w 1 z odnalezionych wytycznych (brytyjskich) wspomniano, że dzieci z zespołem Landau-Kleffnera należy skierować do specjalisty w leczeniu padaczek.

Nie odnaleziono żadnych wytycznych klinicznych dotyczących leczenia zespołu Kinsbourne'a.

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych odnoszących się do omawianych technologii medycznych.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 05.10.2017. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.4619.2017.AP), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktów leczniczych: Synacthen (tetracosactidum) roztwór do iniekcji á 0,25 mg/ml oraz Synacthen Depot (tetracosactidum) roztwór do iniekcji á 1 mg/ml 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, na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 118/2017 z dnia 30 października 2017 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Synacthen (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 oraz Stanowiska Rady Przejrzystości nr 119/2017 z dnia 30 października 2017 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku 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.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 118/2017 z dnia 30 października 2017 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Synacthen (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.
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 119/2017 z dnia 30 października 2017 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku 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.
3. Raport 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 opsoklonie-mioklonie, zespół Landaua Kleffnera – zespół nabytej afazji z padaczką Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację ” z dn. 25 października 2017 r.