



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

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

Rada Przejrzystości uważa za zasadne wydawanie zgód na refundację leku Synacthen Depot (tetrakozaktyd) roztwór do iniekcji o 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

Produkt leczniczy Synacthen Depot (tetrakozaktyd) jest to syntetyczny polipeptyd zawierający pierwsze 24 aminokwasy naturalnej kortykotropiny. Działa szybciej, lecz krócej niż naturalna kortykotropina. Preparaty depot wykazują działanie przedłużone do 24-36 h.

Padaczka jest przewlekłą chorobą ośrodkowego układu nerwowego. Charakteryzuje się występowaniem nieprovokowanych napadów, w czasie których mogą występować zaburzenia świadomości, zachowania, emocji, czynności ruchowych, czuciowych lub wegetatywnych, dostrzegalne przez chorego lub jego otoczenie.

Padaczka lekooporna jest rozpoznawana, gdy dwie, kolejne próby interwencji lekowych w monoterapii lub terapii dodanej (dobrze tolerowanych, właściwie dobranych i odpowiednio użytych) nie doprowadzą do osiągnięcia utrwalonej i pełnej kontroli napadów. Ok. 20-30% chorych ma padaczkę oporną na leczenie. Następstwami opornej padaczki mogą być dysfunkcje i utrata niezależności, zaburzenie funkcji intelektualnych oraz większa możliwość wystąpienia objawów neurotoksycznych. Umieralność chorych na padaczkę jest 2-4 razy większa niż w populacji ogólnej.



Padaczka lekooporna, pod postacią zespołu Westa, to rzadka, neurologiczna choroba. Jest ona zbiorem objawów charakteryzujących się napadami padaczkowymi/zgięciowymi, nieprawidłowymi wzorcami fal mózgowych (hipsarytmią) i niesprawnością intelektualną. Jest najczęstszym rodzajem epileptycznej encefalopatii. Może wystąpić u zdrowych niemowląt i u tych, z nieprawidłowym rozwojem poznawczym. Zespół objawowy wywołany jest zaburzeniami rozwojowymi kory mózgu, stwardnieniem guzowatym, okołourodzeniowym udarem mózgu lub zakażeniem, nieprawidłowościami chromosomalnymi, mitochondrialnymi lub metabolicznymi.

Triadę objawów, istotnych do rozpoznania, tworzą: napady spazmu niemowlęcego (napad zgięciowy), opóźnienie rozwoju psychoruchowego i hipsarytmię w badaniu EEG. Choroba ujawnia się zwykle w 3-7 miesiącu życia nagłym, kilkusekundowym skurczem mięśni (przeważnie zgięciowym) tułowia i kończyn, który może się powtarzać klasterowo, kilkukrotnie w ciągu dnia. Napady bywają asymetryczne, mogą się dołączyć napady ogniskowe.

Zespół Lennox-Gastauta należy do grupy najcięższych, dziecięcych encefalopatii padaczkowych. Choroba występuje u dzieci po 2 roku życia z częstością 0,7-3,1%. Szacuje się, że stanowi 1-4% wszystkich przypadków dziecięcej padaczki. Ten zespół objawowy, może mieć wiele przyczyn, nierzadko nakładających się na zaburzenia dojrzewania mózgu. Najczęściej są to upadki napadowe (drop attacks), nietypowe napady nieświadomości i nocne napady toniczne, rzadko miokloniczne. Rozwój psychoruchowy dzieci jest opóźniony od początku występowania napadów. Objawy rozpoczynają się zwykle w okresie niemowlęctwa lub dzieciństwa, najczęściej między 3-5 rokiem życia. Zespół ten jest trudny do leczenia, ponieważ jest oporny na wiele leków przeciwpadaczkowych.

Zespół Kinsbourne'a (zespół opsoklonie-mioklonie – OMS) to bardzo rzadkie zapalne zaburzenie neurologiczne, często identyfikowane jako paraneoplastyczne. Charakteryzuje się zaburzeniami oczu, motoryki, zachowania, snu i wymowy. Pojawia się zwykle nagle, często jest ciężkie i może stać się przewlekłe. Najczęściej dotyczy niemowląt i młodszych dzieci (szczyt między 18 miesiącami, a 5-6 rokiem życia), ale może też dorosłych. Najczęściej przyczyną jest guz ocznej jamy ciała, a u ok 50% przypadków – guz embrionalnych komórek nerwowych (neuroblastoma).

Zespół Landaua Kleffnera (zespół nabytej afazji z padaczką -LKS) jest dziecięcym zaburzeniem charakteryzującym się utratą zrozumienia językowego (agnozja głosowo-słuchowa) i ekspresją werbalną (afazja) w połączeniu z ciężkimi nieprawidłowymi wynikami EEG podczas snu i napadów klinicznych u większości pacjentów. Przyczyny choroby są nieznane. Typowe objawy pojawiają się między 3-7 rokiem życia, a rzadziej u dzieci młodszych niż 18 miesięcy.

W odnalezionych wytycznych klinicznych ACTH (tetrakozaktyd) zalecany jest do stosowania u pacjentów z zespołem Westa, szczególnie w postaciach o nieznanej 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 badaniu (Bitton 2012), dotyczącym stosowania produktu leczniczego Synacthen Depot w zespole Westa, po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia u 80% pacjentów obserwowano kontrolę skurczy w ciągu 2 tygodni leczenia oraz utrzymanie efektu po 0,5 roku i 2 latach obserwacji. Podobnie w innym badaniu (Takuma 1996) 79% pacjentów utrzymało odpowiedź na leczenie tetrakozaktydem po miesiącu od jego zakończenia, przy czym u 40% z nich obserwowano nawrót. W badaniu (Lux 2004) oceniającym, m.in. pacjentów po wcześniejszym leczeniu, Synacthen Depot powodował przerwanie skurczy u 76% osób, natomiast u 91% zniknięcie hipsarytmii. W innym badaniu (Chacova 1998) dotyczącym leczenia produktem Synacthen opornego zespołu Westa u ponad 63-67% pacjentów (w zależności od dawki) obserwowano ustąpienie napadów i poprawę w wynikach EEG.

W badaniach dodatkowych dotyczących w większości pacjentów z zespołem Westa tetrakozaktyd (dostępny pod innymi nazwami handlowymi niż te zlecone) powodował dobrą początkową odpowiedź u 42-90% pacjentów (Fukui 2014, Oguni 2006, Miyazaki 1998, Hamano 2006, Ohtsuka 1994, Seki 1990), utrzymanie zahamowania napadów u 16,7-48% pacjentów (Fukui 2014, Miyazaki 1998, Hamano 2006, Oguni 2006), a zupełne zahamowanie wystąpienia napadów drgawkowych u 76-100% pacjentów (Ito 2002, Kondo 2005, Munakata 2014).

Po leczeniu tetrakozaktydem do najczęściej obserwowanych działań/zdarzeń niepożądanych należały: nadciśnienie, przerost mięśnia sercowego, infekcje, drażliwość, nieprawidłowości w elektrolitach, podwyższony poziom enzymów wątrobowych, choroba Cushinga, hiperplazje nadnerczy, wzrost napięcia mięśniowego, zaburzenia żołądkowo-jelitowe i dermatologiczne. Odnotowano też, iż wystąpienie ciężkich zdarzeń niepożądanych (infekcje, nadciśnienie, krwotok wewnątrz-czaszkowy) wymagało przerwania leczenia ACTH. Zanotowano też 1 zgon, z powodu ostrej infekcji oraz 4 z powodu infekcji, objawów sercowo-naczyniowych lub o nieznanej przyczynie. Obserwowano także zmniejszenie objętości tkanki mózgowej, przy czym informowano, że u niektórych lub wszystkich pacjentów były to zmiany odwracalne.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania wydaje się, zdaniem Rady, zadowalająca.

U małych dzieci leczonych preparatem Synacthen należy regularnie przeprowadzać badania EKG ze względu na ryzyko wystąpienia odwracalnych zaburzeń mięśni sercowych podczas długotrwałego leczenia. Przy indywidualnym dostosowaniu dawki jest mało prawdopodobne, ale nie wykluczone, że Synacthen Depot hamuje rozwój organizmu u dzieci, stąd w przypadku długotrwałego leczenia dzieci należy także sprawdzać wzrost.

W 2013 r. zarówno Rada Przejrzystości, jak i Prezes Agencji uznali za zasadne wydawanie zgód na refundację ww. technologii lekowej w oparciu o odnalezione dowody naukowe. W latach 2015-2016 leczono stu kilkudziesięciu takich pacjentów, a koszty leku wyniosły sto kilkadziesiąt tysięcy złotych.

Powyższe schorzenia są bardzo trudne w leczeniu i brak jest konkretnych leków, których skuteczność w tych rzadkich zespołach, potwierdzono.

Nie odnaleziono badań dla zastosowania tetrakozaktydu w leczeniu pacjentów z zespołem Kinsbourne'a. Odnaleziono kilka badań, gdzie wśród leczonych pacjentów były osoby z padaczką lekooporną bądź pojedyncze osoby z zespołem Lennox-Gastaut, ale brak jest istotnych dowodów naukowych (oprócz jednostkowych doniesień) potwierdzających skuteczność Synacthen Depot w tych dwóch, powyższych schorzeniach. Nie otrzymano opinii polskich ekspertów klinicznych.

Przewodniczący Rady Przejrzystości

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31h ust 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938), w związku 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 2016 r. poz. 1536 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania na potrzeby zbadania zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego, 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”, Data ukończenia: 25 październik 2017.