



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

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 dalszego
wydawania zgody na refundację

Nr: OT.4311.23.2020

(Aneks do opracowania nr: OT.4311.4.2017)

Data ukończenia: 23 grudnia 2020 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Spis treści

1. Przedmiot i historia zlecenia	4
1.1. Dane przedstawione w zleceniu Ministerstwa Zdrowia.....	4
2. Rekomendacje kliniczne	6
3. Wskazanie dowodów naukowych	10
3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	10
3.2. Opis badań włączonych do analizy	11
3.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu	14
3.4. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	21
3.5. Podsumowanie	22
4. Opinie ekspertów klinicznych	24
5. Podsumowanie	25
6. Źródła.....	27
7. Załączniki.....	30
7.1. Strategia wyszukiwania publikacji	30
7.2. Dane Ministerstwa Zdrowia dotyczące refundacji innych produktów leczniczych oraz środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego sprowadzanych w ramach importu docelowego w analizowanych wskazaniach	33

1. Przedmiot i historia zlecenia

Na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r. poz. 1398 z późn. zm.) oraz 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. 2020 poz. 357 z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr OT.4311.4.2017.

Na podstawie ww. opracowania wydano **pozytywne Stanowiska Rady Przejrzystości** nr 118/2017 i 119/2017 oraz **pozytywną Rekomendację Prezesa** nr 66/2017 (nr w BIP AOTMiT: 139/2017¹) 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.

Ponadto, produkt leczniczy Synacthen Depot (tetrakozaktyd) ampułki á 1 mg/ml był oceniany w Agencji 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 [SRP 84/2013, RPA 61/2013]².

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednim opracowaniu w zakresie:

- istnienia nowych wytycznych praktyki klinicznej;
- istnienia nowych dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej.

Należy zaznaczyć, że w piśmie zlecającym nr PLD.45340.3077.2020.KW z dnia 13.11.2020 r. (data wpływu do Agencji: 13.11.2020 r.) wskazano, iż zlecenie dotyczy populacji pediatrycznej.

1.1. Dane przedstawione w zleceniu Ministerstwa Zdrowia

Do pisma zlecającego nr PLD.45340.3077.2020.KW z dnia 13.11.2020 r. (data wpływu do Agencji: 13.11.2020 r.) dołączono zestawienie dotyczące refundacji w imporcie docelowym produktów leczniczych oraz środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego 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 z 2019 r. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli oraz w załączniku 7.2. do niniejszego opracowania.

Tabela 1. Zestawienie danych dotyczących refundacji w imporcie docelowym produktów leczniczych Synacthen i Synacthen Depot w analizowanych wskazaniach z 2019 r. [zlecenie MZ]

Nazwa produktu (postać, dawka, wielkość opakowania)	<ul style="list-style-type: none"> • Synacthen Depot (tetrakozaktyd), roztwór do iniekcji á 1 mg/ml • Synacthen (tetrakozaktyd), roztwór do iniekcji á 0,25 mg/ml
Liczebność populacji	<ul style="list-style-type: none"> • padaczka lekooporna: 39 (łącznie liczba pozytywnie rozpatrzonych wniosków: 41); • padaczka lekooporna pod postacią Zespołu Westa: 11 (łącznie liczba pozytywnie rozpatrzonych wniosków: 12) • padaczka lekooporna pod postacią Zespołu Lennox-Gastauta: 1

¹ BIP AOTMiT: 139/2017 <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/5164-139-2017-zlc>

² BIP AOTMiT: 088/2013 <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2012-2015?id=939>

	<p>(łącna liczba pozytywnie rozpatrzonych wniosków: 1)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zespół Kinsbourne'a: 1 (łącna liczba pozytywnie rozpatrzonych wniosków: 4); • Zespół Landaua-Kleffnera: 2 (łącna liczba pozytywnie rozpatrzonych wniosków: 3) <p><u>ŁĄCZNIE: 54</u> (liczba wniosków: 61)</p>
Koszt za opakowanie produktu	<ul style="list-style-type: none"> • Synacthen Depot (1mg/ml): 22,79 PLN netto³ / 1 ampułka • Synacthen (0,25 mg/ml): 39,02 PLN netto⁴ / 10 ampulek
Łącna kwota zgód na refundację	<ul style="list-style-type: none"> • Synacthen Depot (1mg/ml): 26 914,99 PLN • Synacthen (0,25 mg/ml): 234,12 PLN <p><u>ŁĄCZNIE: 27 149,11 PLN</u></p>

³ Cena netto zawierająca marżę hurtową; dane pochodzą z raportów ZSMOPL z dnia 25.02.2020 r. [Zlecenie MZ]

⁴ Cena netto zawierająca marżę hurtową; dane pochodzą z raportów ZSMOPL z dnia 10.06.2020 r. [Zlecenie MZ]

2. Rekomendacje kliniczne

W dn. 07-08.12.2020 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w opracowaniu AOTMiT z 2017 roku.

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej opublikowanych od 2017 roku przeszukano następujące źródła:

- polskie: *Polskie Towarzystwo Neurologiczne (PTN, <https://ptneuro.pl/>); Polskie Towarzystwo Neurologów Dziecięcych (PTND, <https://ptnd.pl/>);*
- ogólnoeuropejskie: *European Academy of Neurology (EAN, <https://www.ean.org/>); European Paediatric Neurology Society (EPNS, <https://www.epns.info/>);*
- światowe: *International League Against Epilepsy (ILAE, <https://www.ilae.org/>); World Health Organization (WHO, https://www.who.int/mental_health/mhgap/evidence/epilepsy/en/);*
- inne: *Turning Research into Practice (TRIP, <https://www.tripdatabase.com/>); American Epilepsy Society (AES, <https://www.aesnet.org/>); College of Psychiatric & Neurologic Pharmacists (CPNP, <https://cpnp.org/>); American Academy of Neurology (AAN, <https://www.aan.com/policy-and-guidelines/guidelines/>); National Institute for Health and Care Excellence (NICE, <https://www.nice.org.uk/guidance/published?type=cg>); Scottish Intercollegiate Guidelines Network (<http://www.sign.ac.uk>).*

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych: *epilepsy / seizure(s) / infantile spasms / West syndrome / Lennox–Gastaut syndrome / opsoclonus myoclonus syndrome / Kinsbourne syndrome / Landau–Kleffner syndrome.*

Wytycznych poszukiwano również w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego (patrz. rozdz. 3. niniejszego opracowania).

Odnaleziono 6 publikacji, w tym: jedną opracowaną przez Polskie Towarzystwo Epileptologii z 2018 r., dwie opracowane przez grupy eksperckie: włoską (WGE 2017) i belgijską (BGE 2020), a także wytyczne angielskie NICE 2020, szkockie SIGN 2018 i amerykańskie AAE AES 2018.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
<p>PTE 2018 (Polska)</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące postępowania w stanach padaczkowych (u dzieci i dorosłych) – poniżej opisano stany odporne na leczenie</u></p> <p>Stany padaczkowe utrzymujące się pomimo zastosowania benzodiazepiny i fenytoiny lub innych leków przeciwpadaczkowych II linii uznawane są za odporne stany padaczkowe (ang. refractory status epilepticus).</p> <p>Najczęściej stosowanymi w anestezji lekami są: pentobarbital, tiopental, propofol i midazolam. Dożylnie podawanie fenytoiny lub walproinianu powinno być kontynuowane w czasie wycofywania pacjenta ze znieczulenia barbituranami w celu zapobiegnięcia nawrotom.</p> <p>Zazwyczaj druga linia leczenia jest mniej skuteczna w porównaniu z wstępną terapią (<i>dorośli: poziom dowodów A, jedno badanie RCT klasy I; dzieci: poziom dowodów: U</i>).</p> <p>W żadnym wypadku nie należy przerywać leczenia przeciwpadaczkowego u pacjentów wcześniej leczonych z powodu padaczki.</p> <p>Alternatywnymi opcjami terapeutycznymi jest leczenie immunomodulujące z wykorzystaniem sterydów (metylprednizolon w dawce 1 g przez 3 dni, a następnie 1 mg/kg m.c. przez około 6 tygodni), immunoglobulin podawanych dożylnie (IVIg, w dawce 0,4 mg/kg m.c. przez 5 dni, a następnie dwukrotne powtórzenie co dwa tygodnie) oraz wymiana osocza. W związku z niską liczbą dowodów naukowych nie opracowano rekomendacji w odniesieniu do leczenia immunomodulującego.</p> <p><i>Sila rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie podano definicji zastosowanej skali.</i></p>
<p>NICE 2020 (Wielka Brytania)</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące postępowania w padaczce i zespołach padaczkowych (u dzieci i dorosłych)</u></p> <p>Informacje ogólne dotyczące leczenia farmakologicznego:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Terapia lekami przeciwpadaczkowymi powinna być zindywidualizowana w zależności od typu napadów, zespołu padaczkowego, innych przyjmowanych leków, chorób współistniejących, stylu życia i preferencji pacjentów, ich rodzin i/lub opiekunów; • W przypadku leków przeciwpadaczkowych, o ile to możliwe zaleca się prowadzenie monoterapii; jeżeli początkowe leczenie zakończy się niepowodzeniem, można spróbować monoterapii innym lekiem; • Zaleca się, aby terapię skojarzoną rozważać tylko w sytuacjach, gdy próby monoterapii lekami przeciwpadaczkowymi nie doprowadziły do ustąpienia napadów. <p><u>Leczenie zespołu Westa (ang. infantile spasms):</u></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	<ul style="list-style-type: none"> Jako leczenie pierwszego rzutu należy zaproponować prednizolon, tetrakozaktyd lub wigaBATRYNĘ (o ile napady nie są spowodowane stwardnieniem guzowatym); należy dokładnie rozważyć stosunek korzyści do ryzyka podczas stosowania w/w leków; U niemowląt, u których napady są związane ze stwardnieniem guzowatym w pierwszej linii należy zaproponować wigaBATRYNĘ; a jeśli okaże się ona nieskuteczna – prednizolon lub tetrakozaktyd; należy dokładnie rozważyć stosunek korzyści do ryzyka podczas stosowania w/w leków. <p><u>Leczenie zespołu Lennox-Gastauta:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Pierwsza linia: <ul style="list-style-type: none"> Nie należy oferować walproinianu sodu kobietom w wieku rozrodczym, chyba że inne opcje są nieskuteczne lub nietolerowane oraz wdrożono program zapobiegania ciąży; Należy podawać walproinian sodu mężczyznom oraz kobietom poza wiekiem rozrodczym; Leczenie wspomagające: <ul style="list-style-type: none"> Jeżeli leczenie pierwszej linii walproinianem sodu okaże się nieskuteczne, nieodpowiednie lub nietolerowane, należy zastosować lamotryginę; Można rozważyć również zastosowanie innych leków przeciwpadaczkowych: rufinamidu i topiramatu; Nie należy proponować karbamazepiny, gabapentyny, okskarbazepiny, pregabaliny, tiagabiny ani wigaBATRYNY; Leczenie felbamatem powinno być prowadzone tylko w ośrodkach zapewniających specjalistyczną opiekę w zakresie padaczki trzeciego stopnia i gdy leczenie w/w lekami przeciwpadaczkowymi okazało się nieskuteczne lub źle tolerowane. <p><u>W celu leczenia innych zespołów padaczkowych w tym zespołu Landau-Kleffnera</u> należy zwrócić się do ośrodków/specjalistów pediatrycznych zajmujących się padaczkami trzeciego stopnia.</p> <p>Stymulacja nerwu błędnego (VNS, ang. Vagus nerve stimulation) jest wskazana do stosowania <u>jako terapia wspomagająca w zmniejszaniu częstości napadów u dorosłych, dzieci i młodzieży opornych na leki przeciwpadaczkowe i niekwalifikujących się do leczenia operacyjnego</u>. Obejmuje to pacjentów, u których w zaburzeniach epileptycznych dominują napady ogniskowe (z wtórnym uogólnieniem lub bez) lub napady uogólnione.</p> <p><i><u>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych:</u> nie przedstawiono.</i></p>
BGE 2020 (Belgia)	<p><u>Wytyczne dotyczące leczenia padaczki (u dzieci i dorosłych)</u></p> <p><u>Leczenie zespołu Westa (ang. infantile spasms):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> W pierwszej linii zalecane są: ACTH (hormon adrenokortykotropowy)/prednizolon+wigaBATRYNA; W drugiej linii zalecane są: topiramatu, benzodiazepiny, walproinian sodu. <p><u>Leczenie zespołu Lennox-Gastauta:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> W pierwszej linii zalecane są: walproinian sodu, rufinamid, klobazam; W drugiej linii zalecane są: kannabidiol, dieta ketogeniczna; Należy unikać: karbamazepiny, okskarbazepiny, fenytoiny i tiagabiny. <p><u>Padaczka lekooporna:</u></p> <p>Doniesienia naukowe wskazują na lepsze wyniki u pacjentów, którzy przeszli operację resekcyjną.</p> <p>W przypadku padaczki lekoopornej istnieje możliwość zastosowania stymulacji nerwu błędnego VNS lub głębokiej stymulacji mózgu DBS (ang. deep brain stimulation).</p> <p>Ponadto, w ramach leczenia towarzyszącego stosowana jest dieta ketogeniczna lub zmodyfikowana dieta Atkinsa.</p> <p><i><u>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych:</u> nie przedstawiono. Wskazano jedynie, że rekomendacje opracowano na podstawie konsensusu autorów.</i></p>
AAN AES 2018 (Stany Zjednoczone)	<p><u>Wytyczne dotyczące postępowania w padaczce opornej na leczenie</u></p> <p><u>Zespół Lennox-Gastauta:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> W ramach terapii dodanej należy rozważyć rufinamid (A) oraz klobazam (B). <p>W przypadku leczenia pacjentów z zespołem Lennox-Gastauta, rufinamid jest skuteczny jako terapia dodana, ale korzyści z jego stosowania są umiarkowane (3 badania klasy I). Klobazam jest prawdopodobnie skuteczny jako terapia dodana (2 badania klasy II).</p> <p><u>Uogólnione napady padaczkowe oporne na leczenie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> W ramach terapii dodanej należy rozważyć lewetyracetam w celu obniżenia częstości napadów u pacjentów z opornymi na leczenie napadami toniczno-klonicznymi oraz oporną na leczenie młodzieńczą padaczką miokloniczną (B). <p>Lewetyracetam jest najprawdopodobniej skuteczny jako terapia dodana w leczeniu opornych na leczenie uogólnionych napadów toniczno-klonicznych (1 badanie klasy I) oraz młodzieńczą padaczką miokloniczną (1 badanie klasy I).</p> <p>Lamotrygina o uwalnianiu natychmiastowym (2 badania klasy II) oraz o przedłużonym uwalnianiu (1 badanie klasy I) jest najprawdopodobniej skuteczna jako terapia dodana w leczeniu opornych na leczenie napadów toniczno-klonicznych.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	<p>Wyniki z badań mogą zostać uogólnione na wszystkich pacjentów z uogólnionymi napadami padaczkowymi opornymi na leczenie.</p> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: zalecenia opracowano na podstawie przeprowadzonego systematycznego przeglądu literatury.</i></p>
SIGN 2018 [#] (Szkocja)	<p>Wytyczne dotyczące postępowania w padaczce u dzieci i młodych pacjentów[#]</p> <p><u>Zespół Lennox-Gastauta:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> rufinamid od 4 r.ż. (1++), klobazam od 2 r.ż. (4), lamotrygina od 2 r.ż. (1++) oraz topiramát od 2 r.ż. (1++) mogą być rozważone jako terapia wspomagająca. <p>Pomimo dostępnego badania RCT, stosowanie kannabidiolu pozostaje kontrowersyjne. Badanie sugeruje, że może on być stosowany u pacjentów z zespołem Lennox-Gastauta (1++), jednak obecnie lek nie jest zatwierdzony do stosowania w Wielkiej Brytanii i nie ma pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w Wielkiej Brytanii.</p> <p><u>Zespół Westa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> leczenie przy pomocy ACTH (1++) lub prednizolonu powinno być rozważone jako pierwsza linia leczenia; wskazano, że najsilniejsze dowody wspierają terapię hormonalną: prednizolon lub ACTH (tetrakozaktyd, tetrakozaktyd depot); należy rozważyć w pierwszej linii leczenia zastosowanie wigabatryny u dzieci z zespołem Westa i stwardnieniem guzowatym; należy ściśle monitorować pacjentów pod kątem wystąpienia zdarzeń niepożądanych. <p><u>Złożone leczenie padaczki, w tym padaczki opornej na leczenie:</u></p> <p>Istnieją dowody niższej jakości opisujące skuteczność kortykosteroidów podawanych w schemacie hybrydowym (metylprednizolon, kontynuacja: prednizolon) w napadach padaczkowych opornych na leczenie u dzieci. (2-) Brak wystarczających dowodów na wydanie rekomendacji dotyczącej zastosowania immunoglobulin.</p> <p><u>Leczenie nefarmakologiczne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> należy stosować dietę ketogeniczną w przypadku padaczki opornej na leczenie (1++); dieta ketogeniczna powinna być rozważona w przypadku dzieci, u których po zastosowaniu dwóch leków przeciwpadaczkowych nie następuje poprawa; dieta ketogeniczna powinna być rozważona u dzieci: z deficytem transportera glukozy 1 (GLUT-1D) (3), z deficytem dehydrogenazy pirogronianu (3), zespołem Doose'a (3), zespołem Westa (1-) oraz zespołem Dravet'a (3). dzieci z padaczką lekooporną spełniające kryteria do operacji w kierunku padaczki, należy wcześniej zidentyfikować i skierować do kompleksowego programu chirurgii padaczki; VNS powinna być rozważona jako dodatkowe leczenie u pacjentów z padaczką lekooporną niebędących kandydatami do zabiegu neurochirurgicznego; <p>Z powodu braku wystarczających danych nie jest możliwe odniesienie się do zastosowania głębokiej stymulacji mózgu u dzieci.</p> <p><i>Siła rekomendacji: silna rekomendacja – interwencję należy zastosować (ang. should be used), a twórcy wytycznych są przekonani, że dla zdecydowanej większości pacjentów interwencja przyniesie więcej korzyści niż szkód LUB interwencja nie należy stosować, a twórcy wytycznych są przekonani, że dla zdecydowanej większości pacjentów interwencja przyniesie więcej szkód niż korzyści; warunkowa rekomendacja – interwencję należy rozważyć (ang. should be considered) do zastosowania, a twórcy wytycznych są przekonani, że dla większości pacjentów interwencja przyniesie więcej korzyści niż szkód; wybór tej interwencji zależy od preferencji i lekarz powinien dokładnie przedyskutować tę opcję leczenia z pacjentem; dobra praktyka – rekomendowana najlepsza praktyka oparta na klinicznym doświadczeniu autorów wytycznych.</i></p> <p><i>Poziom dowodów naukowych:</i> 1++: wysokiej jakości metaanalizy, przeglądy systematyczne RCT lub RCT z bardzo niskim ryzykiem błędu systematycznego; 1+: prawidłowo przeprowadzone metaanalizy, przeglądy systematyczne RCT lub RCT z niskim ryzykiem błędu systematycznego; 1-: metaanalizy, przeglądy systematyczne RCT lub RCT z wysokim ryzykiem błędu systematycznego; 2++: wysokiej jakości przeglądy systematyczne badań kliniczno-kontrolnych lub kohortowych oraz wysokiej jakości przeglądy systematyczne badań kliniczno-kontrolnych lub kohortowych z bardzo niskim ryzykiem błędu; 2+: prawidłowo przeprowadzone badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe z niskim ryzykiem błędu; 2-: badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe z wysokim ryzykiem błędu; 3: badania nieanalityczne (ang. non-analytic studies), opisy i serie przypadków; 4: opinia ekspercka.</p>
WGE 2017 (Włochy)	<p>Wytyczne dotyczące leczenia zespołu Westa</p> <ul style="list-style-type: none"> terapia powinna być wdrożona możliwie jak najszybciej; podstawowymi lekami rekomendowanymi są ACTH, wigabatryna i kortykosteroidy; <p>Można rozważyć zastosowanie innych leków takich jak: felbamat, walproinian sodu, zonisamid, topiramát, pyridoksyna, nitrazepam, lewetyracetam, a także wdrożenie diety ketogenicznej.</p> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie przedstawiono.</i></p>

[#] – w ramach wyszukiwania wytycznych klinicznych odnaleziono jedynie publikację stanowiącą wersję roboczą (ang. draft) rekomendacji szkockich;

AAN – American Academy of Neurology; AES – American Epilepsy Society; NICE – National Institute for Health and Care Excellence; PTE – Polskie Towarzystwo Epileptologii; SIGN – Scottish Intercollegiate Guidelines Network;

Tetrakozaktyd został wskazany w dwóch odnalezionych wytycznych jako opcja leczenia zespołu Westa (SIGN 2018, NICE 2020). Należy jednak zaznaczyć, że tetrakozaktyd jest syntetycznym hormonem adrenokortykotropowym (ACTH), analogiem ludzkiej kortykotropiny, natomiast ACTH jest zalecane w leczeniu zespołu Westa również według zaleceń belgijskiej grupy ekspertów (BGE 2020) z 2020 r. oraz włoskiej grupy ekspertów z 2017 r. (WGE 2017).

Wśród innych substancji rekomendowanych w leczeniu opornych na leczenie padaczek (w tym zespołu Westa, zespołu Lennox-Gastauta, padaczkach lekoopornych) wskazywano najczęściej na możliwość zastosowania: walproinianu sodu (PTE 2018, NICE 2020, BGE 2020, WGE 2017), topiramatu (NICE 2020, BGE 2020, SIGN 2018, WGE 2017), wigabatryny (NICE 2020, BGE 2020, SIGN 2018, WGE 2017) oraz rufinamidu (NICE 2020, BGE 2020, AAN AES 2018, SIGN 2018). Ponadto w wytycznych wymieniano również: prednizolon (NICE 2020, BGE 2020, SIGN 2018), klobazam (BGE 2020, AAN AES 2018, SIGN 2018), metylprednizolon (PTE 2018, SIGN 2018), lewetyracetam (AAN AES 2018, WGE 2017), benzodiazepinę (PTE 2018, BGE 2020) oraz felbamat (NICE 2020, WGE 2017). W pojedynczych publikacjach pojawiały się takie substancje jak: kannabidiol, lamotrygina, zonisamid, nitrazepam, pyridoksyna, immunoglobuliny, fenytoina.

Żadne z wytycznych nie odnosiły się do leczenia zespołu Kinsbourne'a.

W ramach leczenia nefarmakologicznego najczęściej zalecane są: stymulacja nerwu błędnego, VNS (NICE 2020, BGE 2020, SIGN 2018), dieta ketogeniczna (BGE 2020, SIGN 2018, WGE 2017) oraz leczenie chirurgiczne (BGE 2020, SIGN 2018). W pojedynczych publikacjach zalecane były również: wymiana osocza, zmodyfikowana dieta Atkinsa oraz głęboka stymulacja mózgu.

Odnalezione w ramach aktualizacji wytyczne są zgodne z wytycznymi przedstawionymi we wcześniejszym opracowaniu Agencji (OT.4311.4.2017). Według wówczas odnalezionych publikacji ACTH (w tym tetrakozaktyd) zalecano do stosowania u pacjentów z zespołem Westa. Natomiast, nie był on wymieniany w wytycznych w odniesieniu do leczenia padaczki lekoopornej czy zespołu Lennox'a-Gastaut'a. W 2017 r. również nie odnaleziono wytycznych dotyczących leczenia zespołu Kinsbourne'a.

3. Wskazanie dowodów naukowych

3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Analitycy Agencji przeprowadzili aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2017 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających tetrakozaktyd w leczeniu padaczki lekoopornej, padaczki lekoopornej pod postacią zespołu Westa, padaczki lekoopornej pod postacią zespołu Lennox-Gastauta, zespołu Kinsbourne'a – zespołu opsoklonie-mioklonie, zespołu Landaua-Kleffnera – zespołu nabytej afazji z padaczką. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 14.12.2020 r. w bazach medycznych Medline (via Pubmed), Embase (via Ovid) oraz The Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 16.10.2017 r., tj. do aneksu włączano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu OT.4311.4.2017. Przeprowadzoną strategię wyszukiwania przedstawiono w załączniku nr 7.1. do niniejszego opracowania.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy.

Tabela 3. Kryteria selekcji badań do przeglądu Agencji

Element PICOS	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja (P)	Pacjenci pediatryczni z: <ul style="list-style-type: none"> • padaczką lekooporną, • padaczką lekooporną pod postacią zespołu Westa, • padaczką lekooporną pod postacią zespołu Lennox-Gastauta, • zespołem Kinsbourne'a – zespołem opsoklonie-mioklonie, • zespołem Landaua-Kleffnera – zespołem nabytej afazji z padaczką; 	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia.
Interwencja (I)	Synacthen / Synacthen Depot / tetrakozaktyd	
Komparator (C)	Nie ograniczono	
Punkty końcowe (O)	Dotyczące skuteczności i/lub bezpieczeństwa stosowania ocenianej interwencji w analizowanej populacji pacjentów.	Inne niż zdefiniowane w kryterium włączenia, m.in. dotyczące farmakokinetyki i farmakodynamiki.
Typ badań (S)	Do niniejszego opracowania włączano dowody naukowe z najwyższego poziomu wiarygodności [#] : <ul style="list-style-type: none"> • opracowania wtórne: przeglądy systematyczne badań randomizowanych bez/z metaanalizą, • eksperymentalne badania kliniczne z randomizacją, • eksperymentalne badania kliniczne bez randomizacji, • prospektywne badania obserwacyjne, • badania retrospektywne, • serie i opisy przypadków. Ponadto, w ramach niniejszego przeglądu włączano również wytyczne kliniczne.	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia, w tym: <ul style="list-style-type: none"> • prace pogładowe, • przeglądy niesystematyczne.
Inne	<ul style="list-style-type: none"> • Publikacje dostępne w pełnym tekście; • Publikacje dostępne w języku angielskim lub polskim. 	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia, w tym: <ul style="list-style-type: none"> • publikacje dostępne jedynie w postaci abstraktów / posterów konferencyjnych, • badania opublikowane jedynie w postaci protokołów z badań (opisujące wyłącznie metodykę badania), • publikacje w innych językach niż wskazane w kryteriach włączenia.

[#] W ramach przeglądu systematycznego Agencji z 2017 r. (OT.4311.4.2017) dowodami naukowymi z najwyższego poziomu wiarygodności dla zespołu Westa był przegląd systematyczny oraz badania RCT, dla zespołów Lennox-Gastauta, Landaua-Kleffnera: badania retrospektywne. W opracowaniu z 2017 r. nie odnaleziono badań dla zastosowania tetrakozaktydu w leczeniu pacjentów z zespołem Kinsbourne'a.

Selekcję badań wykonywało dwóch analityków pracujących niezależnie. Przegląd przeprowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. W przypadku rozbieżności, badania włączano/wyłączano w drodze konsensusu. Osiągnięto 100% zgodności między analitykami.

3.2. Opis badań włączonych do analizy

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego do niniejszej analizy włączono⁵:

- przegląd systematyczny badań RCT z metaanalizą Li 2020, w którym dokonano porównania prednizolonu/prednizonu z ACTH/tetrakozaktydem w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa u pacjentów z zespołem Westa;
- badanie RCT Dressler 2019, w którym porównywano dietę ketogeniczną z syntetycznym ACTH w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa u pacjentów z zespołem Westa;
- badanie RCT ICISS, w którym porównywano terapię hormonalną (prednizolon lub tetrakozaktyd depot) z leczeniem skojarzonym: wigabatryna + terapia hormonalna u pacjentów z zespołem Westa (O'Callaghan 2017, O'Callaghan 2018 – w niniejszym opracowaniu w ramach opisu skuteczności przedstawiono wyniki z najdłuższego dostępnego okresu obserwacji, tj. z publikacji O'Callaghan 2018, natomiast pozostałe wyniki z publikacji O'Callaghan 2017 zostały uwzględnione w przeglądzie systematycznym Li 2020, patrz. wyżej; dodatkowo w ramach analizy bezpieczeństwa przedstawiono szczegółowe wyniki z publikacji O'Callaghan 2017);
- badanie RCT Gowda 2019, w którym porównywano kortykotropinę/ACTH z prednizolonem w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa u pacjentów z zespołem Westa (niniejsze badanie również zostało uwzględnione w przeglądzie systematycznym Li 2020 i w związku z tym odstępiono od opisywania jego wyników odrębnie; natomiast dokonano weryfikacji wyników z publikacją Li 2020).

W ramach dodatkowych informacji o bezpieczeństwie opisano badanie prospektywne Kutluk 2020, w którym oceniano wpływ produktu Synacthen Depot na mięsień sercowy u pacjentów z zespołem Westa.

Tabela 4. Skrócowa charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Dressler 2019 <u>Źródło finansowania</u> : brak	Jednoośrodkowe, randomizowane badanie kontrolowane (RCT) oraz badanie przeprowadzone w układzie grup równoległych (PC) z udziałem niemowląt z zespołem Westa , w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo diety ketogenicznej z wysokimi dawkami syntetycznego ACTH. <u>Okres badania</u> : czerwiec 2008 r. – kwiecień 2017 r. <u>Interwencje</u> : <ul style="list-style-type: none"> • Grupa ACTH: syntetyczne ACTH w dawce 150 IU/m² podawane w dwóch dzielonych dawkach dziennie przez 2 tygodnie (następnie dawkę stopniowo zmniejszano); • Grupa KD: dieta ketogeniczna (stosunek tłuszczów do pozostałych składników od 1:1 do 3:1). <u>Całkowity czas terapii ACTH</u> : 28 dni.	Niemowlęta z zespołem Westa zdiagnozowanym wg ILAE (ang. International League Against Epilepsy) na podstawie monitorowania EEG. Pacjenci, którzy nie mogli zostać zrandomizowani trafili do części badania zaprojektowanego w układzie grup równoległych. <u>Liczba pacjentów: 101</u> RCT N=32 <ul style="list-style-type: none"> • Grupa RCT ACTH N=16 • Grupa RCT KD N=16 PC N=69 <ul style="list-style-type: none"> • Grupa PC ACTH N=32 • Grupa PC KD=37 	<u>Pierwszorzędowy punkt końcowy</u> : <ul style="list-style-type: none"> • wskaźnik remisji elektroklinicznie potwierdzonych (ustąpienie napadów i hipsarytmii w zapisie EEG) w 28 dniu obserwacji. <u>Pozostałe wybrane punkty końcowe</u> : <ul style="list-style-type: none"> • czas do remisji (dni); • częstość nawrotów; • ocena długoterminowej remisji; • profil bezpieczeństwa.

⁵ W ramach przeglądu odnaleziono również badanie retrospektywne oceniające terapię cyklofosfamidem ACTH i immunoglobulinami w zespole Kinsbourne'a; jednak w badaniu tym jako ACTH podawano inny produkt leczniczy niż Synacthen, Synacthen Depot (tetrakozaktyd), tj. Acthar Gel, którego substancją czynną stanowi preparat o przedłużonym uwalnianiu zawierający oczyszczony świński analog ACTH. Z uwagi na niezgodność interwencji badanie to nie zostało przedstawione w niniejszym raporcie.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
ICISS (O'Callaghan 2018, O'Callaghan 2017) <u>Źródło finansowania:</u> The Castang Foundation, Bath Unit for Research in Paediatrics, National Institute of Health Research, the Royal United Hospitals Bath NHS Foundation Trust, BRONNER-BENDER Stiftung/Gernsbach, University Children's Hospital Zurich.	Wieloośrodkowe, otwarte RCT z udziałem niemowląt z zespołem Westa , w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo terapii hormonalnej (TH, prednizolon lub tetrakozaktyd depot) z leczeniem skojarzonym: wigabatryna + terapia hormonalna. <u>Okres obserwacji:</u> osiągnięcie wieku 18 miesięcy. <u>Interwencje:</u> <ul style="list-style-type: none"> Grupa TH: prednizolon (p.o., 10 mg x 4/dzień przez 2 tyg.) lub tetrakozaktyd depot (Synacthen Depot, i.m., 0,5 mg co drugi dzień przez 2 tyg.) Grupa WIG+TH: wigabatryna (p.o., 50 mg/kg/dzień pierwsze dwie dawki, po 24 h zwiększenie do 100 mg/kg/dzień, jeśli napady nadal występowały po kolejnych 72 h podano dawkę 150 mg/kg/dzień, czas terapii: 3 mies.), dawkowanie TH j.w. W badaniu dopuszczano modyfikację dawek poszczególnych interwencji.	Niemowlęta w wieku od 2 do 14 miesięcy z zespołem Westa zdiagnozowane klinicznie na podstawie zapisów EEG (ocenionych również przez neurofizjologów w zakresie hipsarytmii). <u>Liczba pacjentów:</u> Analiza podstawowa (okres obserwacji: 42 dni), N = 377: <ul style="list-style-type: none"> TH N = 191 WIG+TH N = 186 Analiza w 18 mies., N = 362: <ul style="list-style-type: none"> TH N = 181 WIG+TH N = 181 	<u>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</u> <ul style="list-style-type: none"> ustąpienie napadów zdefiniowane jako brak napadów w dniach od 14 do 42 od włączenia do badania; rozwój pacjenta w wieku 18 mies. mierzony wg. skali VABS; <u>Pozostałe wybrane punkty końcowe:</u> <ul style="list-style-type: none"> występowanie jakichkolwiek napadów padaczkowych.

Analitycy Agencji przeprowadzili ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniach ICISS oraz Dressler 2019 wykorzystując standardowe narzędzie Cochrane Collaboration (zgodnie z zaleceniami Cochrane Handbook).

Tabela 5. Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB) wg Cochrane Handbook

Badanie	Rodzaj błędu						
	Selekcji		Wykonania	Detekcji	Utraty	Raportowania	Inny
	losowy przydział do grup	utajnienie kodu randomizacji					
Dressler 2019 (RCT)	niskie	niskie	wysokie	wysokie	niskie	niskie	niskie
ICISS	niskie	niskie	niejasne	niejasne	niskie	niskie	niejasne

W badaniu Dressler 2019 ryzyko błędów wykonania oraz detekcji oceniono jako wysokie – nie wskazano, czy w badaniu zastosowano zaślepienie uczestników i personelu oraz czy ocena wyników dokonana została z jego zachowaniem. W badaniu ICISS ryzyko błędów wykonania oraz detekcji było niejasne, w publikacji O'Callaghan 2018 i O'Callaghan 2017 częściowo opisano, że w stosunku do wybranego personelu było zastosowane maskowanie (nie wskazano, czy zastosowano zaślepienie w stosunku do wszystkich uczestników i personelu badania). Ryzyko wystąpienia innych błędów jest niejasne z uwagi na fakt, że w badaniu ICISS część autorów zadeklarowała potencjalny konflikt interesów.

Ponadto, część PC badania Dressler 2019 oceniono w skali NICE na 7 z 8 możliwych punktów (badanie nie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku).

Ograniczenia badań i analizy:

- W niniejszej aktualizacji przeglądu z opracowania OT.4311.4.2017 nie odnaleziono dowodów naukowych dla wskazań innych niż zespół Westa;
- Przegląd systematyczny Li 2020 oceniono z wykorzystaniem skali AMSTAR II – patrz. tabela 6. niniejszego raportu; ponadto przeprowadzono ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniach Dressler 2019 i ICISS wykorzystując standardowe narzędzie Cochrane Collaboration (zgodnie z zaleceniami Cochrane Handbook) oraz NICE (patrz. powyżej);

- W publikacji O'Callaghan 2018 (badanie ICISS) dostępne wyniki obejmowały wszystkich pacjentów leczonych TH – nie analizowano podgrupy pacjentów leczonych wyłącznie tetrakozaktydem depot; w grupie TH jedynie około 30% było leczonych tetrakozaktydem depot, pozostali pacjenci otrzymywali prednizolon (w grupie WIG+TH, WIG+tetrakozaktyd otrzymywało około 27% pacjentów); jednocześnie należy zaznaczyć, że w publikacji O'Callaghan 2017 wyodrębniano wyniki ze względu na substancję podawaną w ramach terapii hormonalnej (tetrakozaktyd i prednizolon), a jej wyniki zostały uwzględnione w przeglądzie Li 2020;
- W metaanalizie Li 2020, pomiędzy włączonymi badaniami wykazano istotną heterogeniczność, co może mieć wpływ na jakość przedstawianych wyników.

3.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

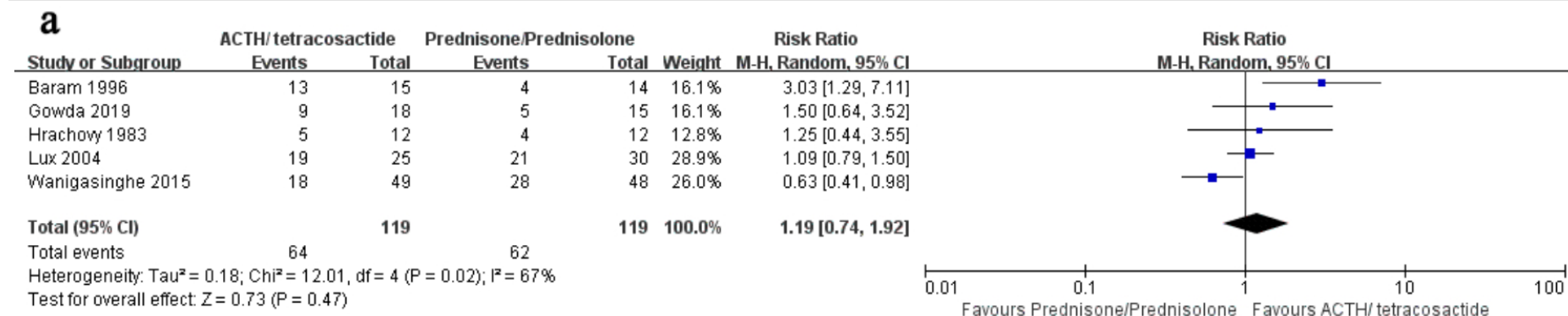
Opracowanie wtórne

Tabela 6. Skrócowa charakterystyka i wyniki przeglądu systematycznego z metaanalizą Li 2020

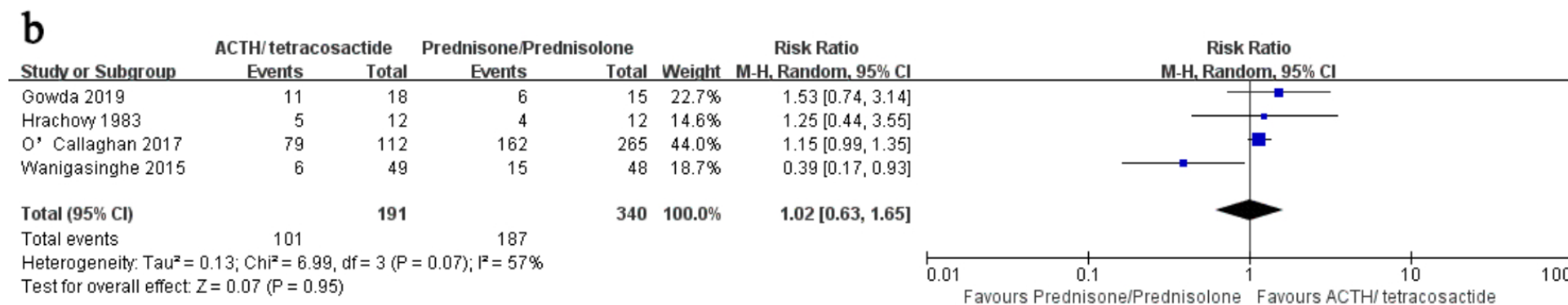
Przegląd systematyczny	Metodyka	Wyniki	Ocena przeglądu										
<p>Li 2020</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> brak informacji</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</p>	<p>Celem przeprowadzonej metaanalizy RCT było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa ACTH/tetrakozaktydu i prednizolony/prednizonu i w leczeniu napadów zgięciowych/zespołu Westa.</p> <p>Przeszukane bazy: MEDLINE (od 1950 r. do 02.2019 r.), Embase (od 1974 r. do 02.2019 r.), Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL, 2019).</p> <p>Zastosowane hasła: <i>spasms, infantile, West syndrome, hypsarrhythmia, infantile spasms, prednisone, prednisolone, dexamethasone, ACTH, tetracosactide.</i></p> <p>Przeanalizowano referencje odnalezionych publikacji oraz rejestr ClinicalTrials.gov.</p> <p>PICOS: P: napady zgięciowe/zespół Westa; I/C: ACTH/tetrakozaktyd vs prednizon/prednizon (PRD/PRDL) O: ustąpienie napadów (w dniach 14-42 od rozpoczęcia terapii); ustąpienie hipsarytmii w EEG; zdarzenia niepożądane; S: RCT.</p>	<p>Do metaanalizy włączono 6 RCT, w których analizowano dane łącznie 616 pacjentów (w badaniach Wanigasinghe 2015, Wanigasinghe 2017 analizowano tą samą grupę pacjentów):</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Hrachovy 1983:</u> ACTH (20-30 jednostek/dzień) vs PRD (2 mg/kg/dzień), czas obserwacji: 12-33 mies.; • <u>Baram 1996:</u> ACTH (150 jednostek/m²/dzień) vs PRD (2 mg/kg/dzień), czas obserwacji: 2-48 mies.; • <u>Lux 2004:</u> PRDL (40-60 mg/dzień) vs tetrakozaktyd (40-60 jednostek), czas obserwacji: 29 dni; • <u>Wanigasinghe 2015, Wanigasinghe 2017:</u> syntetyczny ACTH (40-60 jednostek) vs PRDL (40-60 mg/dzień), czas obserwacji: 42 dni (Wanigasinghe 2015) i 12 mies. (Wanigasinghe 2017); • <u>O'Callaghan 2017:</u> PRDL (40-60 mg/dzień) vs tetrakozaktyd (40-60 jednostek), czas obserwacji: 6 tyg.; • <u>Gowda 2019:</u> ACTH (100 jednostek w przeliczeniu na powierzchnię ciała pacjenta/dzień) vs PRDL (4 mg/kg/dzień), czas obserwacji: 6 mies. <p>Tabela 7. Wyniki metaanalizy w zakresie skuteczności (patrz. również ryc. 1-3. niniejszego opracowania)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>ACTH/tetrakozaktyd vs PRD/PRDL</th> </tr> <tr> <th></th> <th>RR [95% CI]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ustąpienie napadów w 14 dniu od rozpoczęcia leczenia (raportowane w 5 RCT, N=238, heterogeniczność: I² = 67%, p=0,02)</td> <td>1,19 [0,74; 1,92]</td> </tr> <tr> <td>ustąpienie napadów w okresie od 14 dnia do 6 tygodni od rozpoczęcia leczenia (raportowane w 4 RCT, N=531, heterogeniczność: I² = 57%, p=0,07)</td> <td>1,02 [0,63; 1,65]</td> </tr> <tr> <td>ustąpienie hipsarytmii w EEG (raportowane w 4 RCT, N=532, heterogeniczność: I² = 79%, p=0,003)</td> <td>1,14 [0,71; 1,81]</td> </tr> </tbody> </table>		ACTH/tetrakozaktyd vs PRD/PRDL		RR [95% CI]	ustąpienie napadów w 14 dniu od rozpoczęcia leczenia (raportowane w 5 RCT, N=238, heterogeniczność: I ² = 67%, p=0,02)	1,19 [0,74; 1,92]	ustąpienie napadów w okresie od 14 dnia do 6 tygodni od rozpoczęcia leczenia (raportowane w 4 RCT, N=531, heterogeniczność: I ² = 57%, p=0,07)	1,02 [0,63; 1,65]	ustąpienie hipsarytmii w EEG (raportowane w 4 RCT, N=532, heterogeniczność: I ² = 79%, p=0,003)	1,14 [0,71; 1,81]	<p>Przegląd systematyczny został oceniony przez analityków Agencji wg skali AMSTAR II, jako przegląd umiarkowanej jakości⁶</p> <p>Jakość dowodów autorzy przeglądu ocenili z wykorzystaniem narzędzi do oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego wg Cochrane Reviews (Cochrane Risk of Bias Tool). Wskazano, że w jednej z publikacji przedstawiono wyniki niekompletne. Ponadto wśród ocenianych badań w trzech z nich raportowano wysokie ryzyko wystąpienia błędów: wykonania (brak zaślepienia osób wykonujących badanie w zakresie punktów końcowych w badaniach Lux 2004 i O'Callaghan 2017), detekcji (w badaniu Lux 2004) i utraty (w badaniu Wanigasinghe 2017).</p>
	ACTH/tetrakozaktyd vs PRD/PRDL												
	RR [95% CI]												
ustąpienie napadów w 14 dniu od rozpoczęcia leczenia (raportowane w 5 RCT, N=238, heterogeniczność: I ² = 67%, p=0,02)	1,19 [0,74; 1,92]												
ustąpienie napadów w okresie od 14 dnia do 6 tygodni od rozpoczęcia leczenia (raportowane w 4 RCT, N=531, heterogeniczność: I ² = 57%, p=0,07)	1,02 [0,63; 1,65]												
ustąpienie hipsarytmii w EEG (raportowane w 4 RCT, N=532, heterogeniczność: I ² = 79%, p=0,003)	1,14 [0,71; 1,81]												

⁶ umiarkowana jakość – przegląd charakteryzuje się więcej niż jednym ograniczeniem, ale nie są to wady krytyczne. Przegląd umiarkowanej jakości umożliwia wnioskowanie i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań w przedmiotowym problemie decyzyjnym. Źródło: <https://amstar.ca/Amstar-2.php>

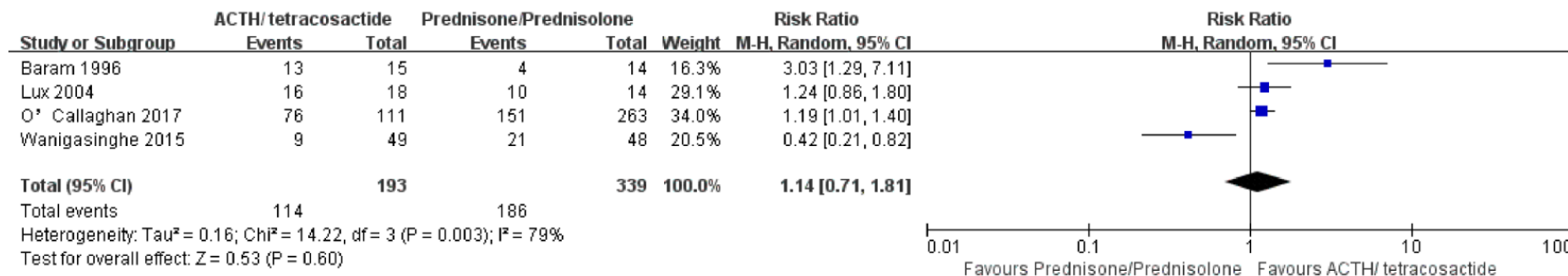
Przegląd systematyczny	Metodyka	Wyniki	Ocena przeglądu												
		<p>Podsumowując, w zakresie ustąpienia napadów oraz hipsarytmii w zapisie EEG nie raportowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupami otrzymującymi ACTH/tetrakozaktyd lub prednizon/prednizolon. Należy zaznaczyć, że wykazano istotną heterogeniczność we włączonych do analizy badaniach.</p> <p>Tabela 8. Wyniki metaanalizy w zakresie bezpieczeństwa – 3 badania RCT, N=343</p> <table border="1" data-bbox="882 368 1738 628"> <thead> <tr> <th data-bbox="882 368 1357 416"></th> <th data-bbox="1357 368 1738 416">ACTH/tetrakozaktyd vs PRD/PRDL</th> </tr> <tr> <th data-bbox="882 416 1357 459"></th> <th data-bbox="1357 416 1738 459">RR [95% CI]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="882 459 1357 502">drażliwość</td> <td data-bbox="1357 459 1738 502">0,79 [0,57; 1,10]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="882 502 1357 545">zwiększony apetyt</td> <td data-bbox="1357 502 1738 545">0,78 [0,57; 1,08]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="882 545 1357 588">przyrost masy ciała</td> <td data-bbox="1357 545 1738 588">0,86 [0,56; 1,32]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="882 588 1357 628">zaburzenia żołądkowo-jelitowe</td> <td data-bbox="1357 588 1738 628">0,60 [0,35; 1,02]</td> </tr> </tbody> </table> <p>W ocenie poszczególnych zdarzeń niepożądanych nie raportowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupami otrzymującymi ACTH/tetrakozaktyd lub prednizon/prednizolon. Natomiast ilościowo więcej zdarzeń niepożądanych raportowano w grupie ACTH/tetrakozaktydu (patrz. ryc. 4. w niniejszym opracowaniu).</p> <p>W pojedynczych badaniach raportowano przerwanie leczenia prednizolonem u jednego pacjenta (2%) z powodu nadciśnienia (Wanigasinghe 2015). Bez podania przyczyny leczenia przerwano w badaniu Lux 2004, w każdej grupie u jednego pacjenta (tetrakozaktyd n/N = 1/25, 4% vs PRDL n/N = 1/30, 3%).</p> <p>Główne wnioski autorów przeglądu:</p> <p>W terapii zespołu Westa ACTH oraz prednizon/prednizon są równie skuteczne w ocenie elektroklinicznej odpowiedzi, co wskazuje, że terapie mogą być traktowane wzajemnie jako alternatywy.</p> <p>ACTH oraz prednizon/prednizon powodują podobne i tolerowalne zdarzenia niepożądane, przy czym częstość ich występowania również jest porównywalna.</p>		ACTH/tetrakozaktyd vs PRD/PRDL		RR [95% CI]	drażliwość	0,79 [0,57; 1,10]	zwiększony apetyt	0,78 [0,57; 1,08]	przyrost masy ciała	0,86 [0,56; 1,32]	zaburzenia żołądkowo-jelitowe	0,60 [0,35; 1,02]	
	ACTH/tetrakozaktyd vs PRD/PRDL														
	RR [95% CI]														
drażliwość	0,79 [0,57; 1,10]														
zwiększony apetyt	0,78 [0,57; 1,08]														
przyrost masy ciała	0,86 [0,56; 1,32]														
zaburzenia żołądkowo-jelitowe	0,60 [0,35; 1,02]														



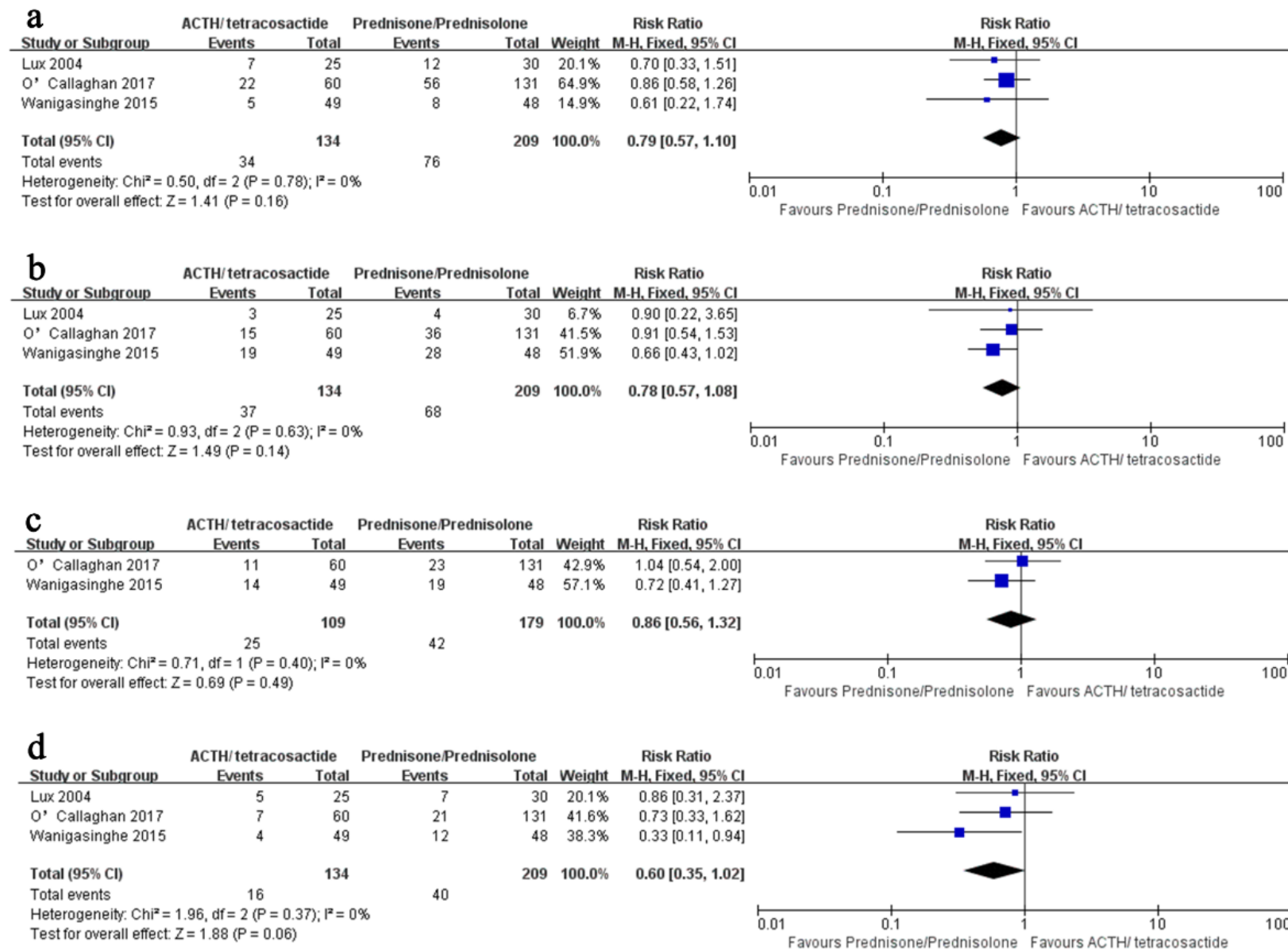
Ryc. 1. Wyniki metaanalizy Li 2020 – ocena punktu końcowego dotyczącego ustąpienia napadów w 14 dni od rozpoczęcia leczenia



Ryc. 2. Wyniki metaanalizy Li 2020 – ocena punktu końcowego dotyczącego ustąpienia napadów w okresie od 14 dnia do 6 tygodni od rozpoczęcia leczenia



Ryc. 3. Wyniki metaanalizy Li 2020 – ocena punktu końcowego dotyczącego ustąpienia hipsarytmii w zapisie EEG



Ryc. 4. Wyniki metaanalizy Li 2020 – zdarzenia niepożądane: a – drażliwość, b – zwiększony apetyt, c – przyrost masy ciała, d – zaburzenia żołądkowo-jelitowe

Badania pierwotne – skuteczność kliniczna**Badanie Dressler 2019 – porównanie ACTH vs KD**

W części RCT mediana follow-up wyniosła: w grupie ACTH 4,2 lat (zakres: 1,4 miesięcy – 8,7 lat), w grupie KD 6,3 lat (zakres: 2 mies. – 8,7 lat). W części PC mediana follow-up wyniosła: w grupie ACTH 2,7 lat (zakres: 1,9 mies. – 10,7 lat), w grupie KD 2,5 lat (zakres: 5,4 mies. – 8,6 lat).

Tabela 9. Wyniki skuteczności z badania Dressler 2019

Punkt końcowy	RCT				PC			
	ACTH N=16	KD N=16	OR [95% CI]	p	ACTH N=32	KD N=37	OR / RD [95% CI]	p
Wskaźnik remisji (elektroklinicznie potwierdzonej), n/N (%)	11/16 (69)	10/16 (62)	1,32 [0,31; 5,7] [#]	0,71 [#]	12/32 (38)	15/37 (41)	0,88 [0,33; 2,32] [#]	0,796 [#]
Czas do remisji (elektroklinicznie potwierdzonej), dni (min-max)	10 (4-35)	13,5 (4-48)	różnica median: -3,5	0,36 [§]	21 (8-55)	15 (1-93)	różnica median: 6	0,43 [§]
Nawrót choroby w ostatnim punkcie obserwacji, n/N (%)	4/11 (36)	4/10 (40)	0,86 (0,15; 5) [#]	0,864 [#]	6/12 (50)	0/15 (0)	0,5 [0,22; 0,78][#]	<0,001[#]
Pacjenci wolni od napadów w ostatnim punkcie obserwacji, n/N (%)	7/16 (44)	6/16 (38)	1,3 [0,32; 5,33] [#]	0,719 [#]	6/32 (19)	15/37 (41)	0,34 [0,11; 1,02] [#]	0,054 [#]

[#] Obliczenia własne w Agencji (w badaniu dokonano porównania KD vs ACTH, dla którego wartości OR i p dostępne są w publikacji źródłowej Dressler 2019)

[§] Wartość p dla porównania KD vs ACTH

W części randomizowanej badania, w żadnym punkcie końcowym nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy porównywanymi grupami. Natomiast, w części PC istotne statystycznie różnice na niekorzyść ACTH raportowano w ilości nawrotów choroby: 50% vs 0%, RD = 0,5 [95% CI = 0,22; 0,78], p<0,001.

Ogólna proporcja pacjentów osiągających (w 28 dniu obserwacji) remisję elektronicznie potwierdzoną (pierwszorzędowy punkt końcowy) była podobna w porównywanych grupach (RCT ACTH vs KD = 62% vs 69%; PC ACTH vs KD = 38% vs 41%).

Dodatkowo, w badaniu dokonano analizy subgrup ze względu na wcześniejsze zastosowanie (lub brak) wigabatryny (ocena wszystkich pacjentów, bez randomizacji). W ocenie pierwszorzędowego punktu klinicznego, tj. wskaźnika remisji w 28 dniu obserwacji:

- w populacji pacjentów nieleczonych wcześniej wigabatryną (N=50) raportowano **różnice istotne statystycznie na korzyść ACTH** (N=20) w porównaniu z KD (N=30), odpowiednio: 80% (n=16) vs 47% (n=14); **OR = 4,57 [95% CI = 1,23; 16,93], p=0,023⁷**.
- w populacji pacjentów, u których wcześniej zastosowano wigabatrynę (N=51) raportowano różnice nieistotne statystycznie pomiędzy grupą ACTH (N=28) a KD (N=23), odpowiednio: 25% (n=7) vs 48% (n=11); OR=0,36 [95% CI = 0,11; 1,19], p=0,094⁸.

⁷ Obliczenia własne Agencji (w badaniu dokonano porównania KD vs ACTH, dla którego wartości OR i p dostępne są w publikacji źródłowej Dressler 2019).

⁸ j.w.

Badanie ICISS (O'Callaghan 2018) – porównanie terapia hormonalna (TH, prednizolon lub tetrakozaktyd depot) z leczeniem skojarzonym wigabatryną z TH (WIG+TH)

Tabela 10. Wyniki skuteczności z badania ICISS (O'Callaghan 2018)

Punkt końcowy	TH N=181	WIG+TH N=181	RR/MD [95% CI]	P
wystąpienie napadów zgięciowych w 18 mies., n/N (%)	28/178 (15,7)	27/180 (15)	RR 1,05 [0,64; 1,71] [§]	0,848 [§]
wystąpienie jakichkolwiek napadów padaczkowych w 18 mies., n/N (%)	51/177 (29)	54/178 (30)	RR 0,95 [0,69; 1,31] [§]	0,753 [§]
rozwój pacjenta w wieku 18 mies. mierzony wg skali VABS, średnia wyników (SE)	72,7 (1,4)	73,9 (1,3)	MD -1,2 [-4,9; 2,6] [#]	0,55
rozwój pacjenta w wieku 18 mies. mierzony wg skali VABS w grupie dzieci z <u>wysokim ryzykiem upośledzenia</u> rozwoju w momencie randomizacji, średnia wyników (SE)	64,1 (1,4)	63,6 (1,2)	MD 0,5 [3,1; 4,1] [#]	0,79
rozwój pacjenta w wieku 18 mies. mierzony wg skali VABS w grupie dzieci z <u>niższym ryzykiem upośledzenia</u> rozwoju w momencie randomizacji, średnia wyników (SE)	82,7 (2,0)	86,5 (1,8)	MD -3,8 [-9; 1,5]	0,15

[§] Obliczenia własne w Agencji (w badaniu dokonano porównania WIG+TH vs TH, dla którego poszczególne parametry dostępne są w publikacji Źródłowej O'Callaghan 2018)

[#] parametry oszacowane dla porównania WIG+TH vs TH

Nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy porównywanymi grupami (WIG+TH vs TH) w zakresie występowania napadów zgięciowych, jakichkolwiek innych napadów padaczkowych w 18 mies., a także rozwoju pacjenta w wieku 18 mies. mierzonego wg skali VABS w populacji ogółem oraz niezależnie od poziomu ryzyka upośledzenia w momencie randomizacji.

Badania pierwotne – bezpieczeństwo

Badanie Dressler 2019 – porównanie ACTH vs KD

W części RCT mediana follow-up wyniosła: w grupie ACTH 4,2 lat (zakres: 1,4 miesiący – 8,7 lat), w grupie KD 6,3 lat (zakres: 2 mies. – 8,7 lat). W części PC mediana follow-up wyniosła: w grupie ACTH 2,7 lat (zakres: 1,9 mies. – 10,7 lat), w grupie KD 2,5 lat (zakres: 5,4 mies. – 8,6 lat).

Tabela 11. Wyniki bezpieczeństwa z badania Dressler 2019

Punkt końcowy	RCT				PC			
	ACTH N=16	KD N=16	RD [95% CI]	p	ACTH N=32	KD N=37	OR [95% CI]	p
Zdarzenia niepożądane (ZN), n/N (%)	16/16 (100)	14/16 (88)	0,13 [-0,04; 0,29] [#]	0,131 [#]	29/32 (91)	28/37 (76)	3,11 [0,76; 12,68] [#]	0,114 [#]

[#] Obliczenia własne w Agencji (w badaniu dokonano porównania KD vs ACTH, dla którego wartości OR i p dostępne są w publikacji Źródłowej Dressler 2019)

Nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupą ACTH i KD w występowaniu zdarzeń niepożądanych zarówno w części RCT jak i PC badania.

Tabela 12. Wyniki bezpieczeństwa z badania Dressler 2019 – ocena zdarzeń niepożądanych wśród wszystkich pacjentów badania występujących u co najmniej 25% pacjentów w którejkolwiek z grup

Punkt końcowy	ACTH N=48	KD N=53
	n (%)	
ZN ogółem	45 (94)	42 (79)
ZN wymagające interwencji	45 (94)	16 (30)
Podwyższony poziom trójglicerydów	NR	16 (30)
Zaparcia	NR	14 (26)

Punkt końcowy	ACTH N=48	KD N=53
	n (%)	
Ciała ketonowe > 5mmol/l ¹	NR	13 (25)
Hipertonia (zwiększone napięcie mięśniowe)	41 (85)	NR
Potas (dożylnie) [#]	19 (40)	NR
Zespół Cushinga	17 (35)	NR
Przerost mięśnia sercowego	16 (33)	NR
Leukocytoza	16 (33)	NR
Infekcje	14 (29)	6 (11)
Nadpobudliwość	12 (25)	NR
Trądzik	12 (25)	NR

[#] w publikacji nie podano szczegółów niniejszego punktu końcowego; nie wskazano czy raportowano nieprawidłowe stężenie potasu.

Istotnie statystycznie częściej raportowano konieczność interwencji medycznej w celu leczenia zdarzeń niepożądanych wśród pacjentów leczonych ACTH w porównaniu do KD (analiza wszystkich pacjentów łącznie): ACTH vs KD = 94% vs 30%, p<0,001.

W trakcie terapii ACTH raportowano jeden zgon (z powodu kardiomiopatii).

Badanie ICISS (O'Callaghan 2017) – porównanie profilu bezpieczeństwa prednizolonu, tetrakozaktydu z leczeniem skojarzonym z wigabatryną (WIG+tetrakozaktyd/prednizolon) w 42 dni obserwacji

Tabela 13. Wyniki bezpieczeństwa z badania ICISS – ocena zdarzeń niepożądanych występujących u co najmniej 10% pacjentów w którejkolwiek z grup

Punkt końcowy	tetrakozaktyd N=60	prednizolon N=131	WIG +tetrakozaktyd N=51	WIG +prednizolon N=135
	n (%)			
zawroty głowy	0	3 (2)	12 (24)	33 (24)
zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej	10 (17)	13 (10)	5 (10)	7 (5)
zaburzenia żołądkowo-jelitowe	6 (10)	20 (15)	6 (12)	17 (13)
hipertonie (zwiększone napięcie mięśniowe)	6 (10)	3 (2)	3 (6)	0
zwiększony apetyt	15 (25)	36 (27)	10 (20)	25 (19)
zakażenia	8 (13)	11 (8)	4 (8)	10 (7)
drażliwość	21 (35)	54 (41)	16 (31)	45 (33)
zaburzenia neuropsychiatryczne (zaburzenia snu)	8 (13)	27 (21)	7 (14)	22 (16)
przyrost masy ciała	11 (18)	23 (18)	8 (16)	16 (12)
zaburzenia ruchu	0	2 (2)	6 (12)	8 (6)

W grupie tetrakozaktydu najczęściej raportowano drażliwość (35% pacjentów), zwiększony apetyt (25%), przyrost masy ciała (18%) i zaburzenia żołądkowo-jelitowe (17%). Ciężkie zdarzenia niepożądane dotyczyły: zaburzeń gospodarki wodno-elektrolitowej (2 pacjentów, 3%), zaburzeń żołądkowo-jelitowych, zakażeń i drażliwości (odpowiednio każde 1 pacjent, 2%).

3.4. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Badanie prospektywne Kutluk 2020 – wpływ produktu Synacthen Depot na mięsień sercowy u pacjentów z zespołem Westa

W badaniu prospektywnym Kutluk 2020 wzięło udział 18 pacjentów (niemowlęta w wieku < 24 mies. życia, średnia wieku: 7,3 +/- 3,6 mies.; zakres: 3-21 mies.) z zespołem Westa, którym łącznie podano 18 dawek ACTH (Synacthen Depot w dawce 0,5 mg/kg m.c. < 10 kg; 1 mg/ kg m.c. > 10 kg) w ciągu dwóch miesięcy. Wszystkim pacjentom wykonano EKG (ang. twelve-channel-surface electrocardiogram) przed rozpoczęciem terapii, dwa miesiące po rozpoczęciu terapii (koniec leczenia) oraz kolejne dwa miesiące później (od zakończenia leczenia). Czynność serca (skurczową i rozkurczową) oceniano również przy pomocy USG dopplerowskiego.

Wyniki:

- u żadnego z pacjentów nie raportowano istotnych klinicznie arytmii podczas leczenia produktem Synacthen Depot;
- zarówno w 2. jak i w 4. miesiącu obserwacji średnie tętno pacjentów istotnie się zmniejszyło w porównaniu do baseline ($p=0,02$), natomiast ciśnienie skurczowe i rozkurczowe nie uległo zmianie ($p>0,05$);
- w trakcie terapii ACTH raportowano łagodny przerost przegrody serca oraz wzrost wskaźnika masy lewej komory serca (LVMI, ang. left ventricle mass index); przerost przegrody wykazał progresję w czwartym miesiącu po zakończeniu terapii ACTH:
 - zarówno w 2. jak i w 4. miesiącu obserwacji raportowano istotnie statystycznie zwiększoną grubość przegrody międzykomorowej w skurczu (IVSs, ang. interventricular septum diameter in systole) i rozkurczu (IVSd, ang. interventricular septum diameter in diastole), $p<0,01$;
 - zarówno w 2. jak i w 4. miesiącu obserwacji raportowano istotnie statystycznie zwiększoną wartość frakcji skracania wsierdza (FS, ang. fractional shortening) lewej komory serca ($p=0,04$);
 - nie raportowano różnic istotnych statystycznie w pomiarach wymiaru końcowo-rozkurczowego (LVEDd, ang. left ventricular end-diastolic diameter) i końcowoskurczowego (LVESd, ang. left ventricular end-systolic diameter) komory lewej oraz przegrody międzykomorowej i ściany tylnej (IVSd/LVPWd, ang. interventricular septal thickness at diastole / left ventricular posterior wall end-diastole), $p>0,05$.

Wnioski autorów badania: Niskie dawki oraz krótkotrwałe leczenie produktem Synacthen Depot pacjentów z zespołem Westa może mieć wpływ na przerost mięśnia sercowego. Leczenie ACTH nie ma znaczących skutków ubocznych na czynność serca.

Informacje na podstawie odnalezionych charakterystyk produktów leczniczych z innych krajów oraz ulotek produktów Synacthen i Synacthen Depot

Dla leku Synacthen, Synacthen Depot działaniami niepożądanymi raportowanymi spontanicznie lub pochodzącymi z literatury (częstość nieznana) związanymi z tetrakozaktydem są: zaburzenia układu immunologicznego, w tym reakcje nadwrażliwości (szczególnie u pacjentów podejrzanych o alergię, np. astmę) oraz zaburzenia endokrynologiczne, w tym krwotok nadnerczy.

W australijskiej charakterystyce produktu Synacthen wskazano, że reakcje nadwrażliwości raportowane są rzadko, tj. u od $\geq 0,01\%$ do $<0,1\%$ pacjentów.

Do innych działań związanych z efektami glikokortykoidowym i mineralokortykoidowym należą:

- infekcje i zarażenia: ropień, zwiększona podatność na infekcje;
- zaburzenia związane z układem krwionośnym i limfatycznym: leukocytoza;
- zaburzenia endokrynologiczne: zespół Cushinga, wtórna niedoczynność kory nadnerczy lub przysadki, szczególnie w okresie stresu, np. po urazie, operacji lub chorobie, nieregularne miesiączki, zmniejszenie tolerancji węglowodanów, hiperglikemia, przejawy utajonej cukrzycy, hirsutyzm;
- zaburzenia metabolizmu i odżywiania: hipokaliemia, niedobór wapnia, zatrzymanie sodu, płynów, zwiększony apetyt;
- zaburzenia psychiczne: euforia, bezsenność, huśtawki nastrojów, zmiany osobowościowe, ciężka depresja lub objawy psychotyczne;
- zaburzenia układu nerwowego: konwulsje, łagodny wzrost ciśnienia wewnątrzczaszkowego z obrzękiem tarczy nerwu wzrokowego, zwykle po leczeniu, zawroty głowy, bóle głowy;
- zaburzenia oczu: wzrost ciśnienia śródgałkowego, jaskra, zaćma podtorebkowa, wytrzeszcz;

- zaburzenia serca: zastoinowa niewydolność serca, odwracalny przerost serca (może wystąpić w pojedynczych przypadkach u niemowląt i małych dzieci leczonych przed długi okres wysokimi dawkami),
- zaburzenia naczyniowe: zapalenie naczyń krwionośnych, choroba zakrzepowo-zatorowa, nadciśnienie tętnicze;
- zaburzenia żołądkowo-jelitowe: zapalenie trzustki, wrzód trawienny z możliwą perforacją i krwotokiem, zapalenie przełyku, rozdęcie jamy brzusznej;
- zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: atrofia skóry, wybroczyny i siniaki, rumień, nadmierna potliwość, trądzik i nadmierna pigmentacja skóry;
- zaburzenia mięśniowo-szkieletowe o tkanki łącznej: aseptyczna martwica głowy kości udowej i naramiennej, złamania rdzenia kręgowego, zanik mięśni, miopatia, osteoporoza, osłabienie mięśni, patologiczne złamanie kości długich, pęknięcie ścięgna;
- zaburzenia ogólne i w miejscu podania: reakcje nadwrażliwości, opóźnienie wzrostu, zwiększenie masy ciała, upośledzenie procesów gojenia się;
- badania: 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.

[SmPC Synacthen 2020 (Australia), SmPC Synacthen, Synacthen Depot 2019 (UK), SmPC Synacthen, Synacthen Depot 2020 (NZ)]

3.5. Podsumowanie

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono i włączono do analizy wyłącznie dowody naukowe dotyczące zespołu Westa: przegląd systematyczny badań RCT z metaanalizą Li 2020, w którym dokonano porównania prednizolonu/prednizonu z ACTH/tetrakozaktydem oraz badania RCT: Dressler 2019, w którym porównywano dietę ketogeniczną z syntetycznym ACTH i ICISS, w którym porównywano terapię hormonalną (prednizolon lub tetrakozaktyd depot) z leczeniem skojarzonym: wigałatryna + terapia hormonalna. Do analizy również włączono badanie RCT Gowda 2019, w którym porównywano kortykotropinę/ACTH z prednizolonem, natomiast zostało ono opisane w ramach przeglądu Li 2020 (w związku z tym odstąpiono od opisywania jego wyników odrębnie). 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. padaczki lekoopornej, zespołu Lennox-Gastauta, zespołu Kinsbourne'a oraz zespołu Landau-Kleffnera. Odnalezione dowody naukowe charakteryzowały się nielicznymi ograniczeniami, a przegląd systematyczny Li 2020 oceniono jako przegląd umiarkowanej jakości wg AMSTAR II. Zgodnie z interpretacją wyników skali AMSTAR II przegląd umiarkowanej jakości umożliwia wnioskowanie i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań w przedmiotowym problemie decyzyjnym).

Metaanaliza Li 2020 wykazała, że w zakresie ustąpienia napadów oraz hipsarytmii w zapisie EEG nie raportowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupami otrzymującymi ACTH/tetrakozaktyd lub prednizon/prednizolon. Ponadto, w ocenie poszczególnych zdarzeń niepożądanych również nie raportowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupami otrzymującymi ACTH/tetrakozaktyd lub prednizon/prednizolon. Według autorów publikacji Li 2020, w terapii zespołu Westa, ACTH oraz prednizolon/prednizon są równie skuteczne w ocenie elektroklinicznej odpowiedzi oraz mają podobny tolerowalny profil bezpieczeństwa co wskazuje, że terapie mogą być traktowane wzajemnie jako alternatywy.

W badaniu Dressler 2019, w części randomizowanej badania, w żadnym punkcie końcowym nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy porównywanymi grupami. Podobnie w badaniu ICISS (O'Callaghan 2018), w którym również nie wykazano różnic istotnych statystycznie w ocenianych punktach końcowych w tym w zakresie występowania napadów zgięciowych i jakichkolwiek innych napadów padaczkowych. Natomiast, w części PC badania Dressler 2019 istotne statystycznie różnice na niekorzyść ACTH raportowano w ilości nawrotów choroby: 50% vs 0%, RD = 0,5 [95% CI = 0,22; 0,78], $p < 0,001$. Ogólna proporcja pacjentów osiagających (w 28 dniu obserwacji) remisję elektronicznie potwierdzoną (w badaniu Dressler 2019) była podobna w porównywanych grupach (RCT ACTH vs KD = 62% vs 69%; PC ACTH vs KD = 38% vs 41%).

Ponadto, w badaniu ICISS dokonano oceny rozwoju pacjenta w wieku 18 mies. mierzonego wg skali VABS w populacji ogółem oraz niezależnie od poziomu ryzyka upośledzenia w momencie randomizacji, gdzie nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy porównywanymi grupami (WIG+TH vs TH). Autorzy badania ICISS wskazali, że terapia kombinowana nie wpłynęła na poprawę rozwoju pacjentów lub punktów dot. występowania napadów padaczkowych ocenianych w 18 mies. Ponadto, zaznaczyli, że dłuższy czas leczenia związany był z gorszymi wynikami. Podkreślono, że poprawę wyników można uzyskać dzięki szybkiej diagnozie oraz skutecznemu leczeniu napadów zgięciowych.

W zakresie oceny bezpieczeństwa w badaniu Dressler 2019 nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupą ACTH i KD w występowaniu zdarzeń niepożądanych (zarówno w części RCT jak i PC badania), ale istotnie statystycznie częściej raportowano konieczność interwencji medycznej w celu leczenia zdarzeń niepożądanych wśród pacjentów leczonych ACTH w porównaniu do KD (analiza wszystkich pacjentów łącznie: RCT+PC): ACTH vs KD = 94% vs 30%, $p < 0,001$. W badaniu ICISS w ramach zdarzeń niepożądanych w grupie tetrakozaktydu najczęściej raportowano: drażliwość (35%), zwiększony apetyt (25%), przyrost masy ciała (18%) i zaburzenia żołądkowo-jelitowe (17%). Ciężkie zdarzenia niepożądane dotyczyły: zaburzeń gospodarki wodno-elektrolitowej (2 pacjentów, 3%), zaburzeń żołądkowo-jelitowych, zakażeń i drażliwości (odpowiednio każde 1 pacjent, 2%).

W badaniu prospektywnym Kutluk 2020 u żadnego z pacjentów nie raportowano istotnych klinicznie arytmii podczas leczenia produktem Synacthen Depot. Ponadto zarówno w 2. jak i w 4. miesiącu obserwacji średnie tętno pacjentów istotnie się zmniejszyło w porównaniu do baseline ($p=0,02$). W trakcie terapii produktem Synacthen Depot raportowano łagodny przerost przegrody serca oraz wzrost wskaźnika masy lewej komory serca. Autorzy badania wskazali, że niskie dawki oraz krótkotrwałe leczenie produktem Synacthen Depot pacjentów z zespołem Westa może mieć wpływ na przerost mięśnia sercowego, ale terapia ACTH nie niesie za sobą znaczących skutków ubocznych na czynność serca.

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 Landaua-Kleffnera (patrz. również rozdz. 1. niniejszego opracowania, w którym omówiono Stanowiska Rady Przejrzystości oraz Rekomendację Prezesa Agencji z 2017 r.). 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 Landaua-Kleffnera; Inutsuka 2006: poprawa u 1 z 4 pacjentów z padaczkami w tym z zespołem Landaua-Kleffnera). Należy jednak podkreślić, że liczebności populacji w w/w badaniach były niskie (od 4 do 30 pacjentów), co związane jest z rzadkim charakterem w/w jednostek chorobowych. W opracowaniu OT.4311.4.2017 również nie odnaleziono badań dla zastosowania tetrakozaktydu w leczeniu pacjentów z zespołem Kinsbourne'a.

4. Opinie ekspertów klinicznych

W ramach prac nad raportem OT.4311.4.2017 Synacthen, Synacthen Depot wystąpiono z prośbą o opinie do 3 ekspertów i nie otrzymano żadnej odpowiedzi.

W związku z powyższym analitycy Agencji zwrócili się do 3 ekspertów klinicznych z prośbą o opinie w przedmiotowej sprawie. Do dnia zakończenia prac nad niniejszym raportem nie otrzymano opinii.

5. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednim opracowaniu Agencji (OT.4311.4.2017) dotyczącym 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, w zakresie istnienia nowych wytycznych praktyki klinicznej oraz istnienia nowych dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej.

Na podstawie opracowania OT.4311.4.2017 w 2017 r. w ocenie w/w technologii medycznej wydano **pozytywne Stanowiska Rady Przejrzystości** oraz **pozytywną Rekomendację Prezesa** (nr w BIP AOTMiT: 139/2017).

W piśmie zlecającym przekazanym przez Ministerstwo Zdrowia wskazano, iż zlecenie dotyczy populacji pediatrycznej.

Rekomendacje kliniczne

Tetrakozaktyd został wskazany w dwóch z sześciu odnalezionych wytycznych jako opcja leczenia zespołu Westa (SIGN 2018, NICE 2020). Należy jednak zaznaczyć, że tetrakozaktyd jest syntetycznym hormonem adrenokortykotropowym (ACTH), analogiem ludzkiej kortykotropiny, natomiast ACTH jest zalecane w leczeniu zespołu Westa również według zaleceń belgijskiej grupy ekspertów (BGE 2020) z 2020 r. oraz włoskiej grupy ekspertów z 2017 r. (WGE 2017).

Wśród innych substancji rekomendowanych w leczeniu opornych na leczenie padaczek (w tym zespołu Westa, zespołu Lennox-Gastauta, padaczkach lekoopornych) wskazywano najczęściej na możliwość zastosowania: walproinianu sodu (4 wytyczne), topiramatu (4 wytyczne), wigabatryny (4 wytyczne) oraz rufinamidu (4 wytyczne). Ponadto w wytycznych wymieniano również: prednizolon (3 wytyczne), klobazam (3 wytyczne), metylprednizolon (2 wytyczne), lewetyracetam (2 wytyczne), benzodiazepinę (2 wytyczne) oraz felbamat (2 wytyczne). W pojedynczych publikacjach pojawiały się takie substancje jak: kannabidiol, lamotrygina, zonisamid, nitrazepam, pyridoksyna, immunoglobuliny, fenytoina.

Żadne z wytycznych nie odnosiły się do leczenia zespołu Kinsbourne'a.

Odnalezione w ramach aktualizacji wytyczne są zgodne z wytycznymi przedstawionymi we wcześniejszym opracowaniu Agencji (OT.4311.4.2017). Według wówczas odnalezionych publikacji ACTH (w tym tetrakozaktyd) zalecano do stosowania u pacjentów z zespołem Westa. Natomiast, nie był on wymieniany w wytycznych w odniesieniu do leczenia padaczki lekoopornej czy zespołu Lennox'a-Gastaut'a. W 2017 r. również nie odnaleziono wytycznych dotyczących leczenia zespołu Kinsbourne'a.

Wskazanie dowodów naukowych

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono i włączono do analizy wyłącznie dowody naukowe dotyczące zespołu Westa: przegląd systematyczny badań RCT z metaanalizą Li 2020, w którym dokonano porównania prednizolonu/prednizonu z ACTH/tetrakozaktydem oraz badania RCT: Dressler 2019, w którym porównywano dietę ketogeniczną z syntetycznym ACTH i ICISS, w którym porównywano terapię hormonalną (prednizolon lub tetrakozaktyd depot) z leczeniem skojarzonym: wigabatryna + terapia hormonalna. Do analizy również włączono badanie RCT Gowda 2019, w którym porównywano kortykotropinę/ACTH z prednizolonem, natomiast zostało ono opisane w ramach przeglądu Li 2020. 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. padaczki lekoopornej, zespołu Lennox-Gastauta, zespołu Kinsbourne'a oraz zespołu Landaua-Kleffnera. Odnalezione dowody naukowe charakteryzowały się nielicznymi ograniczeniami, a przegląd systematyczny Li 2020 oceniono jako przegląd umiarkowanej jakości wg AMSTAR II. Zgodnie z interpretacją wyników skali AMSTAR II przegląd umiarkowanej jakości umożliwia wnioskowanie i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań w przedmiotowym problemie decyzyjnym).

Metaanaliza Li 2020 wykazała, że w zakresie ustąpienia napadów oraz hipsarytmii w zapisie EEG nie raportowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupami otrzymującymi ACTH/tetrakozaktyd lub prednizon/prednizolon. Ponadto, w ocenie poszczególnych zdarzeń niepożądanych również nie raportowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupami otrzymującymi ACTH/tetrakozaktyd lub prednizon/prednizolon. Według autorów publikacji Li 2020, w terapii zespołu Westa, ACTH oraz prednizolon/prednizon są równie skuteczne w ocenie

elektroklincicznej odpowiedzi oraz mają podobny tolerowalny profil bezpieczeństwa co wskazuje, że terapie mogą być traktowane wzajemnie jako alternatywy.

W badaniu Dressler 2019, w części randomizowanej badania, w żadnym punkcie końcowym nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy porównywanymi grupami. Podobnie w badaniu ICISS (O'Callaghan 2018), w którym również nie wykazano różnic istotnych statystycznie w ocenianych punktach końcowych w tym w zakresie występowania napadów zgięciowych i jakichkolwiek innych napadów padaczkowych. Natomiast, w części PC badania Dressler 2019 istotne statystycznie różnice na niekorzyść ACTH raportowano w ilości nawrotów choroby: 50% vs 0%, RD = 0,5 [95% CI = 0,22; 0,78], $p < 0,001$. Ogólna proporcja pacjentów osiągających (w 28 dniu obserwacji) remisję elektronicznie potwierdzoną (w badaniu Dressler 2019) była podobna w porównywanych grupach (RCT ACTH vs KD = 62% vs 69%; PC ACTH vs KD = 38% vs 41%).

Ponadto, w badaniu ICISS dokonano oceny rozwoju pacjenta w wieku 18 mies. mierzonego wg skali VABS w populacji ogółem oraz niezależnie od poziomu ryzyka upośledzenia w momencie randomizacji, gdzie nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy porównywanymi grupami (WIG+TH vs TH). Autorzy badania ICISS wskazali, że terapia kombinowana nie wpłynęła na poprawę rozwoju pacjentów lub punktów dot. występowania napadów padaczkowych ocenianych w 18 mies. Ponadto, zaznaczyli, że dłuższy czas leczenia związany był z gorszymi wynikami. Podkreślono, że poprawę wyników można uzyskać dzięki szybkiej diagnozie oraz skutecznemu leczeniu napadów zgięciowych.

W zakresie oceny bezpieczeństwa w badaniu Dressler 2019 nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupą ACTH i KD w występowaniu zdarzeń niepożądanych (zarówno w części RCT jak i PC badania), ale istotnie statystycznie częściej raportowano konieczność interwencji medycznej w celu leczenia zdarzeń niepożądanych wśród pacjentów leczonych ACTH w porównaniu do KD (analiza wszystkich pacjentów łącznie: RCT+PC): ACTH vs KD = 94% vs 30%, $p < 0,001$. W badaniu ICISS w ramach zdarzeń niepożądanych w grupie tetrakozaktydu najczęściej raportowano: drażliwość (35%), zwiększony apetyt (25%), przyrost masy ciała (18%) i zaburzenia żołądkowo-jelitowe (17%). Ciężkie zdarzenia niepożądane dotyczyły: zaburzeń gospodarki wodno-elektrolitowej (2 pacjentów, 3%), zaburzeń żołądkowo-jelitowych, zakażeń i drażliwości (odpowiednio każde 1 pacjent, 2%).

W badaniu prospektywnym Kutluk 2020 u żadnego z pacjentów nie raportowano istotnych klinicznie arytmii podczas leczenia produktem Synacthen Depot. Ponadto zarówno w 2. jak i w 4. miesiącu obserwacji średnie tętno pacjentów istotnie się zmniejszyło w porównaniu do baseline ($p = 0,02$). W trakcie terapii produktem Synacthen Depot raportowano łagodny przerost przegrody serca oraz wzrost wskaźnika masy lewej komory serca. Autorzy badania wskazali, że niskie dawki oraz krótkotrwałe leczenie produktem Synacthen Depot pacjentów z zespołem Westa może mieć wpływ na przerost mięśnia sercowego, ale terapia ACTH nie niesie za sobą znaczących skutków ubocznych na czynność serca.

Opinie ekspertów klinicznych

W trakcie prac nad raportem nie otrzymano opinii od ekspertów klinicznych.

6. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
Dressler 2019	Dressler A, Benninger F, Trimmel-Schwahofer P, et al. Efficacy and tolerability of the ketogenic diet versus high-dose adrenocorticotrophic hormone for infantile spasms: A single-center parallel-cohort randomized controlled trial. <i>Epilepsia</i> . 2019; 00: 1–11.
Gowda 2019	Gowda VK, et al., Corticotrophin-ACTH in Comparison to Prednisolone in West Syndrome – A Randomized Study, <i>Indian J Pediatr</i> . 2019 Feb;86(2):165-170.
Kutluk 2020	Kutluk G, Ekici F, Turan Ö, et al. (February 27, 2020) Effects of Adrenocorticotrophic Hormone Treatment on Heart Muscle in Patients with Infantile Spasm . <i>Cureus</i> 12(2): e7121. DOI 10.7759/cureus.7121.
Li 2020	Li, S., Zhong, X., Hong, S., Li, T. and Jiang, L. (2020), Prednisolone/prednisone as adrenocorticotrophic hormone alternative for infantile spasms: a meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Dev Med Child Neurol</i> , 62: 575-580. doi.org/10.1111/dmcn.14452 (https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/dmcn.14452)
O'Callaghan 2017	O'Callaghan FJK, et al., Safety and effectiveness of hormonal treatment versus hormonal treatment with vigabatrin for infantile spasms (ICISS): a randomised, multicentre, open-label trial, <i>Lancet Neurol</i> 2017; 16: 33–42.
O'Callaghan 2018	O'Callaghan FJK, et al., Vigabatrin with hormonal treatment versus hormonal treatment alone (ICISS) for infantile spasms: 18-month outcomes of an open-label, randomised controlled trial, <i>Lancet Child Adolesc Health</i> 2018; 2: 715–25
Pranzatelli 2018	Pranzatelli MR, Allison TJ, Tate ED, Effect of low-dose cyclophosphamide, ACTH, and IVIG combination immunotherapy on neuroinflammation in pediatric-onset OMS: a retrospective pilot study, <i>European Journal of Paediatric Neurology</i> (2018), doi: 10.1016/j.ejpn.2018.02.009.
Rekomendacje kliniczne	
AAN AES 2018 / AES AAN 2018	Kanner AM, et al., Practice guideline update summary: Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: Treatment-resistant epilepsy Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society, <i>Neurology</i> 2018;91:82-90.
	Kanner AM, et al., Practice guideline update summary: Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: Treatment-resistant epilepsy, Report of the American Epilepsy Society and the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology, <i>Epilepsy Currents</i> , Vol. 18, No. 4 (July/August) 2018 pp. 269–278.
BGE 2020	Boon P, et al., Recommendations for the treatment of epilepsy in adult and pediatric patients in Belgium: 2020 update, <i>Acta Neurologica Belgica</i> , https://doi.org/10.1007/s13760-020-01488-y
NICE 2020	Epilepsies: diagnosis and management, Clinical guideline, published: 11 January 2012, Last updated 11 February 2020 https://www.nice.org.uk/guidance/cg137/resources/epilepsies-diagnosis-and-management-35109515407813
PTE 2018	Jędrzejczak J, et al., Guidelines Convulsive status epilepticus management in adults and children: Report of the Working Group of the Polish Society of Epileptology, <i>Neurologia i Neurochirurgia Polska</i> 52 (2018) 419–426
SIGN 2018	Scottish Intercollefiate Guidelines Network, Epilepsies in children and young people: Investigative procedures and management, A national clinical guideline, Draft 1.60 05 November 2018
WGE 2017	D'Alonzo, et al., West Syndrome: A Review and Guide for Paediatricians, <i>Clin Drug Investig</i> (2018) 38:113–124.
Pozostałe publikacje	
OT.4311.4.2017 Synacthen	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 https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/5164-139-2017-zlc
SmPC Synacthen 2018 (Szwecja)	Produktesumé Synacthen 0,25 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning https://lakemedelsverket.se/LMF/Lakemedelsinformation/?nplid=19740614000055&type=product (data ostatniej aktualizacji: 08.08.2018 r.)

SmPC Synacthen 2019 (Irlandia)	Health Products Regulatory Authority, Summary of Product Characteristics, Synacthen 250 micrograms/ml solution for injection https://www.hpra.ie/img/uploaded/swedocuments/Final%20approved%20SPC%20PA2206.002.001.pdf (data ostatniej aktualizacji: marzec 2019 r.)
SmPC Synacthen 2019 (UK)	Summary of Product Characteristics, Synacthen Ampoules 250 micrograms https://www.medicines.org.uk/emc/product/10822/smpec/print (data ostatniej aktualizacji: 16.10.2019 r.)
SmPC Synacthen 2020 (Australia)	Australian Product Information – Synacthen (tetracosactide (tetracosactrin)) https://apps.medicines.org.au/files/iypsynac.pdf (data ostatniej aktualizacji: 17.03.2020 r.)
SmPC Synacthen 2020 (Austria)	Arzneispezialitätenregister – Online Suche Arzneispezialitäten (Austrian medicinal product index – Online Search for medicinal products), Zusammenfassung Der Merkmale Des Arzneimittels, Synacthen (data ostatniej aktualizacji: październik 2020 r.)
SmPC Synacthen 2020 (Nowa Zelandia)	New Zealand Data Sheet, Synacthen i.m./i.v. (250 MICROGRAMS/ML) solution for injection or infusion https://www.medsafe.govt.nz/Profs/datasheet/s/synactheninj.pdf (data ostatniej aktualizacji: 02.07.2020 r.)
SmPC Synacthen Depot 2018 (Szwecja)	Produktesumé Synacthen Depot 1 mg/ml injektionsvätska, suspension https://www.lakemedelsverket.se/sv/sok-lakemedelsfakta/lakemedel?id=1969022800029&type=product (data ostatniej aktualizacji: 08.08.2018 r.)
SmPC Synacthen Depot 2019 (UK)	Summary of Product Characteristics, Synacthen Depot Ampoules 1 mg/ml https://www.medicines.org.uk/emc/product/10823/smpec/print (data ostatniej aktualizacji: 16.10.2019 r.)
SmPC Synacthen Depot 2020 (Australia)	Australian Product Information – Synacthen Depot (tetracosactide (tetracosactrin)) https://apps.medicines.org.au/files/iypsynad.pdf (data ostatniej aktualizacji: 18.03.2020 r.)
SmPC Synacthen Depot 2020 (Austria)	Arzneispezialitätenregister – Online Suche Arzneispezialitäten (Austrian medicinal product index – Online Search for medicinal products), Zusammenfassung Der Merkmale Des Arzneimittels, Synacthen Depot Ampullen (data ostatniej aktualizacji: październik 2020 r.)
SmPC Synacthen Depot 2020 (Nowa Zelandia)	New Zealand Data Sheet, Synacthen Depot i.m. (1MG/ML) suspension for injection https://www.medsafe.govt.nz/Profs/datasheet/s/synacthendepot.pdf (data ostatniej aktualizacji: 02.07.2020 r.)
Ulotka Synacthen 2017 (Australia)	Consumer Medicine Information, Synacthen, tetracosactrin https://s3-ap-southeast-2.amazonaws.com/mydr-drme/site_content/cmris/ReducedPDFs/CMR05825.pdf (data ostatniej aktualizacji: wrzesień 2017 r.)
Ulotka Synacthen 2019 (Irlandia)	Synacthen 250 micrograms/ml solution for injection, Package Leaflet https://www.hpra.ie/img/uploaded/swedocuments/a3583022-fc37-4539-a5da-c6d78f38c5ac.pdf (data ostatniej aktualizacji: marzec 2019 r.)
Ulotka Synacthen 2019 (UK)	Package leaflet: Information for the patient Synacthen Ampoules 250 micrograms, Tetracosactide acetate https://www.medicines.org.uk/emc/product/10822/pil (data ostatniej aktualizacji: 16.10.2019 r.)
Ulotka Synacthen 2020 (Austria)	Arzneispezialitätenregister – Online Suche Arzneispezialitäten (Austrian medicinal product index – Online Search for medicinal products), Gebrauchsinformation: Information für Patienten Synacthen 0,25 mg/1 ml Ampulle, Wirkstoff: Tetracosactid (data ostatniej aktualizacji: październik 2020 r.)
Ulotka Synacthen 2020 (Nowa Zelandia)	New Zealand Consumer Medicine Information, Synacthen i.m./i.v., tetracosactide hexaacetate https://www.medsafe.govt.nz/Consumers/cmi/s/synacthen.pdf (data ostatniej aktualizacji: 02.07.2020 r.)
Ulotka Synacthen Depot 2017 (Australia)	Consumer Medicine Information, Synacthen Depot, tetracosactrin zinc phosphate complex https://s3-ap-southeast-2.amazonaws.com/mydr-drme/site_content/cmris/ReducedPDFs/CMR05835.pdf (data ostatniej aktualizacji: październik 2017 r.)

Ulotka Synacthen Depot 2019 (UK)	Package leaflet: Information for the patient, Synacthen Depot Ampoules 1 mg/ml, Tetracosactide acetate https://www.medicines.org.uk/emc/product/10823/pil (data ostatniej aktualizacji: 16.10.2019 r.)
Ulotka Synacthen Depot 2020 (Austria)	Arzneispezialitätenregister – Online Suche Arzneispezialitäten (Austrian medicinal product index – Online Search for medicinal products), Gebrauchsinformation: Information für Patienten, Synacthen Depot Ampullen, Wirkstoff: Tetracosactid (data ostatniej aktualizacji: październik 2020 r.)
Ulotka Synacthen Depot 2020 (Nowa Zelandia)	New Zealand Consumer Medicine Information, Synacthen Depot i.m., tetracosactide hexaacetate https://www.medsafe.govt.nz/Consumers/cmi/s/synacthendepot.pdf (data ostatniej aktualizacji: 02.07.2020 r.)

7. Załączniki

7.1. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 14. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (via PubMed) – data ostatniego wyszukiwania: 14.12.2020 r. (data odcięcia (data wyszukiwania we wcześniejszym opracowaniu): 16.10.2017 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#29	((("infantile"[Title/Abstract] AND "spasm"[Title/Abstract]) OR ("syndrom"[Title/Abstract] AND ((("lennox"[Title/Abstract] AND "gastaut"[Title/Abstract] OR ("landau"[Title/Abstract] AND "kleffner"[Title/Abstract]) OR "west"[Title/Abstract] OR "kinsbourne"[Title/Abstract])) OR ("refractor"[Title/Abstract] AND ("seizure"[Title/Abstract] OR "epileps"[Title/Abstract])) OR "Opsoclonus-Myoclonus Syndrome"[MeSH Terms] OR "Landau-Kleffner Syndrome"[MeSH Terms] OR "Lennox Gastaut Syndrome"[MeSH Terms] OR "spasms, infantile"[MeSH Terms] OR ((("lightning"[MeSH Terms] OR "lightning"[All Fields] OR "lightnings"[All Fields]) AND "Attacks"[Title/Abstract] OR "hypsarrhythmi"[Title/Abstract] OR ((("jackknife"[All Fields] OR "jackknifed"[All Fields] OR "jackknifing"[All Fields]) AND "seizure"[Title/Abstract] OR ("Salaam"[All Fields] OR "salaam s"[All Fields]) AND "Attacks"[Title/Abstract] OR "salaam seizures"[Title/Abstract] OR "spasmus nutans"[Title/Abstract] OR "nodding spasm"[Title/Abstract] OR ("dancing eyes dancing feet syndrome"[Title/Abstract] OR "myoclonic encephalopat"[Title/Abstract] OR ("Opsoclonus"[Title/Abstract] AND "Myoclonus"[Title/Abstract])) OR "acquired aphasia"[Title/Abstract] AND ("tetracosactid"[Title/Abstract] OR "Synacthen"[Title/Abstract] OR "tetracosactr"[Title/Abstract] OR "cosyntropin"[Title/Abstract] OR "Cortrosyn"[Title/Abstract] OR "Nuvacthen"[Title/Abstract] OR ("Ba"[All Fields] AND "30920"[Title/Abstract] OR "ACTH"[Title/Abstract] OR "corticotropin"[Title/Abstract] OR "tetracosapeptid"[Title/Abstract] OR "Cosyntropin"[MeSH Terms]) Filters: from 2017/10/16 - 3000/12/12	79
#28	((("infantile"[Title/Abstract] AND "spasm"[Title/Abstract]) OR ("syndrom"[Title/Abstract] AND ((("lennox"[Title/Abstract] AND "gastaut"[Title/Abstract] OR ("landau"[Title/Abstract] AND "kleffner"[Title/Abstract]) OR "west"[Title/Abstract] OR "kinsbourne"[Title/Abstract])) OR ("refractor"[Title/Abstract] AND ("seizure"[Title/Abstract] OR "epileps"[Title/Abstract])) OR "Opsoclonus-Myoclonus Syndrome"[MeSH Terms] OR "Landau-Kleffner Syndrome"[MeSH Terms] OR "Lennox Gastaut Syndrome"[MeSH Terms] OR "spasms, infantile"[MeSH Terms] OR ((("lightning"[MeSH Terms] OR "lightning"[All Fields] OR "lightnings"[All Fields]) AND "Attacks"[Title/Abstract] OR "hypsarrhythmi"[Title/Abstract] OR ((("jackknife"[All Fields] OR "jackknifed"[All Fields] OR "jackknifing"[All Fields]) AND "seizure"[Title/Abstract] OR ("Salaam"[All Fields] OR "salaam s"[All Fields]) AND "Attacks"[Title/Abstract] OR "salaam seizures"[Title/Abstract] OR "spasmus nutans"[Title/Abstract] OR "nodding spasm"[Title/Abstract] OR ("dancing eyes dancing feet syndrome"[Title/Abstract] OR "myoclonic encephalopat"[Title/Abstract] OR ("Opsoclonus"[Title/Abstract] AND "Myoclonus"[Title/Abstract])) OR "acquired aphasia"[Title/Abstract] AND ("tetracosactid"[Title/Abstract] OR "Synacthen"[Title/Abstract] OR "tetracosactr"[Title/Abstract] OR "cosyntropin"[Title/Abstract] OR "Cortrosyn"[Title/Abstract] OR "Nuvacthen"[Title/Abstract] OR ("Ba"[All Fields] AND "30920"[Title/Abstract] OR "ACTH"[Title/Abstract] OR "corticotropin"[Title/Abstract] OR "tetracosapeptid"[Title/Abstract] OR "Cosyntropin"[MeSH Terms])	730
#27	((("infantile"[Title/Abstract] AND "spasm"[Title/Abstract]) OR ("syndrom"[Title/Abstract] AND ((("lennox"[Title/Abstract] AND "gastaut"[Title/Abstract] OR ("landau"[Title/Abstract] AND "kleffner"[Title/Abstract]) OR "west"[Title/Abstract] OR "kinsbourne"[Title/Abstract])) OR ("refractor"[Title/Abstract] AND ("seizure"[Title/Abstract] OR "epileps"[Title/Abstract])) OR "Opsoclonus-Myoclonus Syndrome"[MeSH Terms] OR "Landau-Kleffner Syndrome"[MeSH Terms] OR "Lennox Gastaut Syndrome"[MeSH Terms] OR "spasms, infantile"[MeSH Terms] OR ((("lightning"[MeSH Terms] OR "lightning"[All Fields] OR "lightnings"[All Fields]) AND "Attacks"[Title/Abstract] OR "hypsarrhythmi"[Title/Abstract] OR ((("jackknife"[All Fields] OR "jackknifed"[All Fields] OR "jackknifing"[All Fields]) AND "seizure"[Title/Abstract] OR ("Salaam"[All Fields] OR "salaam s"[All Fields]) AND "Attacks"[Title/Abstract] OR "salaam seizures"[Title/Abstract] OR "spasmus nutans"[Title/Abstract] OR "nodding spasm"[Title/Abstract] OR ("dancing eyes dancing feet syndrome"[Title/Abstract] OR "myoclonic encephalopat"[Title/Abstract] OR ("Opsoclonus"[Title/Abstract] AND "Myoclonus"[Title/Abstract])) OR "acquired aphasia"[Title/Abstract]	19 653
#26	"acquired aphasia"[Title/Abstract]	199
#25	"dancing eyes dancing feet syndrome"[Title/Abstract] OR "myoclonic encephalopat"[Title/Abstract] OR ("Opsoclonus"[Title/Abstract] AND "Myoclonus"[Title/Abstract])	932
#22	"Opsoclonus"[Title/Abstract] AND "Myoclonus"[Title/Abstract]	666
#21	((("lightning"[MeSH Terms] OR "lightning"[All Fields] OR "lightnings"[All Fields]) AND "Attacks"[Title/Abstract] OR "hypsarrhythmi"[Title/Abstract] OR ((("jackknife"[All Fields] OR "jackknifed"[All Fields] OR "jackknifing"[All Fields]) AND "seizure"[Title/Abstract] OR ("Salaam"[All Fields] OR "salaam s"[All Fields]) AND "Attacks"[Title/Abstract] OR "salaam seizures"[Title/Abstract] OR "spasmus nutans"[Title/Abstract] OR "nodding spasm"[Title/Abstract]	992
#4	"spasms, infantile"[MeSH Terms]	3 630
#18	"Lennox Gastaut Syndrome"[MeSH Terms]	346
#17	"Landau-Kleffner Syndrome"[MeSH Terms]	281
#16	"Opsoclonus-Myoclonus Syndrome"[MeSH Terms]	289

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#14	"refractor*"[Title/Abstract] AND ("seizure*"[Title/Abstract] OR "epileps*"[Title/Abstract])	10 130
#13	"seizure*"[Title/Abstract] OR "epileps*"[Title/Abstract]	185 788
#11	"syndrom*"[Title/Abstract] AND (("lennox"[Title/Abstract] AND "gastaut"[Title/Abstract]) OR ("landau"[Title/Abstract] AND "kleffner"[Title/Abstract]) OR "west"[Title/Abstract] OR "kinsbourne"[Title/Abstract])	5 343
#10	("lennox"[Title/Abstract] AND "gastaut"[Title/Abstract]) OR ("landau"[Title/Abstract] AND "kleffner"[Title/Abstract]) OR "west"[Title/Abstract] OR "kinsbourne"[Title/Abstract]	86 693
#9	"landau"[Title/Abstract] AND "kleffner"[Title/Abstract]	464
#8	"lennox"[Title/Abstract] AND "gastaut"[Title/Abstract]	1 428
#7	"syndrom*"[Title/Abstract]	1 032 682
#6	"infantile"[Title/Abstract] AND "spasm*"[Title/Abstract]	2 636
#3	"tetracosactid*"[Title/Abstract] OR "Synacthen"[Title/Abstract] OR "tetracosactr*"[Title/Abstract] OR "cosyntropin*"[Title/Abstract] OR "Cortrosyn"[Title/Abstract] OR "Nuvacthen"[Title/Abstract] OR ("Ba"[All Fields] AND "30920"[Title/Abstract]) OR "ACTH"[Title/Abstract] OR "corticotropin*"[Title/Abstract] OR "tetracosapeptid*"[Title/Abstract] OR "Cosyntropin"[MeSH Terms]	55 387
#2	"tetracosactid*"[Title/Abstract] OR "Synacthen"[Title/Abstract] OR "tetracosactr*"[Title/Abstract] OR "cosyntropin*"[Title/Abstract] OR "Cortrosyn"[Title/Abstract] OR "Nuvacthen"[Title/Abstract] OR ("Ba"[All Fields] AND "30920"[Title/Abstract]) OR "ACTH"[Title/Abstract] OR "corticotropin*"[Title/Abstract] OR "tetracosapeptid*"[Title/Abstract]	55 071
#1	"Cosyntropin"[MeSH Terms]	1 602

Tabela 15. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (via Ovid) – data ostatniego wyszukiwania: 14.12.2020 r. (data odcięcia (data wyszukiwania we wcześniejszym opracowaniu): 16.10.2017 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp tetracosactide/	4128
2	Synacthen.ab,kw,ti.	988
3	"tetracosactid*".ab,kw,ti.	191
4	"tetracosactr*".ab,kw,ti.	118
5	"cosyntropin*".ab,kw,ti.	848
6	Cortrosyn.ab,kw,ti.	99
7	Cortosyn.ab,kw,ti.	2
8	Nuvacthen.ab,kw,ti.	2
9	Ba 30920.ab,kw,ti.	0
10	Ba30920.ab,kw,ti.	0
11	Ba-30920.ab,kw,ti.	0
12	ACTH.ab,kw,ti.	29782
13	"Corticotropin*".ab,kw,ti.	15050
14	"tetracosapeptid*".ab,kw,ti.	4
15	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14	43672
16	exp infantile spasm/	6459
17	exp Lennox Gastaut syndrome/	3527
18	exp Landau Kleffner syndrome/	885
19	exp opsoclonus myoclonus syndrome/	883
20	exp epilepsy/	214828
21	"refractor*".ab,kw,ti.	208179
22	"epileps*".ab,kw,ti.	152424
23	20 or 22	237186

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
24	21 and 23	17390
25	infantile spasms.ab,kw,ti.	3182
26	lightning attacks.ab,kw,ti.	0
27	"Hypsarrhythmi*".ab,kw,ti.	1021
28	"Jackknife Seizure*".ab,kw,ti.	0
29	Salaam Attacks.ab,kw,ti.	0
30	west syndrome.ab,kw,ti.	1833
31	Salaam Seizures.ab,kw,ti.	3
32	Spasmus Nutans.ab,kw,ti.	104
33	Nodding Spasm.ab,kw,ti.	6
34	lennox gastaut syndrome.ab,kw,ti.	2051
35	lennox-gastaut syndrome.ab,kw,ti.	2051
36	kinsbourne syndrome.ab,kw,ti.	46
37	Opsoclonus Myoclonus.ab,kw,ti.	878
38	Opsoclonus-Myoclonus.ab,kw,ti.	878
39	Dancing Eyes Dancing Feet Syndrome.ab,kw,ti.	8
40	"Myoclonic Encephalopat*".ab,kw,ti.	255
41	landau kleffner syndrome.ab,kw,ti.	671
42	landau-kleffner syndrome.ab,kw,ti.	671
43	"Acquired Aphasia*".ab,kw,ti.	220
44	16 or 17 or 18 or 19 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43	28981
45	15 and 44	968
46	45 and 2017:2021.(sa_year).	176
47	46 and "human" [Subjects]	169

Tabela 16. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library – data ostatniego wyszukiwania: 14.12.2020 r. (data odciążenia (data wyszukiwania we wcześniejszym opracowaniu): 16.10.2017 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Cosyntropin] explode all trees	98
#2	(Synacthen):ti,ab,kw OR (tetracosactid*):ti,ab,kw OR (tetracosactr*):ti,ab,kw OR (cosyntropin*):ti,ab,kw OR (Cortrosyn):ti,ab,kw	318
#3	(Cortrosyn):ti,ab,kw OR (Nuvacthen):ti,ab,kw OR (Ba 30920):ti,ab,kw OR (Ba30920):ti,ab,kw OR (Ba-30920):ti,ab,kw	2
#4	(ACTH):ti,ab,kw OR (Corticotropin*):ti,ab,kw OR (tetracosapeptid*):ti,ab,kw	2 760
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	2 949
#6	MeSH descriptor: [Spasms, Infantile] explode all trees	71
#7	MeSH descriptor: [Lennox Gastaut Syndrome] explode all trees	32
#8	MeSH descriptor: [Opsoclonus-Myoclonus Syndrome] explode all trees	1
#9	MeSH descriptor: [Landau-Kleffner Syndrome] explode all trees	1
#10	MeSH descriptor: [Epilepsy] explode all trees	2 365
#11	(refractor*):ti,ab,kw	18 229
#12	(epileps*):ti,ab,kw	7 197
#13	#10 OR #12	7 271

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#14	#11 AND #13	1 012
#15	(Acquired Aphasia*):ti,ab,kw OR (Myoclonic Encephalopat*):ti,ab,kw OR (Dancing Eyes Dancing Feet Syndrome):ti,ab,kw OR (Opsoclonus Myoclonus):ti,ab,kw	92
#16	(Nodding Spasm):ti,ab,kw OR (Spasmus Nutans):ti,ab,kw OR (Salaam Seizures):ti,ab,kw OR (Salaam Attacks):ti,ab,kw OR (Jackknife Seizure*):ti,ab,kw	3
#17	(Hypsarrhythmi*):ti,ab,kw OR (lightning attacks):ti,ab,kw OR (infantile spasms):ti,ab,kw	175
#18	(infantile):ti,ab,kw AND (spasm*):ti,ab,kw	254
#19	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	1 350
#20	#5 AND #19	93
#21	#5 AND #19 Year: first published: 2017-2020	21

7.2. Dane Ministerstwa Zdrowia dotyczące refundacji innych produktów leczniczych oraz środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego sprowadzanych w ramach importu docelowego w analizowanych wskazaniach

Tabela 17. Zestawienie danych dotyczących refundacji w imporcie docelowym innych produktów leczniczych oraz środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego sprowadzanych w ramach importu docelowego w analizowanych wskazaniach z 2019 r. (o ile nie wskazano inaczej, podano średnie ceny netto sprzedaży leku do apteki, zawierające marżę hurtową) [zlecenie MZ]

Wskazanie	Produkt	Cena [PLN]
Padaczka lekooporna pod postacią zespołu Westa	brak	
Zespół Kinsbourne'a	brak	
Zespół Landaua-Kleffnera	brak	
Padaczka lekooporna	Apydan (tabletki á 600 mg, opakowanie á 100 tabl.)	3 000,00
	Arginine Veyron (syrop, butelka)	38,26
	Bedica (susze roślinny, opakowanie á 5 g)	216,70
	Bedrocan (susze roślinny, opakowanie á 5 g)	165,00 - 185,00
	Bedrolite (susze roślinny, opakowanie á 5 g)	171,64
	Betaquik (płyn, kartonik á 225 ml)	33,97 (cena brutto leku pochodząca ze strony internetowej: https://www.bettymills.com/betaquik-225ml-1-ea-21629)
	Buccolam (roztwór do wstrzykiwania w jamie ustnej, ampułkostrzykawka á 7,5 mg/1,5 mg)	435,20
	Depamide (tabletki á 300 mg, opakowanie 30 tabletek)	29,27 - 32,54
	Fruiti Vits (proszek, saszetki á 6 g, opakowanie 30 saszetek)	524,58
	Fycompa (tabletki á 4 mg, opakowanie 28 tabletek)	480,00
	Hydroxocobalamin (ampułki á 1 mg/ml, opakowanie 5 ampułek)	100,00
	Inovelon (tabletki á 200 mg, opakowanie 50 tabletek)	289,40
	Inovelon (tabletki á 400 mg, opakowanie 50 tabletek)	646,64
KetoCal 3:1 (proszek, puszcza á 300 g)	243,10	
KetoCal 4:1 (proszek, puszcza á 300 g)	240,90	

	KetoCal 4:1 LQ (płyn, kartonik á 200 ml, opakowanie 32 kartoniki)	1 407,99
	Keyo (pudding, kubeczek á 100 g, opakowanie 48 kubeczków)	1 403,25
	Liquigen (emulsja, butelka á 250 ml, opakowanie 4 butelki)	451,88
	MCT Oil (płyn, butelka á 500 ml)	57,49
	MCT Procal (proszek, saszetka á 16 g, opakowanie 30 saszetek)	274,95
	Milupa Basic-p (proszek, puszka á 400 g)	16,32
	Ospolot (tabletki á 50 mg, opakowanie 200 tabletek)	325,18
	Ospolot (tabletki á 200 mg, opakowanie 200 tabletek)	929,46
	Petinimid (syrop á 250 mg/5 ml, opakowanie 250 ml)	90,00
	Petnidan Saft (syrop á 250 mg/5 ml, opakowanie 250 ml)	140,65
	Taloxa (tabletki á 600 mg, opakowanie 100 tabletek)	1 469,80
	Zebinix (tabletki á 800 mg, opakowanie 30 tabletek)	1 054,64
Padaczka lekooporna pod postacią zespołu Lennox- Gastauta	Inovelon (tabletki á 200 mg, opakowanie 50 tabletek)	289,40
	Inovelon (tabletki á 400 mg, opakowanie 50 tabletek)	646,64
	Inovelon (syrop á 40 mg/ml, opakowanie 460 ml)	560,00
	KetoCal 3:1 (proszek, puszka á 300 g)	243,10
	KetoCal 4:1 (proszek, puszka á 300 g)	240,90
	Taloxa (tabletki á 600 mg, opakowanie 100 tabletek)	1 469,80