



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 Landaua Kleffnera u pacjentów pediatrycznych i dorosłych

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego wydawania zgody na refundację

Nr: WS.4211.1.2024

(Aneks do opracowania nr: OT.4311.4.2017)

Data ukończenia: 29.02.2024

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 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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 2022 r., poz. 902) 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	13
3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	13
3.2. Opis badań włączonych do analizy	14
3.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu	20
3.4. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	28
3.5. Podsumowanie	30
4. Opinie ekspertów klinicznych	33
5. Podsumowanie	39
6. Źródła.....	42
7. Załączniki.....	45
7.1. Strategia wyszukiwania publikacji	45
7.2. Opinie Ekspertów – zestawienie uzupełniające	48

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) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr OT.4311.4.2017.

Na podstawie opracowania nr OT.4311.4.2017 wydano **pozytywne Stanowiska Rady Przejrzystości** nr 118/2017 i 119/2017 oraz **pozytywną Rekomendację Prezesa** nr 66/2017 (nr w BIP AOTMiT: 139/2017) w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego substancji czynnej tetrakozaktyd (Synacthen, Synacthen Depot) we wskazaniach:

- padaczka lekooporna,
- padaczka lekooporna pod postacią zespołu Westa,
- padaczka lekooporna pod postacią zespołu Lennox-Gastauta,
- zespół Kinsbourne'a – zespół opsoklonie-mioklonie,
- zespół Landau Kleffnera – zespół nabytej afazji z padaczką.

Tetrakozaktyd (Synacthen, Synacthen Depot) był również oceniany przez Agencję w wyżej wymienionych wskazaniach w 2020 r., przy czym rozpatrywana wówczas populacja docelowa pacjentów była zawężona wyłącznie do populacji pediatrycznej. Na podstawie opracowania nr OT.4311.23.2020 wydano **pozytywne Stanowisko Rady Przejrzystości** nr 99/2020 oraz **pozytywną Rekomendację Prezesa** nr 99/2020 (nr w BIP 287/2020) 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 Landau Kleffnera – zespół nabytej afazji z padaczką,

u pacjentów pediatrycznych.

Ponadto, produkt leczniczy Synacthen Depot (tetrakozaktyd) ampułki á 1 mg/ml był oceniany przez Agencję 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 (Stanowisko Rady Przejrzystości nr 84/2013, Rekomendacja Prezesa nr 61/2013).

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację danych zawartych w opracowaniu nr OT.4311.4.2017 w zakresie:

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

1.1. Dane przedstawione w zleceniu Ministerstwa Zdrowia

Do pisma zlecającego nr PLD.45340.23.2024.1.KSz z dnia 25.01.2024 r. (data wpływu do Agencji: 25.01.2024 r.) dołączono zestawienie dotyczące refundacji w imporcie docelowym produktu leczniczego Synacthen Depot we wskazaniach: padaczka lekooporna, padaczka lekooporna pod postacią zespołu Doose, padaczka lekooporna pod postacią zespołu Westa, padaczka lekooporna pod postacią zespołu Lennox-Gastauta, zespół

Kinsbourne'a, zespół Landaua Kleffnera w okresie styczeń – grudzień 2023 r. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 1. Zestawienie danych dotyczących refundacji w imporcie docelowym produktu leczniczego Synacthen Depot we wskazaniach: padaczka lekooporna, padaczka lekooporna pod postacią zespołu Doose, padaczka lekooporna pod postacią zespołu Westa, padaczka lekooporna pod postacią zespołu Lennox-Gastauta, zespół Kinsbourne'a, zespół Landaua Kleffnera w okresie styczeń – grudzień 2023 r [zlecenie MZ]

Wskazanie	Liczebność populacji: A - liczba unikalnych nr PESEL we wnioskach B - liczba pozytywnie rozpatrzonych wniosków	Ilość opakowań z wydaną zgodą na refundację	Kwota, na jaką wydano zgody na refundację [zł]	Inne produkty lecznicze lub śspz sprowadzane w ramach importu docelowego w analizowanym wskazaniu
padaczka lekooporna	A = 14 B = 15	39	15 847,26	Taloxa, Ospolot, Fycompa, Petinimid, Inovelon, Keyo, MCT Oil
padaczka lekooporna pod postacią zespołu Doose	A = 1 B = 2	12	4 876,08	Petnidan, Keyo
padaczka lekooporna pod postacią zespołu Westa	A = 11 B = 11	21	8 533,14	Inovelon, Ospolot
padaczka lekooporna pod postacią zespołu Lennox - Gastauta	A = 2 B = 3	6	2 438,04	Taloxa, Inovelon
zespół Kinsbourne'a	A = 1 B = 1	4	1 625,36	-
zespół Landaua Kleffnera	A = 1 B = 1	1	406,34	-

2. Rekomendacje kliniczne

W dniu 16.02.2024 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w opracowaniu AOTMiT z 2017 roku. W opracowaniu AOTMiT z 2020 r. oceniana wówczas populacja docelowa pacjentów została zawężona wyłącznie do populacji pediatrycznej.

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>);
 - Guidelines International Network (<http://www.g-i-n.net/>);
 - National Guideline Clearinghouse (www.guideline.gov/);
 - Turning Research into Practice – TRIP (<https://www.tripdatabase.com/>);
 - UpToDate (<https://www.wolterskluwer.com/en/solutions/uptodate>);
 - Belgian Health Care Knowledge Centre (<https://kce.fgov.be/>);
 - National Health and Medical Research Council (<https://www.nhmrc.gov.au/>);
 - New Zealand Guidelines Group (www.nzgg.org.nz/search/);

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej Google z zastosowaniem następujących słów kluczowych: *drug-resistant epilepsy, West syndrome, Lennox-Gastaut syndrome, Kinsbourne syndrome, opsoclonus-myoclonus syndrome, Landau Kleffner syndrome, acquired aphasia syndrome with epilepsy, guideline, management, recommendation, consensus, position, statement*.

Odnaleziono 8 publikacji wytycznych, w tym 1 opracowaną przez Polskie Towarzystwo Epileptologii (PTE 2018), 3 opracowane przez grupy eksperckie: włoską (WGE 2017), belgijską (BGE 2020) i kanadyjską (OEG 2023) oraz wytyczne angielskie (NICE 2022, BFNfc 2021), szkockie (SIGN 2021) 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
PTE 2018 <u>Polska</u>	<p>Wytyczne dotyczące postępowania w stanach padaczkowych u dzieci i dorosłych – poniżej opisano stany odporne na leczenie</p> <ul style="list-style-type: none"> • stany padaczkowe utrzymujące się pomimo zastosowania benzodiazepiny i fenytoiny lub innych leków przeciwpadaczkowych II linii uznawane są za odporne stany padaczkowe (ang. <i>refractory status epilepticus</i>)

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	<ul style="list-style-type: none"> 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 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>) w żadnym wypadku nie należy przerywać leczenia przeciwpadaczkowego u pacjentów wcześniej leczonych z powodu padaczki 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><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie podano definicji zastosowanej skali.</i></p>
<p>NICE 2022 (aktualizacja NICE 2020)</p> <p><u>Wielka Brytania</u></p>	<p>Wytyczne dotyczące postępowania w padaczce i zespołach padaczkowych u dzieci i dorosłych</p> <p><u>Informacje ogólne dotyczące leczenia farmakologicznego:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> terapia lekami przeciwpadaczkowymi powinna być zindywidualizowana w zależności od wieku, płci, typu napadów, zespołu padaczkowego, innych przyjmowanych leków (w tym możliwych interakcji z innymi przyjmowanymi lekami oraz sposobu i częstotliwości przyjmowania leków przeciwpadaczkowych), chorób współistniejących, stylu życia i preferencji pacjentów, ich rodzin i/lub opiekunów; w przypadku leków przeciwpadaczkowych, o ile to możliwe, zaleca się prowadzenie monoterapii - w razie niepowodzenia początkowego leczenia powinno się spróbować monoterapii innym lekiem przeciwpadaczkowym; w przypadku nieskuteczności monoterapii należy rozważyć zastosowanie leczenia uzupełniającego - jeśli próby leczenia uzupełniającego nie przyniosą efektu (zmniejszenie liczby napadów) należy zastosować schemat leczenia zapewniający najlepszą równowagę pomiędzy skutecznością a tolerancją działań niepożądanych. <p><u>Leczenie zespołu Westa (ang. <i>infantile spasms</i>):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> jeśli napady nie są spowodowane stwardnieniem guzowatym jako leczenie pierwszego rzutu należy zastosować terapię skojarzoną z doustnym prednizolonem w dużych dawkach i wigabatryną, o ile u dziecka nie występuje wysokie ryzyko wystąpienia działań niepożądanych związanych ze steroidami; u dzieci z wysokim ryzykiem działań niepożądanych związanych ze steroidami należy rozważyć zastosowanie samej wigabatryny u dzieci, u których napady są związane ze stwardnieniem guzowatym, w pierwszej linii należy zaproponować wigabatrynę; jeśli okaże się ona nieskuteczna po 1 tygodniu leczenia należy włączyć dużą dawkę prednizolonu doustnie w sytuacji niepowodzenia pierwszej linii leczenia w zależności od przypadku należy rozważyć poniższe opcje jako monoterapię drugiego rzutu lub opcję leczenia uzupełniającego pod nadzorem specjalistów w zakresie stosowania diety ketogennej lub specjalisty w zakresie padaczki dziecięcej z ośrodka III stopnia referencyjnego: <ul style="list-style-type: none"> dieta ketogeniczna lewetyracetam nitrazepam walproinian sodu topiramát <p><u>Leczenie zespołu Lennox-Gastauta:</u></p> <p><u>Leczenie pierwszej linii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> należy rozważyć zastosowanie walproinianu sodu pamiętając, że walproinian sodu należy stosować ostrożnie u kobiet i dziewcząt; walproinian sodu jest zalecany w pierwszej linii leczenia zespołu Lennox-Gastauta ze względu na ciężkość zespołu i brak dowodów na inne skuteczne opcje terapii pierwszego rzutu w przypadku rozpoczęcia lub kontynuacji leczenia walproinianem sodu u kobiet i dziewcząt w wieku rozrodczym należy omówić ryzyko i korzyści leczenia, w tym ryzyko dla nienarodzonego dziecka, wziąć pod uwagę prawdopodobieństwo zajścia w ciążę i - jeśli to konieczne - wdrożyć program zapobiegania ciąży <p><u>Leczenie drugiej linii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> jeśli leczenie pierwszej linii zakończy się niepowodzeniem należy rozważyć lamotryginę jako monoterapię drugiego rzutu lub leczenie uzupełniające <p><u>Leczenie trzeciej linii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> jeśli leczenie drugiego rzutu zakończy się niepowodzeniem należy rozważyć następujące opcje leczenia: <ul style="list-style-type: none"> kannabidiol w skojarzeniu z klobazamem (od 2 r.ż.) klobazam rufinamid

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	<ul style="list-style-type: none"> ○ topiramát <p><u>Leczenie uzupełniające:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • rozpoczynając leczenie uzupełniające należy ostrożnie zwiększać dawkę dodatkowego leku prowadząc częstą weryfikację leczenia, w tym monitorowanie pod kątem działań niepożądanych (np. sedacja) <p><u>Inne opcje leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • jeśli napady utrzymują się po leczeniu trzeciego rzutu należy rozważyć dietę ketogenną jako leczenie uzupełniające pod nadzorem zespołu specjalistycznego • jeśli wszystkie inne możliwości leczenia zawiodą należy rozważyć zastosowanie felbamatu jako leczenie uzupełniające pod nadzorem neurologa specjalizującego się w padaczce <p><u>Inne uwagi dotyczące leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • należy pamiętać, że następujące leki mogą zaostrzać występowanie drgawek u osób z zespołem Lennox-Gastauta: <ul style="list-style-type: none"> ○ karbamazepina ○ gabapentyna ○ lakozamid ○ lamotrygina ○ okskarbazepina ○ fenobarbital ○ pregabalina ○ tiagabina ○ wigabatryna <p><u>Informacje ogólne dotyczące leczenia nefarmakologicznego:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • należy rozważyć zastosowanie diety ketogenicznej pod nadzorem specjalisty ds. padaczki dziecięcej z ośrodka III stopnia referencyjnego m in. u osób z zespołem Westa, zespołem Lennox-Gastauta oraz w przypadku padaczki lekoopornej, jeśli inne metody leczenia okazały się nieskuteczne lub nie są odpowiednie • u osób z padaczką lekooporną należy rozważyć skierowanie w celu oceny możliwości zastosowania leczenia chirurgicznego (operacje resekcyjne) • jeśli leczenie chirurgiczne nie jest odpowiednie w przypadku pacjenta z padaczką lekooporną należy rozważyć zastosowanie stymulacji nerwu błędnego (ang. <i>vagus nerve stimulation</i>, VNS) jako leczenie uzupełniające do farmakoterapii; przed podjęciem decyzji o wykonaniu tego zabiegu omówić z osobą chorą na padaczkę oraz - jeśli to konieczne - jej rodziną lub opiekunami korzyści i ryzyko związane ze stymulacją nerwu błędnego. <p><u>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych:</u> nie przedstawiono.</p>
<p>SIGN 2021 (aktualizacja SIGN 2018)</p> <p><u>Szkocja</u></p>	<p>Wytyczne dotyczące postępowania w padaczce u dzieci i młodych pacjentów</p> <p><u>Leczenie zespołu Westa (ang. <i>infantile spasms</i>):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • jako terapię pierwszego rzutu należy rozważyć leczenie hormonalne (ACTH, tetrakozaktyd lub prednizolon) lub wigabatrynę; wskazano, że najsilniejsze dowody wspierają leczenie hormonalne z zastosowaniem prednizolonu lub hormonu adrenokortykotropowego (ACTH lub tetrakozaktyd) (1++) • jako terapię pierwszego rzutu u dzieci z zespołem Westa i stwardnieniem guzowatym należy rozważyć wigabatrynę (1++) • konieczne jest ściśle monitorowanie pacjentów pod kątem działań niepożądanych. <p><u>Leczenie zespołu Lennox-Gastauta:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • jako terapię pierwszego rzutu w celu ograniczenia napadów padaczkowych u dzieci można rozważyć walproinian sodu (4) • jako terapię wspomagającą u dzieci można rozważyć rufinamid (od 4 r.ż) (1++), klobazam (od 2 r.ż) (1-), lamotryginę (od 2 r.ż) (1++), topiramát (od 2r.ż) oraz kannabidiol w połączeniu z klobazamem (od 2 r.ż.) (1++) <p><u>Steroidoterapia i immunoterapia w leczeniu padaczki lekoopornej</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wskazano na dowody niższej jakości dotyczące skuteczności kortykosteroidów podawanych w schemacie hybrydowym (wysokie dawki metylprednizolonu dożylnie, a następnie małą dawkę prednizolonu doustnie) w napadach padaczkowych opornych na leczenie u dzieci (2-) • brak wystarczających dowodów na rolę immunoglobulin i kortykosteroidów w leczeniu dzieci z padaczką lekooporną (1++) <p><u>Leczenie nefarmakologiczne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • dieta ketogeniczna powinna być oferowana jako opcja leczenia dzieci z padaczką lekooporną (1++); • zastosowanie diety ketogenicznej powinno być rozważone w przypadku dzieci, u których nie występuje poprawa po zastosowaniu dwóch leków przeciwpadaczkowych (4); • u dzieci z padaczką lekooporną należy stosować dietę ketogeniczną przez co najmniej 3 miesiące w celu oceny skuteczności jej stosowania z możliwością kontynuacji diety ketogenicznej w oparciu o bilans ryzyka i korzyści przeprowadzanym przy każdej wizycie i po 2 latach ciągłego stosowania (4)

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	<ul style="list-style-type: none"> • u dzieci z zespołem niedoboru transportera glukozy 1 (GLUT-1D) zaleca się jak najszybsze włączenie diety ketogenicznej od momentu postawieniu diagnozy (3) • u dzieci z niedoborem dehydrogenazy pirogronianowej można rozważyć zastosowanie diety ketogenicznej jako opcję leczenia tak wcześnie, jak to możliwe - najlepiej jako część leczenia w połączeniu z monitorowaniem działań niepożądanych (3) • u dzieci z lekooporną padaczką miokloniczno-atoniczną (zespół Doose) można rozważyć zastosowanie diety ketogenicznej jako opcję leczenia (3) • u niemowląt i dzieci z zespołem Westa bez odpowiedzi na standardowe leczenie można rozważyć zastosowanie diety ketogenicznej jako opcję leczenia (1-) • u dzieci z lekoopornym zespołem Draveta można rozważyć zastosowanie diety ketogenicznej jako opcję leczenia (3) • dzieci z padaczką lekooporną spełniające kryteria leczenia operacyjnego należy wcześniej zidentyfikować i skierować do kompleksowego programu leczenia chirurgicznego padaczki (3) • stymulacja nerwu błędnego (VNS) może być rozważana jako leczenie wspomagające u dzieci z padaczką lekooporną niekwalifikującymi się do leczenia operacyjnego (4) • brak wystarczających dowodów do wydania zaleceń w zakresie zastosowania głębokiej stymulacji mózgu u dzieci <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ silna rekomendacja – interwencję należy zastosować (ang. <i>should be used</i>), a autorzy wytycznych są przekonani, że dla zdecydowanej większości pacjentów interwencja przyniesie więcej korzyści, niż szkód LUB interwencji nie należy stosować, a autorzy wytycznych są przekonani, że dla zdecydowanej większości pacjentów interwencja przyniesie więcej szkód, niż korzyści; ○ warunkowa rekomendacja – interwencję należy rozważyć (ang. <i>should be considered</i>) do zastosowania, a autorzy wytycznych są przekonani, że dla większości pacjentów interwencja przyniesie więcej korzyści, niż szkód; wybór tej interwencji zależy od preferencji i lekarz powinien dokładnie przedyskutować te opcje leczenia z pacjentem; <p><u>Poziom dowodów naukowych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 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. <i>non-analytic studies</i>), opisy i serie przypadków; ○ 4: opinia ekspercka.
BNFfc 2021 <u>Wielka Brytania</u>	<p>Wytyczne praktyki klinicznej w zakresie leczenia zespołów padaczkowych u dzieci w Wielkiej Brytanii</p> <p><u>Leczenie zespołu Westa:</u> Przed leczeniem zespołu u Westa u dzieci należy skonsultować się z pediatrą z ośrodka III stopnia referencyjności</p> <p><u>Leczenie pierwszej linii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • w przypadku napadów związanych ze stwardnieniem guzowatym lekiem z wyboru jest wigabatryna • w napadach z innych przyczyn można rozważyć wigabatrynę, prednizolon lub tetrakozaktyd jako opcje pierwszej linii <p><u>Leczenie drugiej linii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • jeśli wigabatryna jest nieskuteczna, opcjami drugiej linii leczenia są kortykosteroidy (prednizolon, tetrakozaktyd) <p><u>Leczenie zespołu Lennox-Gastauta:</u> W podejmowaniu decyzji terapeutycznych dotyczących leczenia zespołu Lennox-Gastauta powinien brać udział specjalista z ośrodka III stopnia referencyjności</p> <p><u>Leczenie pierwszej linii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • lekiem pierwszego rzutu jest walproinian sodu (z wyjątkiem kobiet w ciąży lub w wieku rozrodczym) • jeśli walproinian sodu jest nieodpowiedni, nieskuteczny lub nietolerowany jako leczenie wspomagające może być stosowana lamotrygina <p><u>Leczenie drugiej linii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • jeśli leczenie wspomagające jest nieskuteczne lub nietolerowane można rozważyć leczenie za pomocą rufinamidu i topiramatu (specjaliści ośrodka III stopnia referencyjności) • nie należy stosować karbamazepiny, gabapentyny, okskarbazepiny, pregabaliny, tiagabiny i wigabatryny.

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	<p><u>Leczenie trzeciej linii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> jeśli wszystkie inne możliwości leczenia zawiodły można zastosować felbamat (leczenie wyłącznie w ośrodku specjalistycznym III stopnia referencyjności) <p><u>Leczenie zespołu Landaua-Kleffnera:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> leczenie zespołu Landaua-Kleffnera odbywa się zgodnie z zaleceniami lekarza specjalisty z ośrodka III stopnia referencyjności <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <i>Klasa A: silna rekomendacja – wytyczne akredytowane przez NICE lub wytyczne, które spełniają wymagania AGREE II; co najmniej jedna metaanaliza, przegląd systematyczny lub RCT oceniona na 1++ i mające bezpośrednie zastosowanie do populacji docelowej lub materiał dowodowy składający się głównie z badań z oceną 1+ mających bezpośrednie zastosowanie do populacji docelowej oraz wykazujących ogólną spójność wyników</i> <i>Klasa B: umiarkowana rekomendacja – materiał dowodowy obejmujący badania ocenione na 2++ mające bezpośrednie zastosowanie do populacji docelowej i wykazujące ogólną spójność wyników lub ekstrapolowane dowody z badań ocenionych na 1++ lub 1+.</i> <i>Klasa C: słaba rekomendacja – materiał dowodowy obejmujący badania ocenione na 2+ mające bezpośrednie zastosowanie do populacji docelowej i wykazujące ogólną spójność wyników lub ekstrapolowane dowody z badań ocenionych na 2++</i> <i>Klasa D: bardzo słaba rekomendacja – poziom dowodów naukowych: 3; lub ekstrapolowane dowody z badań ocenionych na 2+; lub referencja źródłowa z ośrodków III stopnia referencyjności z przejrzystą, zdefiniowaną metodologią oraz wyraźną podstawą rekomendacji</i> <i>Klasa E: rekomendacja na podstawie praktyki klinicznej – poziom dowodów naukowych: 4.</i> <p><u>Poziom dowodów naukowych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 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>OEG 2023</p> <p>Kanada (prowincja Ontario)</p>	<p>Wytyczne praktyki klinicznej w zakresie leczenia padaczki lekoopornej u dzieci i dorosłych nie wymagających leczenia operacyjnego</p> <p><u>Leczenie zespołu Westa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Leczenie za pomocą ACTH, dużych dawek prednizonu/prednizolonu, wigabatryny <p><u>Leczenie zespołu Lennox-Gastauta:</u></p> <p><u>Leczenie pierwszej linii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> powinno się rozważyć zastosowanie kwasu walproinowego (z zachowaniem ostrożności u kobiet i dziewcząt w wieku rozrodczym) <p><u>Leczenie drugiej linii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> można rozważyć zastosowanie lamotryginy (lek może zaostrzyć napady miokloniczne u wybranych pacjentów) <p><u>Leczenie trzeciej linii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> jeśli leczenie drugiego rzutu jest nieskuteczne opcje leczenia trzeciej linii obejmują klobazam, kannabidiol w połączeniu z klobazamem, rufinamid i topiramatem. skuteczne może również leczenie za pomocą felbamatu, lewetiracetamu, brywaracetamu i perampanelu (felbamat nie jest powszechnie stosowany ze względu na ryzyko niedokrwiłości aplastycznej i niewydolności wątroby) <p><u>Leczenie uzupełniające:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> w razie nieskuteczności leczenia za pomocą 2 prawidłowo przepisanych leków u pacjentów z zespołem Lennox-Gastauta można rozważyć podanie oczyszczonego kannabidiolu (bez THC) u pacjentów z zespołem Lennox-Gastauta można rozważyć zastosowanie stymulacji nerwu błędnego <p><u>Leczenie zespołu Landaua-Kleffnera:</u></p> <p>W leczeniu zespołu Landaua-Kleffnera stosuje się leczenie farmakologiczne za pomocą kwasu walproinowego, lewetiracetamu, benzodiazepin, etosuksymidu, topiramatu, sultiamu, sterydów oraz leczenie operacyjne (u pacjentów z kwalifikacją do zabiegu)</p> <p><u>Leczenie pierwszej linii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> leczenie z zastosowaniem kwasu walproinowego

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	<p><i>Leczenie drugiej linii:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> w razie nieskuteczności leczenia kwasem walproinowym można rozpocząć nocne podawanie diazepam <p><i>Leczenie trzeciej linii:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> leczenie z zastosowaniem prednizolonu <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie przedstawiono</i></p>
<p>BGE 2020</p> <p><u>Belgia</u></p>	<p>Wytyczne dotyczące leczenia padaczki u dzieci i dorosłych</p> <p><u>Leczenie zespołu Westa (ang. <i>infantile spasms</i>):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> w pierwszej linii zalecane są: ACTH (hormon adrenokortykotropowy)/prednizolon+wigabatryna; w drugiej linii zalecane są: topiramata, 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. <i>deep brain stimulation</i>).</p> <p>Ponadto, w ramach leczenia towarzyszącego stosowana jest dieta ketogeniczna lub zmodyfikowana dieta Atkinsa.</p> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie przedstawiono. Wskazano jedynie, że rekomendacje opracowano na podstawie konsensusu autorów.</i></p>
<p>AAN AES 2018</p> <p><u>Stany Zjednoczone</u></p>	<p>Wytyczne dotyczące postępowania w padaczce odpornej na leczenie</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) 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><u>Uogólnione napady padaczkowe odporne 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) 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). 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. wyniki z badań mogą zostać uogólnione na wszystkich pacjentów z uogólnionymi napadami padaczkowymi opornymi na leczenie. <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: zalecenia opracowano na podstawie przeprowadzonego systematycznego przeglądu literatury.</i></p>
<p>WGE 2017</p> <p><u>Włochy</u></p>	<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; można rozważyć zastosowanie innych leków takich jak: felbamat, walproinian sodu, zonisamid, topiramata, pyridoksyna, nitrazepam, lewetyracetam, a także wdrożenie diety ketogenicznej. <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie przedstawiono.</i></p>

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; BNFC – British National Formulary for children; OEG – Ontario Epilepsy Guidelines.

Podsumowanie

W ramach aktualizacji odnaleziono 8 wytycznych praktyki klinicznej dotyczących: postępowania w padaczce oraz zespołach padaczkowych u dzieci i dorosłych (PTE 2018, BGE 2020, NICE 2022, BNFC 2021), postępowania w zakresie leczenia padaczki lekoopornej u dzieci i dorosłych nie wymagających leczenia operacyjnego (AAN AES 2018, OEG 2023), postępowania w zakresie leczenia padaczki u dzieci i młodych pacjentów (SIGN 2021) oraz postępowania w zakresie leczenia zespołu Westa u dzieci (WGE 2017).

Tetrakozaktyd został wskazany w 2 odnalezionych wytycznych jako zalecana terapia pierwszego rzutu (SIGN 2021) bądź jako opcja terapii pierwszego rzutu i zalecana terapia drugiego rzutu (BNFfc 2021) w leczeniu zespołu Westa u dzieci. W szkockich wytycznych wskazano ponadto, że najsilniejsze dowody naukowe (1++) wspierają leczenie hormonalne z zastosowaniem m.in. tetrakozaktydu w pierwszej linii leczenia (SIGN 2021). Niemniej jednak należy mieć na uwadze, że tetrakozaktyd jest syntetycznym hormonem adrenokortykotropowym (ACTH) oraz że stosowanie ACTH jest zalecane w leczeniu zespołu Westa również w wytycznych kanadyjskich (OEG 2023), belgijskich (BGE 2020) oraz włoskich (WGE 2017).

Spośród innych leków zalecanych w leczeniu padaczek lekoopornych i zespołów padaczkowych (w tym zespołu Westa, zespołu Lennox-Gastauta, zespołu Landaua-Kleffnera) wytyczne najczęściej wskazują na możliwość zastosowania walproinianu sodu (PTE 2018, BNFfc 2021, SIGN 2021, NICE 2022, BGE 2020, WGE 2017, OEG 2023), rufinamidu (NICE 2022, BGE 2020, AAN AES 2018, SIGN 2021, BNFfc 2021, OEG 2023), topiramatu (NICE 2022, BGE 2020, SIGN 2021, WGE 2017, BNFfc 2021, OEG 2023) oraz wigabatryny (NICE 2022, BNFfc 2021, BGE 2020, SIGN 2021, WGE 2017, OEG 2023). Do pozostałych leków zalecanych przez wytyczne należą klobazam (NICE 2022, BGE 2020, AAN AES 2018, SIGN 2021, OEG 2023), lamotrygina (NICE 2022, SIGN 2021, BNFfc 2021, OEG 2023), prednizolon (NICE 2022, BGE 2020, SIGN 2021, OEG 2023), lewetyracetam (NICE 2022, AAN AES 2018, WGE 2017, OEG 2023), felbamat (NICE 2022, BNFfc 2021, WGE 2017, OEG 2023), kannabidiol w skojarzeniu z klobazamem (NICE 2022, SIGN 2021, OEG 2023), metylprednizolon (PTE 2018, SIGN 2021), benzodiazepina (PTE 2018, BGE 2020), nitrazepam (NICE 2022), brywaracetam (OEG 2023) oraz perampenal (OEG 2023). W pojedynczych wytycznych wymienione zostały również substancje takie, jak oczyszczony kannabidiol, benzodiazepiny, etosuksymid, sultiam, diazepam, zonisamid, pyridoksyna, immunoglobuliny oraz fenytoina.

W ramach leczenia nefarmakologicznego wytyczne najczęściej wskazują na zastosowanie stymulacji nerwu błędnego VNS (NICE 2022, BGE 2020, SIGN 2021, OEG 2023), dietę ketogeniczną (NICE 2022, BGE 2020, SIGN 2021, WGE 2017) oraz leczenie chirurgiczne (NICE 2022, BGE 2020, SIGN 2021, OEG 2023). W pojedynczych rekomendacjach zalecano również wymianę osocza, zmodyfikowaną dietę Atkinsa oraz głęboką stymulację mózgu.

W wyniku przeprowadzonej aktualizacji odnaleziono pojedyncze wytyczne dotyczące leczenia zespołu Landaua-Kleffnera. Brak odnalezionych wytycznych w zakresie leczenia zespołu Kinsbourne'a.

Odnalezione w ramach aktualizacji wytyczne pozostają spójne z wytycznymi opisanymi we wcześniejszych opracowaniach Agencji (OT.4311.4.2017 oraz OT.4311.23.2020) pod względem rekomendacji stosowania ACTH (w tym tetrakozaktydu) w leczeniu pacjentów z zespołem Westa.

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 zawierających tetrakozaktyd w leczeniu padaczki lekoopornej, padaczki lekoopornej pod postacią zespołu Westa, padaczki lekoopornej pod postacią zespołu Lennox-Gastauta, zespołu Kinsbourne'a, zespołu Landaua-Kleffnera u pacjentów pediatrycznych i dorosłych. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 15.02.2024 r. w bazach medycznych MEDLINE (via Pubmed), EMBASE oraz Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 16.10.2017 r., tj. do aneksu włączano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu nr OT.4311.4.2017 r. 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 oraz osoby dorosłe 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 / syntetyczny hormon adrenokortykotropowy (ACTH) ¹⁻²⁴	
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 padaczki lekoopornej, 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.

3.2. Opis badań włączonych do analizy

Do niniejszego opracowania włączono 1 przegląd systematyczny z metaanalizą¹: Li 2020, w którym dokonano porównania prednizolonu / prednizonu z ACTH / tetrakozaktydem w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa u pacjentów z zespołem Westa oraz 7 badań pierwotnych – 4 badania z randomizacją oraz 3 opisy serii przypadków (łącznie 12 publikacji), w tym²:

- RCT SLISS, w którym porównywano ACTH z prednizolonem w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa (hipoteza *non-superiority*) u pacjentów z zespołem Westa (wyniki badania opisane zostały w 5 publikacjach Wanigasinghe 2014, 2015, 2017 i 2021, Sumanasena 2021³);
- RCT Dressler 2019, w którym porównywano dietę ketogeniczną z syntetycznym ACTH w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa u pacjentów z zespołem Westa;
- RCT ICISS, w którym porównywano terapię hormonalną (prednizolon lub tetrakozaktyd depot) z leczeniem skojarzonym: wigabatryna + terapia hormonalna pacjentów z zespołem Westa (O'Callaghan 2017, O'Callaghan 2018 – w niniejszej publikacji analiza skuteczności obejmuje 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);
- RCT Gowda 2019, w którym porównywano kortykotropinę/ACTH z prednizolonem w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa u pacjentów z zespołem Westa;
- opis serii przypadków Alammar 2023, w którym oceniano skuteczność ACTH u 9 pacjentów pediatrycznych z padaczką lekooporną inną niż IESS (ang. *infantile epileptic spasms syndrome*);
- opis serii przypadków Yildirim 2022, w którym oceniano skuteczność różnych terapii, w tym ACTH, u 23 pacjentów pediatrycznych z OMS;
- opis serii przypadków Pranzatelli 2018, w którym oceniano immunoterapię skojarzoną z tetrakozaktydem u 12 pacjentów pediatrycznych z umiarkowanym/ciężkim OMS.

Należy zaznaczyć, że do niniejszego opracowania kwalifikowano wyłącznie publikacje, w których ocenianą interwencją stanowi syntetyczna forma ACTH¹⁻²⁴ tj. tetrakozaktyd.

Poniżej przedstawiono tabelarycznie charakterystykę włączonych badań pierwotnych w podziale na analizowane wskazania.

¹ W ramach przeglądu odnaleziono również przegląd systematyczny z metaanalizą Guang 2022, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii u pacjentów z zespołem Westa. Do przeglądu włączono 19 RCT, a następnie dokonano kilku analiz: ACTH vs doustne lub dożylnie kortykosteroidy, różne dawki terapii hormonalnej, terapia hormonalna vs VGB, terapia hormonalna vs inne leczenie, sama terapia hormonalna vs leczenie skojarzone. Należy zaznaczyć, że wnikliwa analiza włączonych badań pozwoliła wskazać istotne ograniczenia badania Guang 2022. RCT włączone do przeglądu charakteryzowały się dużą heterogenicznością m.in. w zakresie stosowanego leczenia. Włączono badania w których stosowano naturalny oraz syntetyczny ACTH a wyniki dla obu interwencji przedstawiono zbiorczo. Nie przedstawiono wyników analizy w zależności od stosowanej formy ACTH, co uniemożliwia wnioskowanie w zakresie skuteczności wnioskowanej tj. Synacthen i Synacthen Depot.

² W ramach przeglądu odnaleziono również badanie Kaczorowska 2023, którego celem było oznaczenie stężeń wybranych cytokin u pacjentów z napadami padaczkowymi opornymi na leczenie, a także analiza stężeń tych cytokin podczas leczenia syntetycznym ACTH w celu znalezienia potencjalnych markerów immunologicznych farmakooporności napadów, odpowiedzi na leczenie ACTH oraz mechanizmu przeciwdrgawkowego ACTH. Większość pacjentów w grupie badanej, tj. w grupie z rozpoznaną padaczką lekooporną, to pacjenci z zespołem Westa (86%). W publikacji nie przedstawiono analizy w podgrupach w zależności od przyczyny napadów lekoopornych, co uniemożliwia wnioskowania na temat wyników w grupie pacjentów, u których przyczyną napadów nie był zespół Westa. Należy zaznaczyć, że w przypadku zespołu Westa do przeglądu Agencji zostały włączone badania RCT oraz badania wtórne. Ze względu na fakt, iż, w przypadku pacjentów z zespołem Westa dostępne są publikacje o wyższym poziomie wiarygodności, a także ze względu na brak analizy w podgrupach w publikacji Kaczorowska 2023 (co uniemożliwia wnioskowanie w odniesieniu do pacjentów, u których przyczyną napadów nie był zespół Westa), została ona wykluczona z przeglądu Agencji.

³ Publikacje Wanigasinghe 2014 i 2015 nie zostały zidentyfikowane w ramach przeprowadzonego wyszukiwania (data odcięcia 2017 r.), natomiast zostały włączone z uwagi na to, iż zostały przedstawione w publikacji Wanigasinghe 2021 jako referencje źródłowe dla badania SLISS.

Zespół Westa

Tabela 4. Skrócowa charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego – zespół Westa

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>SLISS (<i>Wanigasinghe 2014, 2015, 2021, Sumanasena 2021</i>)</p> <p><u>Kraj</u>: Sri Lanka</p> <p><u>Źródło finansowania</u>: Częściowe finansowanie – Stowarzyszenie Medycznego Sri Lanki (grant badawczy)</p>	<p>RCT, jednoosrodkowe, pojedynczo zaślepione, <i>non-superiority</i></p> <p><u>Okres obserwacji</u>: 2010-2014</p> <p><u>Interwencja</u>: syntetyczny ACTH długodziałający, domięśniowo (40-60 IU/co drugi dzień [0,5-0,75 mg]) przez 14 dni, następnie przez następne 3 tyg. stopniowo zmniejszano dawkę leku, stosując doustny prednizolon.</p> <p>Autorzy wskazali, że interwencje były stosowane zgodnie z protokołem badania UKISS (w którym stosowano tetrakozaktyd).</p> <p><u>Kontrola</u>: prednizolon doustnie (40-60 mg/dz.) przez 14 dni</p>	<p><u>Kryteria włączenia</u>: Przyjęci do szpitala nowo zdiagnozowani pacjenci ze zespołem Westa (<i>infantile spasms</i>) w wieku od 2 do 30 mies. Diagnoza potwierdzona na podstawie bezpośrednich obserwacji, filmów dostarczonych przez opiekunów lub monitoringu wideo skurczów. Uwzględniano tylko przypadki z hipsarytmią.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia</u>: wykluczono dzieci z rozpoznaniem stwardnienia guzowatego, wcześniejszym leczeniem zespołu Westa oraz przeciwwskazaniami do stosowania terapii hormonalnych.</p> <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Randomizacja, N=97 <p>Interwencja: 49 Kontrola : 48</p> <ul style="list-style-type: none"> • Analiza po 14 dniach <p>Wanigasinghe 2014: 40 vs 40 Wanigasinghe 2015: 49 vs 45 Wanigasinghe 2017: analiza po 3 miesiącach (45 vs 40), po 6 miesiącach (44 vs 38), po 12 miesiącach (40 vs 36) Wanigasinghe 2021: 48 vs 46</p> <ul style="list-style-type: none"> • Analiza po 42 dniach <p>Wanigasinghe 2015: 48 vs 43</p> <ul style="list-style-type: none"> • Analiza po roku i po 2 latach <p>Sumanasena 2021: wyjściowo (T0)*: 48 vs 47, po roku (T1): 32 vs 26, po 2 latach (T2): 32 vs 30</p> <ul style="list-style-type: none"> • Analiza po 4 latach <p>Wanigasinghe 2021: 33 vs 32</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Wanigasinghe 2014 <u>Pierwszorzędowy</u>: – poprawa nasilenia hipsarytmii (reakcja elektryczna) <u>Pozostałe (wybrane)</u>: – działania niepożądane • Wanigasinghe 2015 <u>Pierwszorzędowy</u>: – remisja napadów do 14. dnia; – remisja elektrokliniczna do 14. dnia; <u>Pozostałe (wybrane)</u>: – liczba dni potrzebnych do uzyskania remisji napadów; – ciągła remisja napadów przez 28 kolejnych dni (trwałe ustanie) u osób z remisją elektrokliniczną; – ustanie napadów w 42. dniu; – ilościowe zmniejszenie napadów u osób bez ich kontroli. • Wanigasinghe 2017 – brak napadów po 3, 6 i 12 miesiącach • Wanigasinghe 2021 – brak padaczki od rozpoczęcia leczenia; – brak napadów padaczkowych; – kontrola padaczki. • Sumanasena 2021 – ocena rozwoju niemowląt w 3 punktach czasowych: wyjściowo (T0), po roku (T1) i po 2 latach (T2); narzędzie oceny: skala BSID-III oceniająca rozwój psychoruchowy dziecka w sferze: poznawczej, językowej (komunikacja receptywna, komunikacja ekspresywna) oraz w obszarze motorycznym (motoryka duża i mała)
<p>Gowda 2019</p> <p><u>Kraj</u>: Indie</p> <p><u>Źródło finansowania</u>: brak informacji</p>	<p>RCT, jednoosrodkowe, open-label</p> <p><u>Okres badania</u>: październik 2013 – październik 2015</p> <p><u>Okres obserwacji</u>: 6 miesięcy</p> <p><u>Interwencja</u>: ACTH (domięśniowo) 100 jednostek w przeliczeniu na powierzchnię ciała pacjenta/dobę</p> <p>Autorzy wskazali, że interwencje były stosowane zgodnie z protokołem badania UKISS (w którym stosowano tetrakozaktyd), za wyjątkiem częstości podawania leku – w badaniu Gowda 2019 lek podawany codziennie, w przeciwieństwie do badania UKISS, w którym lek podawano co drugi dzień.</p>	<p><u>Kryteria włączenia</u>: Dzieci z zespołem Westa w wieku od 2 miesięcy do 5 lat</p> <p><u>Kryteria wykluczenia</u>: – Pacjenci wcześniej leczeni kortykosteroidów lub z przeciwwskazaniami do kortykosteroidów – Pacjenci z zespołem Westa wtórnym do stwardnienia guzowatego (tuberous sclerosis)</p> <p>N=34 (randomizacja) Follow-up 2 tygodnie: – ACTH: n=18</p>	<p><u>Pierwszorzędowe</u>: – ustąpienie napadów (definiowane jako brak napadów przez co najmniej 48 h) – ocena odpowiedzi na leczenie po 2 tyg., 3 i 6 miesiącach – czas do ustąpienia napadów</p> <p><u>Drugorzędowe</u>: – częstość nawrotów – działania niepożądane – późniejsze wystąpienie innej padaczki (<i>subsequent other epilepsy</i>)</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>Kontrola: Prednizolon (PRED) w dawce 4 mg/kg/dobę, doustnie, przez 2 tygodnie</p> <p>Po 2 tygodniach dawki leków stopniowo zmniejszano i zaprzestano leczenia po 3-4 tygodniach.</p>	<p>– PRED: n=15</p> <p>Follow-up 3 miesiące:</p> <p>– ACTH: n=16</p> <p>– PRED: n=14</p> <p>Follow-up 6 miesiące:</p> <p>– ACTH: n=16</p> <p>– PRED: n=13</p>	
<p>Dressler 2019</p> <p><u>Kraj:</u> Austria</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>	<p>RCT, jednoosrodkowe, przeprowadzone w układzie grup równoległych (PC)</p> <p><u>Okres badania:</u> czerwiec 2008 r. – kwiecień 2017 r.</p> <p><u>Interwencje:</u></p> <p>Grupa ACTH: syntetyczne ACTH w dawce 150 IU/m² podawane w dwóch dzielonych dawkach dziennie przez 2 tygodnie (następnie dawkę stopniowo zmniejszano);</p> <p>Grupa KD: dieta ketogeniczna (stosunek tłuszczów do pozostałych składników od 1:1 do 3:1).</p> <p><u>Całkowity czas terapii ACTH:</u> 28 dni.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>Niemowlęta z zespołem Westa zdiagnozowanym wg ILAE (ang. <i>International League Against Epilepsy</i>) na podstawie monitorowania EEG.</p> <p>Pacjenci, którzy nie mogli zostać zrandomizowani trafili do części badania zaprojektowanego w układzie grup równoległych.</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 101</p> <p>RCT N=32</p> <p>– Grupa RCT ACTH N=16</p> <p>– Grupa RCT KD N=16</p> <p>PC N=69</p> <p>– Grupa PC ACTH N=32</p> <p>– Grupa PC KD=37</p>	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u></p> <p>– wskaźnik remisji elektroklinicznie potwierdzonych (ustąpienie napadów i hipsarytmii w zapisie EEG) w 28 dniu obserwacji.</p> <p><u>Pozostałe wybrane punkty końcowy:</u></p> <p>– czas do remisji (dni);</p> <p>– częstość nawrotów;</p> <p>– ocena długoterminowej remisji;</p> <p>– profil bezpieczeństwa.</p>
<p>ICISS (O'Callaghan 2018, O'Callaghan 2017)</p> <p><u>Kraj:</u> Wielka Brytania (83 szpitale), Niemcy (11 szpitali), Szwajcaria (3 szpitale), Australia (3 szpitale), Nowa Zelandia (2 szpitale)</p> <p><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.</p>	<p>RCT, wieloosrodkowe, open-label</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> osiągnięcie wieku 18 miesięcy.</p> <p><u>Interwencje:</u></p> <p>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.)</p> <p>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.</p> <p>W badaniu dopuszczano modyfikację dawek poszczególnych interwencji.</p>	<p>Niemowlęta w wieku od 2 do 14 miesięcy z zespołem Westa zdiagnozowane klinicznie na podstawie zapisów EEG (ocenionych również przez neurofizjologów w zakresie hipsarytmii).</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <p>Analiza podstawowa (okres obserwacji: 42 dni), N = 377:</p> <p>– TH N = 191</p> <p>– WIG+TH N = 186</p> <p>Analiza w 18 mies., N = 362:</p> <p>– TH N = 181</p> <p>– WIG+TH N = 181</p>	<p><u>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</u></p> <p>– ustąpienie napadów zdefiniowane jako brak napadów w dniach od 14 do 42 od włączenia do badania;</p> <p>– rozwój pacjenta w wieku 18 mies. mierzony wg. skali VABS;</p> <p><u>Pozostałe wybrane punkty końcowy:</u></p> <p>– występowanie jakichkolwiek napadów padaczkowych.</p>

*Ocena wyjściowa – w ciągu 48 godzin od potwierdzenia diagnozy i w ciągu 24 godzin od rozpoczęcia leczenia
BSID-III (ang. Bayley Scales of Infants and Toddler Developmental III)

Analitycy Agencji przeprowadzili ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniach SLISS, Gowda 2019, 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					
SLISS	niskie	niskie	niejasne	niskie	wysokie	niskie	niskie
Dressler 2019	niskie	niskie	wysokie	wysokie	niskie	niskie	niskie
ICISS	niskie	niskie	niejasne	niejasne	niskie	niskie	niejasne
Gowda 2019	niskie	niskie	wysokie	niskie	niskie	niejasne	niskie

W badaniu SLISS ryzyko błędu wykonania uznano za niejasne, ponieważ zaślepienie dotyczyło tylko osób oceniających wyniki badania – uznano, że brak zaślepienia uczestników badania nie stanowi istotnego ograniczenia z uwagi na to, iż populację poddaną interwencji stanowiły dzieci w wieku do 30 mies. Ryzyko błędu utraty również uznano za wysokie, ponieważ opisane w różnych publikacjach do badania SLISS wyniki dla różnych punktów końcowych (z różnych okresów czasu) dotyczą różnych liczebności grup.

W badaniu Gowda 2019 ryzyko błędu wykonania uznano za wysokie z uwagi na brak zaślepienia uczestników i personelu medycznego (które było niemożliwe z uwagi na różną drogę podania leków), jak również osób oceniających wyniki badania.

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:

- 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);
- Niska liczebność populacji w RCTs;
- W badaniu SLISS ocena utrzymywania się napadów opierała się głównie na obserwacjach rodziców – nie potwierdzano obserwacji za pomocą monitorowania wideo-EEG;
- W publikacji Gowda 2019 nie przedstawiono, zgodnie z metodyką badania, wyników po 6 miesiącach obserwacji;
- Z uwagi na różne formy podania ocenianych interwencji, w RCTs nie było możliwości zastosowania podwójnego zaślepienia.

Padaczka lekooporna inna niż IESS**Tabela 6. Skrótowa charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego – padaczka lekooporna inna niż IESS**

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Alammar 2023 Kraj: Arabia Saudyjska Źródło finansowania: brak informacji	Opis serii przypadków <u>Interwencja:</u> syntetyczny hormon adrenokortykotropowy (ACTH) – tetrakozaktyd <ul style="list-style-type: none"> Droga podania: dożylna (IV) przy przyjęciu do szpitala i droga domięśniowa (IM) przy podaniu na zakończenie leczenia (podawana w warunkach ambulatoryjnych) Dawka: ekwiwalent dawki 150 IU/m² naturalnego ACTH przez 2 tygodnie, a następnie dawka podawana na zakończenie leczenia zgodnie ze schematem: 30 IU/m² na dobę przez 2 dni, 15 IU/m² na dobę przez 2 dni, 10 IU/m² na dobę przez 2 dni a następnie 10 IU/m² co drugi dzień (2 dawki) (<i>Dawka równoważna syntetycznego ACTH do naturalnego ACTH wynosi 0,01 mg = 1 IU</i>) <u>Okres badania:</u> styczeń 2015 – grudzień 2020 <u>Okres obserwacji:</u> 3 miesiące	N=9 pacjentów pediatrycznych z padaczką lekooporną inną niż IESS (ang. <i>infantile epileptic spasms syndrome</i>) Średni wiek: 6,6 lat; płeć męska: n=7, płeć żeńska: n=2 Etiologia choroby: zmiany niedotlenieniowo-niedokrwienne (2/9), genetyczne (3/9), pourazowe (1/9), nieznaną (3/9) Większość pacjentów z niepełnosprawnością intelektualną lub opóźnieniem rozwojowym	Ocena odpowiedzi na leczenie podczas stosowania ACTH (przez 2 tygodnie) oraz po 3 miesiącach

Zespół opsoklonie–mioklonie (OMS)**Tabela 7. Skrótowa charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego – zespół opsoklonie–mioklonie (OMS)**

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Yıldırım 2022 Kraj: Turcja Źródło finansowania: brak zewnętrznego finansowania	Opis serii przypadków <u>Interwencja:</u> Leczenie zróżnicowane: IVIg n=22 Metyloprednizolon w postaci pulsów dożylnych n=10 Metyloprednizolon dosutnie n=9 resekcja guza n=7 rytuksymab n=6 leki przeciwpadaczkowe n=5 ACTH* n=5 azatiopryna n=3 chemioterapia n=3 acyklowir n=1 U wszystkich pacjentów ACTH podawano w skojarzeniu. ACTH zastosowano jako drugą linię leczenia u 5 pacjentów z utrzymującymi się lub nawracającymi objawami OMAS, przy czym: <ul style="list-style-type: none"> - u jednego spośród tych pacjentów (1/5) ACTH podawano także jako pierwszą linię leczenia oraz w trakcie trwania nawrotu, - u jednego spośród tych pacjentów (1/5) ACTH podawano także w trakcie trwania nawrotu, - u trzech spośród tych pacjentów (3/5) ACTH zastosowano wyłącznie jako drugą linię leczenia. *informacje przedstawione w publikacji nie pozwalają jednoznacznie określić u ilu pacjentów stosowano tetrakozaktyd	N= 23 pacjentów pediatrycznych z OMAS (ang. <i>opsoclonus myoclonus ataxia syndrome</i>), hospitalizowani w dwóch szpitalach w Turcji (Hacettepe University i Ankara University) w okresie czerwiec 2010 - listopad 2021 Etiologia choroby: nowotworowa n=10 (w tym neuroblastoma/ganglioneuroblastoma n = 9, ostra białaczka limfoblastyczna n = 1), poinfekcyjna n=3, po szczepieniu n=2, nieznaną n=8 wiek: 4–113 miesięcy, mediana wieku: 24 miesiące; płeć męska: n=14, płeć żeńska=9	Celem badania była retrospektywna ocena danych klinicznych i laboratoryjnych oraz wyników leczenia u dzieci z OMAS. W celu oceny i porównania nasilenia choroby i odpowiedzi na leczenie zastosowano półilościową skalę upośledzenia motoryki dużej (<i>semi-quantitative gross motor impairment scale</i>)

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Pranzatelli 2018</p> <p><u>Kraj:</u> USA</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak zewnętrznego finansowania</p>	<p>Opis serii przypadków</p> <p><u>Interwencja:</u> RITE-CI – immunoterapia skojarzona z tetrakozaktydem (n=12)</p> <p>Syntetyczny ACTH podawano jako iniekcja 1 mg/ml (1 mg ¼ 100 j.m.)</p> <p>Schematy leczenia Przed 2010 – schemat 53 tygodniowy (n=4) Po 2010 roku – schemat 16- (n=2), 24- (n=5) lub 34-tygodniowe (n=1)</p> <p>Dawka początkowa (schemat) w przypadku</p> <ul style="list-style-type: none"> 16 tyg 70 (IU/m2) 24 tyg 150 (IU/m2) 34 tyg 150 (IU/m2) 53 tyg 174 (IU/m2) <p>Pacjentom podawano:</p> <ul style="list-style-type: none"> Rytuksymab 1200 do 1500 mg/m2 (4 dawki w tyg) IVIg 1 do 2 g/kg przez 6 miesięcy po zakończeniu ACTH w zależności od przebiegu OMS i uznania lekarza Deksametazon - 20 mg/m2 3dawki/dzień przez 3 dni w schemacie 24 tygodniowym -zapobiegawczo na etapie końcowym zmniejszenia dawki ACTH <p>Profilaktyka</p> <ul style="list-style-type: none"> Ograniczenie spożycia soli do 1–2 g dziennie Ranitydyna w celu Zapobiegania refluksowi/zapaleniu żołądka trimetoprim / sulfametoksazol w celu zapobiegania pneumocytozy witaminę D i wapń w celu zapobiegania osteopenii/osteoporozie monitorowanie RR - W przypadku wystąpienia nadciśnienia podawano lek moczopędny lub inhibitor konwertazy angiotensyny (ACE) wykonanie badań laboratoryjnych (morfologia krwi, podstawowy panel metaboliczny, analiza moczu) wykonanie EKG, ECHO, badanie okulistyczne 	<p>N=12 pacjentów pediatrycznych z umiarkowanym/ciężkim OMS (ang. <i>opsoclonus-myoclonus syndrome</i>) hospitalizowani w National PediatricMyoclonus Center w USA</p> <p>w okresie 2006 -2013</p> <p><u>Wiek:</u> M±SD 3,4±1,7</p> <p>Etiologia choroby: <u>Przebieg choroby</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Umiarkowany(50%) Ciężki (50%) <p><u>Czas trwania OMS</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Stan podostry czas trwania <3 miesięcy (25%) Stan przewlekły czas trwania >1 roku (75%) <p>Czas trwania OMS- 1,5 roku</p> <p><u>Czas do diagnozy</u> Me[<u>IQ</u>R] 0,5miesiąca (0,08, 3,3) M±SD 1,9±3,1</p>	<ul style="list-style-type: none"> Odpowiedź kliniczna na RITE-CI - Skala Oceny Opsoklonii-Mioklonii 12 i 36 pkt (Całkowity wynik TS ang <i>total score</i> został wykorzystany do klasyfikacji nasilenia) Odpowiedź immunologiczna na RITE-CI Ocena stanu zapalnego układu nerwowego Nawrót choroby

IVIg – immunoglobulina dożylnie (ang. *ntravenous immunoglobulin*)

Ograniczenia badań:

- Niska jakość dowodów naukowych – opisy serii przypadków (Yıldırım 2022, Pranzatelli 2018, Alammar 2023);
- Informacje przedstawione w publikacji nie pozwalają jednoznacznie określić u ilu pacjentów stosowano tetrakozaktyd (Yıldırım 2022);
- W opisie przypadków Pranzatelli 2018 ocenianą interwencją było RITE-CI – immunoterapia skojarzona z tetrakozaktydem, stosowano różne schematy leczenia;
- U wszystkich pacjentów ACTH podawano w skojarzeniu z innymi lekami (Yıldırım 2022);
- W publikacji Yıldırım 2022 występuje niezgodność między wynikami przedstawionymi w tekście oraz na rycinie.

3.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki opracowań wtórnych oraz wyniki badań pierwotnych w podziale na analizowane wskazania.

Opracowania wtórne – zespół Westa**Tabela 8. Skrótowa 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 prednizonu/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>	<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><i>Komentarz AOTMiT: Z uwagi na włączenie do analizy skuteczności badań obejmujących inne formy ACTH niż tetrakozaktyd, odstąpiono od prezentacji wyników w tym zakresie. Poniżej zaprezentowano wyniki dotyczące analizy bezpieczeństwa, przeprowadzonej na podstawie RCT oceniających tetrakozaktyd.</i></p> <p>Tabela 9. Wyniki metaanalizy w zakresie bezpieczeństwa – 3 badania RCT, N=343</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th>ACTH/tetrakozaktyd vs PRD/PRDL</th> </tr> <tr> <th>RR [95% CI]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>drażliwość</td> <td>0,79 [0,57; 1,10]</td> </tr> <tr> <td>zwiększony apetyt</td> <td>0,78 [0,57; 1,08]</td> </tr> <tr> <td>przyrost masy ciała</td> <td>0,86 [0,56; 1,32]</td> </tr> <tr> <td>zaburzenia żołądkowo-jelitowe</td> <td>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/prednizonu. Natomiast ilościowo więcej zdarzeń niepożądanych raportowano w grupie prednizonu/prednizonu (patrz. ryc. poniżej).</p> <p>W pojedynczych badaniach raportowano przerwanie leczenia prednizonem u jednego pacjenta (2%) z powodu nadciśnienia (Wanigasinghe 2015). Bez podania przyczyny leczenie 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>		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]	<p>Przegląd systematyczny został oceniony przez analityków Agencji wg skali AMSTAR II, jako przegląd umiarkowanej jakości⁴</p> <p>Jakość dowodów autorzy przeglądu ocenili z wykorzystaniem narzędzi do oceny ryzyka wystąpienia błędów systematycznego wg Cochrane Reviews (Cochrane Risk of Bias Tool). Wskazano, że w jednej z publikacji przedstawiono niekompletne wyniki. Ponadto wśród ocenianych badań w trzech z nich raportowano wysokie ryzyko</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]													

⁴ 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>P: napady zgięciowe/zespół Westa; I/C: ACTH/tetrakozaktyd vs prednizon/prednizolon (PRD/PRDL) O: ustąpienie napadów (w dniach 14-42 od rozpoczęcia terapii); ustąpienie hipsarytmii w EEG; zdarzenia niepożądane; S: RCT.</p>	<p>a</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Study or Subgroup</th> <th>ACTH/tetracosactide Events</th> <th>ACTH/tetracosactide Total</th> <th>Prednisone/Prednisolone Events</th> <th>Prednisone/Prednisolone Total</th> <th>Weight</th> <th>M-H, Fixed, 95% CI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Lux 2004</td> <td>7</td> <td>25</td> <td>12</td> <td>30</td> <td>20.1%</td> <td>0.70 [0.33, 1.51]</td> </tr> <tr> <td>O' Callaghan 2017</td> <td>22</td> <td>60</td> <td>56</td> <td>131</td> <td>64.9%</td> <td>0.86 [0.58, 1.26]</td> </tr> <tr> <td>Wanigasinghe 2015</td> <td>5</td> <td>49</td> <td>8</td> <td>48</td> <td>14.9%</td> <td>0.61 [0.22, 1.74]</td> </tr> <tr> <td>Total (95% CI)</td> <td></td> <td>134</td> <td></td> <td>209</td> <td>100.0%</td> <td>0.79 [0.57, 1.10]</td> </tr> <tr> <td colspan="7">Total events: 34 (ACTH), 76 (Prednisone/Prednisolone)</td> </tr> <tr> <td colspan="7">Heterogeneity: Chi² = 0.50, df = 2 (P = 0.78); I² = 0%</td> </tr> <tr> <td colspan="7">Test for overall effect: Z = 1.41 (P = 0.16)</td> </tr> </tbody> </table> <p>b</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Study or Subgroup</th> <th>ACTH/tetracosactide Events</th> <th>ACTH/tetracosactide Total</th> <th>Prednisone/Prednisolone Events</th> <th>Prednisone/Prednisolone Total</th> <th>Weight</th> <th>M-H, Fixed, 95% CI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Lux 2004</td> <td>3</td> <td>25</td> <td>4</td> <td>30</td> <td>6.7%</td> <td>0.90 [0.22, 3.65]</td> </tr> <tr> <td>O' Callaghan 2017</td> <td>15</td> <td>60</td> <td>36</td> <td>131</td> <td>41.5%</td> <td>0.91 [0.54, 1.53]</td> </tr> <tr> <td>Wanigasinghe 2015</td> <td>19</td> <td>49</td> <td>28</td> <td>48</td> <td>51.9%</td> <td>0.66 [0.43, 1.02]</td> </tr> <tr> <td>Total (95% CI)</td> <td></td> <td>134</td> <td></td> <td>209</td> <td>100.0%</td> <td>0.78 [0.57, 1.08]</td> </tr> <tr> <td colspan="7">Total events: 37 (ACTH), 68 (Prednisone/Prednisolone)</td> </tr> <tr> <td colspan="7">Heterogeneity: Chi² = 0.93, df = 2 (P = 0.63); I² = 0%</td> </tr> <tr> <td colspan="7">Test for overall effect: Z = 1.49 (P = 0.14)</td> </tr> </tbody> </table> <p>c</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Study or Subgroup</th> <th>ACTH/tetracosactide Events</th> <th>ACTH/tetracosactide Total</th> <th>Prednisone/Prednisolone Events</th> <th>Prednisone/Prednisolone Total</th> <th>Weight</th> <th>M-H, Fixed, 95% CI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>O' Callaghan 2017</td> <td>11</td> <td>60</td> <td>23</td> <td>131</td> <td>42.9%</td> <td>1.04 [0.54, 2.00]</td> </tr> <tr> <td>Wanigasinghe 2015</td> <td>14</td> <td>49</td> <td>19</td> <td>48</td> <td>57.1%</td> <td>0.72 [0.41, 1.27]</td> </tr> <tr> <td>Total (95% CI)</td> <td></td> <td>109</td> <td></td> <td>179</td> <td>100.0%</td> <td>0.86 [0.56, 1.32]</td> </tr> <tr> <td colspan="7">Total events: 25 (ACTH), 42 (Prednisone/Prednisolone)</td> </tr> <tr> <td colspan="7">Heterogeneity: Chi² = 0.71, df = 1 (P = 0.40); I² = 0%</td> </tr> <tr> <td colspan="7">Test for overall effect: Z = 0.69 (P = 0.49)</td> </tr> </tbody> </table> <p>d</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Study or Subgroup</th> <th>ACTH/tetracosactide Events</th> <th>ACTH/tetracosactide Total</th> <th>Prednisone/Prednisolone Events</th> <th>Prednisone/Prednisolone Total</th> <th>Weight</th> <th>M-H, Fixed, 95% CI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Lux 2004</td> <td>5</td> <td>25</td> <td>7</td> <td>30</td> <td>20.1%</td> <td>0.86 [0.31, 2.37]</td> </tr> <tr> <td>O' Callaghan 2017</td> <td>7</td> <td>60</td> <td>21</td> <td>131</td> <td>41.6%</td> <td>0.73 [0.33, 1.62]</td> </tr> <tr> <td>Wanigasinghe 2015</td> <td>4</td> <td>49</td> <td>12</td> <td>48</td> <td>38.3%</td> <td>0.33 [0.11, 0.94]</td> </tr> <tr> <td>Total (95% CI)</td> <td></td> <td>134</td> <td></td> <td>209</td> <td>100.0%</td> <td>0.60 [0.35, 1.02]</td> </tr> <tr> <td colspan="7">Total events: 16 (ACTH), 40 (Prednisone/Prednisolone)</td> </tr> <tr> <td colspan="7">Heterogeneity: Chi² = 1.96, df = 2 (P = 0.37); I² = 0%</td> </tr> <tr> <td colspan="7">Test for overall effect: Z = 1.88 (P = 0.06)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Rysunek 1. Wyniki metaanalizy Li 2020 – zdarzenia niepożądane: a – drażliwość, b – zwiększony apetyt, c – przyrost masy ciała, d – zaburzenia żołądkowo-jelitowe</p> <p>Główne wnioski autorów przeglądu w zakresie analizy bezpieczeństwa:</p> <p>ACTH oraz prednizon/prednizolon powodują podobne i tolerowalne zdarzenia niepożądane, przy czym częstość ich występowania również jest porównywalna.</p>	Study or Subgroup	ACTH/tetracosactide Events	ACTH/tetracosactide Total	Prednisone/Prednisolone Events	Prednisone/Prednisolone Total	Weight	M-H, Fixed, 95% CI	Lux 2004	7	25	12	30	20.1%	0.70 [0.33, 1.51]	O' Callaghan 2017	22	60	56	131	64.9%	0.86 [0.58, 1.26]	Wanigasinghe 2015	5	49	8	48	14.9%	0.61 [0.22, 1.74]	Total (95% CI)		134		209	100.0%	0.79 [0.57, 1.10]	Total events: 34 (ACTH), 76 (Prednisone/Prednisolone)							Heterogeneity: Chi ² = 0.50, df = 2 (P = 0.78); I ² = 0%							Test for overall effect: Z = 1.41 (P = 0.16)							Study or Subgroup	ACTH/tetracosactide Events	ACTH/tetracosactide Total	Prednisone/Prednisolone Events	Prednisone/Prednisolone Total	Weight	M-H, Fixed, 95% CI	Lux 2004	3	25	4	30	6.7%	0.90 [0.22, 3.65]	O' Callaghan 2017	15	60	36	131	41.5%	0.91 [0.54, 1.53]	Wanigasinghe 2015	19	49	28	48	51.9%	0.66 [0.43, 1.02]	Total (95% CI)		134		209	100.0%	0.78 [0.57, 1.08]	Total events: 37 (ACTH), 68 (Prednisone/Prednisolone)							Heterogeneity: Chi ² = 0.93, df = 2 (P = 0.63); I ² = 0%							Test for overall effect: Z = 1.49 (P = 0.14)							Study or Subgroup	ACTH/tetracosactide Events	ACTH/tetracosactide Total	Prednisone/Prednisolone Events	Prednisone/Prednisolone Total	Weight	M-H, Fixed, 95% CI	O' Callaghan 2017	11	60	23	131	42.9%	1.04 [0.54, 2.00]	Wanigasinghe 2015	14	49	19	48	57.1%	0.72 [0.41, 1.27]	Total (95% CI)		109		179	100.0%	0.86 [0.56, 1.32]	Total events: 25 (ACTH), 42 (Prednisone/Prednisolone)							Heterogeneity: Chi ² = 0.71, df = 1 (P = 0.40); I ² = 0%							Test for overall effect: Z = 0.69 (P = 0.49)							Study or Subgroup	ACTH/tetracosactide Events	ACTH/tetracosactide Total	Prednisone/Prednisolone Events	Prednisone/Prednisolone Total	Weight	M-H, Fixed, 95% CI	Lux 2004	5	25	7	30	20.1%	0.86 [0.31, 2.37]	O' Callaghan 2017	7	60	21	131	41.6%	0.73 [0.33, 1.62]	Wanigasinghe 2015	4	49	12	48	38.3%	0.33 [0.11, 0.94]	Total (95% CI)		134		209	100.0%	0.60 [0.35, 1.02]	Total events: 16 (ACTH), 40 (Prednisone/Prednisolone)							Heterogeneity: Chi ² = 1.96, df = 2 (P = 0.37); I ² = 0%							Test for overall effect: Z = 1.88 (P = 0.06)							<p>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>
Study or Subgroup	ACTH/tetracosactide Events	ACTH/tetracosactide Total	Prednisone/Prednisolone Events	Prednisone/Prednisolone Total	Weight	M-H, Fixed, 95% CI																																																																																																																																																																																																																						
Lux 2004	7	25	12	30	20.1%	0.70 [0.33, 1.51]																																																																																																																																																																																																																						
O' Callaghan 2017	22	60	56	131	64.9%	0.86 [0.58, 1.26]																																																																																																																																																																																																																						
Wanigasinghe 2015	5	49	8	48	14.9%	0.61 [0.22, 1.74]																																																																																																																																																																																																																						
Total (95% CI)		134		209	100.0%	0.79 [0.57, 1.10]																																																																																																																																																																																																																						
Total events: 34 (ACTH), 76 (Prednisone/Prednisolone)																																																																																																																																																																																																																												
Heterogeneity: Chi ² = 0.50, df = 2 (P = 0.78); I ² = 0%																																																																																																																																																																																																																												
Test for overall effect: Z = 1.41 (P = 0.16)																																																																																																																																																																																																																												
Study or Subgroup	ACTH/tetracosactide Events	ACTH/tetracosactide Total	Prednisone/Prednisolone Events	Prednisone/Prednisolone Total	Weight	M-H, Fixed, 95% CI																																																																																																																																																																																																																						
Lux 2004	3	25	4	30	6.7%	0.90 [0.22, 3.65]																																																																																																																																																																																																																						
O' Callaghan 2017	15	60	36	131	41.5%	0.91 [0.54, 1.53]																																																																																																																																																																																																																						
Wanigasinghe 2015	19	49	28	48	51.9%	0.66 [0.43, 1.02]																																																																																																																																																																																																																						
Total (95% CI)		134		209	100.0%	0.78 [0.57, 1.08]																																																																																																																																																																																																																						
Total events: 37 (ACTH), 68 (Prednisone/Prednisolone)																																																																																																																																																																																																																												
Heterogeneity: Chi ² = 0.93, df = 2 (P = 0.63); I ² = 0%																																																																																																																																																																																																																												
Test for overall effect: Z = 1.49 (P = 0.14)																																																																																																																																																																																																																												
Study or Subgroup	ACTH/tetracosactide Events	ACTH/tetracosactide Total	Prednisone/Prednisolone Events	Prednisone/Prednisolone Total	Weight	M-H, Fixed, 95% CI																																																																																																																																																																																																																						
O' Callaghan 2017	11	60	23	131	42.9%	1.04 [0.54, 2.00]																																																																																																																																																																																																																						
Wanigasinghe 2015	14	49	19	48	57.1%	0.72 [0.41, 1.27]																																																																																																																																																																																																																						
Total (95% CI)		109		179	100.0%	0.86 [0.56, 1.32]																																																																																																																																																																																																																						
Total events: 25 (ACTH), 42 (Prednisone/Prednisolone)																																																																																																																																																																																																																												
Heterogeneity: Chi ² = 0.71, df = 1 (P = 0.40); I ² = 0%																																																																																																																																																																																																																												
Test for overall effect: Z = 0.69 (P = 0.49)																																																																																																																																																																																																																												
Study or Subgroup	ACTH/tetracosactide Events	ACTH/tetracosactide Total	Prednisone/Prednisolone Events	Prednisone/Prednisolone Total	Weight	M-H, Fixed, 95% CI																																																																																																																																																																																																																						
Lux 2004	5	25	7	30	20.1%	0.86 [0.31, 2.37]																																																																																																																																																																																																																						
O' Callaghan 2017	7	60	21	131	41.6%	0.73 [0.33, 1.62]																																																																																																																																																																																																																						
Wanigasinghe 2015	4	49	12	48	38.3%	0.33 [0.11, 0.94]																																																																																																																																																																																																																						
Total (95% CI)		134		209	100.0%	0.60 [0.35, 1.02]																																																																																																																																																																																																																						
Total events: 16 (ACTH), 40 (Prednisone/Prednisolone)																																																																																																																																																																																																																												
Heterogeneity: Chi ² = 1.96, df = 2 (P = 0.37); I ² = 0%																																																																																																																																																																																																																												
Test for overall effect: Z = 1.88 (P = 0.06)																																																																																																																																																																																																																												

Badania pierwotne

Zespół Westa

Badanie SLISS – porównanie ACTH vs metyloprednizolon + prednizolon

Wyniki badania SLISS zostały opisane w pięciu publikacjach: Wanigasinghe 2014, Wanigasinghe 2015, Wanigasinghe 2017, Wanigasinghe 2021, Sumanasena 2021), w których prezentowano wyniki dla różnych punktów końcowych. Poniżej przedstawiono najważniejsze wyniki z ww. publikacji.

Wanigasinghe 2014

Wyniki dla porównania ACTH z prednizolonem wskazują, że średnie różnice w poprawie wyników w zakresie nasilenia hipsarytmii były istotnie statystycznie większe w ramieniu prednizolonu ($7,95 \pm 2,76$) niż w ramieniu ACTH ($6,00 \pm 2,61$) ($p < 0,01$).

W publikacji wskazano, że obie formy terapii były dobrze tolerowane. Częsty płacz, drażliwość, przyrost masy ciała, zwiększony apetyt i wzdęcia brzucha występowały częściej (ale różnice nieistotne statystycznie) w przypadku prednizolonu.

Wanigasinghe 2015

W porównaniu do grupy osób stosujących prednizolon, w grupie ACTH odnotowano istotnie statystycznie mniej przypadków:

- zaprzestania występowania napadów (*spasm cessation*) w 14. dniu tj. braku jakichkolwiek napadu przez co najmniej 48 godzin w momencie oceny ($36,7$ vs $58,3\%$, $RR=1,59$ (95% CI: 1,02; 2,46), $p=0,03$);
- remisji napadów razem z ustąpieniem hipsarytmii (remisja elektrokliniczna tj. ustanie napadów przy braku hipsarytmii na 30-minutowym cyfrowym elektroencefalografie snu) w 14. dniu ($18,4\%$ vs $43,75\%$, $RR=2,38$ (95% CI: 1,22; 4,66), $p=0,007$);
- braku napadów przez kolejne 28 dni u osób z odpowiedzią elektrokliniczną w 14. dniu ($12,22$ vs $31,2\%$, $RR=2,55$ (95% CI: 1,08; 6,03), $p=0,08$);
- remisji napadów do 42. dnia analizy tj. braku napadów przez 48 godzin w ocenie przeprowadzonej w 42. dniu ($40,8\%$ vs $66,7\%$, $RR=1,63$ (95%CI: 1,1; 2,42), $p=0,01$).

Całkowita liczba dni wymaganych do ustania napadów była dłuższa u osób leczonych ACTH w porównaniu z prednizolonem ($8,65$ dnia $\pm 3,7$ vs $3,85$ dnia $\pm 2,4$, $p=0,001$).

U osób, które nie osiągnęły remisji, ilościowe zmniejszenie napadów do mniej niż 50% poziomu przed leczeniem do 14. dnia zaobserwowano u 66,7% w grupie otrzymującej prednizolon w porównaniu z 38,7% w grupie ACTH – brak IS różnic.

W badaniu nie odnotowano żadnych zgonów podczas 14-dniowego leczenia i w ciągu kolejnych 3 tygodni podczas zmniejszania dawki doustnym prednizolonem. Niektóre działania niepożądane, szczególnie zwiększony apetyt, wzdęcia brzucha, częste napady płaczu i drażliwość, występowały częściej w przypadku stosowania prednizolonu niż ACTH, jednak po korekcie statystycznej wynikającej z wielokrotnych porównań, jedynie różnice w zakresie występowania wzdęcia brzucha okazały się znamienne statystycznie.

Wanigasinghe 2017

Po 3 miesiącach odsetek pacjentów wolnych od napadów był istotnie wyższy w grupie leczonej prednizolonem w porównaniu do grupy leczonej ACTH ($64,6\%$ vs $38,8\%$, $OR=2,9$ (95% CI: 1,3; 6,6), $p=0,01$). Natomiast po 6 i 12 miesiącach nie odnotowano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami, przy czym zaobserwowano trend na korzyść grupy leczonej prednizolonem w obu analizowanych punktach czasowych (po 6 m-cach: $58,3\%$ vs $44,9\%$; po 12 miesiącach: $56,2\%$ vs $40,8\%$). U pacjentów, którzy uzyskali remisję objawów po 14 dniach, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie ryzyka nawrotu choroby w ciągu 12 miesięcy.

Wanigasinghe 2021

W ciągu 4-letniego okresu obserwacji nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ramionami badania w zakresie analizowanych punktów końcowych tj.:

- braku padaczki (*freedom from epilepsy*) tj. braku napadów (typu skurczowego lub nieskurczowego) od momentu wstępnego rozpoznania i leczenia zespołu Westa;
- braku napadów padaczkowych (*freedom from epileptic spasms*) tj. braku napadów (pojedynczych lub skupionych) w ciągu 6 miesięcy bezpośrednio poprzedzających końcową 4-letnią ocenę;
- kontroli padaczki (*control of epilepsy*) wg klasyfikacji ILAE.

Odsetek dzieci wolnych od wszystkich typów padaczki po czterech latach od leczenia ACTH wyniósł 36% (n=12), podczas gdy po początkowej terapii prednizolonem wynosił 50% (n=16) (p=0,32). Brak napadów (z padaczką lub bez) po czterech latach od początkowego leczenia ACTH wyniósł 76% (n=25) w porównaniu z 88% (n=28) po początkowym podaniu prednizolonu (p=0,34). W ciągu 4 lat u osób z utrzymującymi się skurczami (n=12) stosowano alternatywne formy terapii hormonalnej i/lub wigabatrynę, dietę ketogenną i różne kombinacje leków przeciwpadaczkowych. Osoby z trwającymi innymi rodzajami napadów nieskurczowych (n=33) były leczone różnymi kombinacjami leków przeciwpadaczkowych, odpowiednimi dla podstawowego rodzaju napadu. Spośród wszystkich 65 dzieci dobrą kontrolę padaczki (poziomy 1, 2 lub 3 w klasyfikacji ILAE) uzyskano u 57,6% osób z grupy leczonej ACTH (12 dzieci całkowicie wolnych od napadów, a 7 dzieci z kilkoma napadami) w porównaniu z 75% osób z grupy leczonej prednizolonem (16 całkowicie wolnych od napadów, 8 z kilkoma napadami) (p=0,19).

Sumanasena 2021

Ocenie we wszystkich 3 punktach czasowych (T0 – wyjściowo, T1 – po roku i T2 – po 2 latach) poddano 48 pacjentów. Wyjściowo (T0) u większości pacjentów miała wyniki poniżej 90 pkt w domenach poznawczych (99%), językowych (95%) i motorycznych (97%), wskazujące na opóźnienie rozwojowe nawet na początku badania.

Analiza wyników w ramach każdej z porównywanych grup wskazuje, że średni wynik punktowy dla ocenianych domen (językowej i motorycznej) uległ poprawie w ocenianych punktach czasowych, przy czym różnice były nieistotne statystycznie. Nie odnotowano natomiast poprawy dla wyniku w sferze poznawczej pomiędzy T1 a T2 w grupie prednizolonu oraz pomiędzy T0 a T1 w grupie ACTH.

Wszystkie dzieci w grupie ACTH wykazywały opóźnienie rozwoju w sferze poznawczej jak również w sferze dużej motoryki w punkcie czasowym T1. W punkcie czasowym T2 większy odsetek dzieci w grupie leczonej ACTH wykazywał opóźnienie rozwoju w sferze językowej w zakresie komunikacji ekspresywnej w porównaniu do grupy leczonej prednizolonem (93,8% vs 73,3%, p=0,04), podobnie jak opóźnienie w rozwoju małej motoryki (96,9% vs 76,7%, p=0,024). Analiza wyników po dopasowaniu ze względu na czynniki zakłócające również wykazała znamienne statystycznie różnice – dla opóźnienia rozwoju w zakresie komunikacji ekspresywnej (adjOR=5,46 (95% CI: 1,1, 28,57); p=0,04) oraz małej motoryki (adjOR=9,4 (95% CI: 1,1; 83,3), p=0,04).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 10. Wyniki badania Sumanasena 2021 – liczba (odsetek) pacjentów z opóźnieniem rozwoju w zakresie rozwoju psychoruchowego (wg skali BSID-III) po roku (T1) oraz po 2 latach (T2)

Oceniana domena	Po 12 miesiącach (T1)			Po 24 miesiącach (T2)		
	Prednizolon n=26	ACTH n=32	OR (95% CI) / wartość p	Prednizolon n=30	ACTH n=32	OR (95% CI) / wartość p
Opóźnienie w sferze poznawczej, n (%)	25 (96,2%)	32 (100,0%)	0,448	27 (90,0%)	31 (96,9%)	0,346
Opóźnienie w sferze językowej – komunikacja receptywna, n (%)	20 (76,9%)	30 (93,8%)	0,065	21 (70,0%)	27 (84,4%)	0,23
Opóźnienie w sferze językowej – komunikacja ekspresywna, n (%)	20 (76,9%)	29 (90,6%)	0,274	22 (73,3%)	30 (93,8%)	adjOR=5,46 (1,1; 28,57) / 0,04
Opóźnienie w rozwoju motorycznym – mała motoryka, n (%)	22 (84,6%)	31 (96,9%)	0,163	23 (76,7%)	31 (96,9%)	adjOR=9,4 (1,1; 83,3) / 0,04
Opóźnienie w rozwoju motorycznym – duża motoryka, n (%)	23 (88,5%)	32 (100,0%)	0,084	25 (83,3%)	31 (96,9%)	0,099

adjOR (ang. adjusted odds ratio) – OR dopasowany pod względem czynników zakłócających tj.: masa urodzeniowa, wiek ciążowy, wiek w momencie wystąpienia choroby, opóźnienie leczenia (delay in treatment), kontrola napadów w 14 dni, etiologia (neonatal etiology)

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 11. Wyniki dot. 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 subgroup 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=0,023⁵**.
- 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=0,094⁶.

Tabela 12. 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.

⁵ Obliczenia własne Agencji (w badaniu dokonano porównania KD vs ACTH, dla którego wartości OR i p dostępne są w publikacji źródłowej Dressler 2019).

⁶ j.w.

Tabela 13. 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)
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 Gowda – 2019 porównanie ACTH vs prednizolon

Wyniki badania wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w analizowanych punktach końcowych u dzieci z zespołem leczonych ACTH i prednizolonem.

Po 14 dniach obserwacji ustąpienie napadów odnotowano u 9/18 pacjentów (50%) w grupie ACTH w porównaniu do 5/15 (33,3%) pacjentów w grupie prednizolonu. Prawidłowy wynik EEG odnotowano u 7 pacjentów z grupy ACTH i 4 pacjentów z grupy prednizolonu.

Po 3 miesiącach obserwacji odnotowano 2 zgony w grupie pacjentów leczonych ACTH. Przyczyną zgonu u jednego pacjenta był zespół Aicardiego z ciężkimi zaburzeniami neurologicznymi, u drugiego – zachyłkowe zapalenie płuc. W ramieniu prednizolonu wystąpił 1 zgon, z powodu powikłań po zabiegu gastrotomii. Ustąpienie napadów zaobserwowano u 11/16 (61,1%) pacjentów z grupy ACTH oraz u 6/14 (40%) pacjentów z grupy prednizolonu. Czas do ustąpienia objawów wynosił 6,9 dni w grupie ACTH i 8 dni w grupie prednizolonu (p>0,1).

Tabela 14. Wyniki badania Gowda 2019

Punkt końcowy	Prednizolon	ACTH	Wartość p
Ustąpienie napadów do 14 dni, n / N (%)	5 / 15 (33,3%)	9 / 18 (50%)	p=0,54
Ustąpienie napadów do 28 dni, n / N (%)	6 / 15 (40%)	11 / 18 (61,1%)	p=0,39
Ustąpienie napadów po 3 miesiącach, n / N (%)	6 / 14 (40%)	11 / 16 (61,1%)	-
Czas do ustąpienia napadów, dni	Średnia	8	p=0,79
	Mediana	7	
Częstość nawrotów, n / N (%)	3 / 6 (50%)	2 / 11 (18,2%)	p=0,28
Czas do wystąpienia nawrotu, dni	Średnia	127,6	p=0,18
	Mediana	75	
Jakichkolwiek inne napady padaczkowe (subsequent other epilepsy), n (%)	5 (33,3%)	8 (44,4%)	p=0,77

Nie wykazano istotnej różnicy pomiędzy ramionami badania w częstości występowania działań niepożądanych między nimi (AEs ogółem: 16,6% w grupie ACTH vs 20% w grupie prednizolonu). Nie odnotowano ciężkich działań niepożądanych, które wymagałyby zaprzestania leczenia.

Badanie ICISS – porównanie terapii hormonalnej (TH, prednizolon lub tetrakozaktyd depot) z leczeniem skojarzonym wigabatryną z TH (WIG+TH)

O'Callaghan 2018

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.

Tabela 15. Wyniki dot. 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

O'Callaghan 2017

W publikacji O'Callaghan 2017 zaprezentowano wyniki w zakresie porównania profilu bezpieczeństwa prednizolonu, tetrakozaktydu z leczeniem skojarzonym z wigabatryną (WIG + tetrakozaktyd / prednizolon) w 42 dniu obserwacji

Tabela 16. 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%).

Padaczka lekooporna inna niż IESS

Alammar 2023

Podczas stosowania ACTH (w okresie dwóch tygodni) u 6 spośród 9 (66%) pacjentów odnotowano odpowiedź na leczenie, z ponad 50% zmniejszeniem częstości napadów. 4 spośród 9 (44%) pacjentów uzyskało całkowitą odpowiedź (brak napadów). Po 3 miesiącach u 4 pacjentów (44%) odnotowano zmniejszenie częstotliwości napadów o ponad 30%, w tym u 1 pacjenta z historią IESS (ang. *infantile epileptic spasms syndrome*) odnotowano redukcję o 70%. Spośród 4 pacjentów z pełną odpowiedzią na leczenie, u 3 (75%) zaobserwowano ponowne wystąpienie napadów po zmniejszeniu dawki w ciągu trzech miesięcy.

Zespół opsoklonie–mioklonie (OMS) / Zespół Kinsbourne'a

Yıldırım 2022

Niewielką odpowiedź na leczenie (*mild response*) zaobserwowano u jednego z pięciu pacjentów, a umiarkowaną odpowiedź na leczenie (*moderate response*) u czterech z pięciu pacjentów⁷. U żadnego z pacjentów nie zaobserwowano braku odpowiedzi oraz całkowitej odpowiedzi (*full response*).

Pranzatelli 2018

Immunoterapia skojarzona z tetrakozaktydem (RITE-CI) wykazała skuteczność kliniczną w leczeniu cech motorycznych OMS. Znacząca poprawa kliniczna w zakresie OMS wystąpiła w przypadku każdego ze schematów terapii skojarzonej RITE, o czym świadczy zmniejszenie wskaźnika TS (ang. *total score*) u każdego pacjenta.

Statystycznie istotna redukcja charakteryzowała odpowiedź na schematy RITE-CI trwające ≤ 6 miesięcy ze spadkiem TS o 88% z $20,4 \pm 2,0$ do $2,4 \pm 0,9$ ($p=0,0003$). Zmniejszenie TS odnotowano również w przypadku stosowania dłuższych schematów RITE-CI, przy czym TS spadł o 82% z $24,8 \pm 3,1$ do $4,4 \pm 1,5$ ($p=0,0039$). Przeprowadzono analizę w podgrupach w zależności od czasu trwania leczenia (24 i 52 tygodnie). TS zmniejszył się istotnie z $91,8 \pm 2,2$ do $1,6 \pm 0,75$ (92%) ($p=0,0008$) w grupie pacjentów leczonych schematem 24-tygodniowym oraz z $24,5 \pm 3,9$ do $5,5 \pm 1,3$ (78%) ($p=0,018$) w grupie pacjentów leczonych schematem 52-tygodniowym. Po zastosowaniu RITE żaden z pacjentów nie miał ciężkiego lub umiarkowanego nasilenia objawów OMS.

Jeden pacjent został ponownie poddany leczeniu 1 rok później z powodu łagodnych objawów OMS obserwowanych po immunoterapii. Uzyskano bardzo dobrą odpowiedź, bez mioklonii i drżenia oraz lepszą sprawność ruchową. U pięciu pacjentów wystąpił nawrót choroby, w tym u dwóch nawrót nastąpił podczas leczenia, pozostałe po jego zakończeniu. Nawroty miały różne nasilenie. U jednego pacjenta nawroty obejmowały opsoklonie i mioklonie, a nie ataksję, i były leczone poprzez eskalację dawki ACTH, a następnie przejście na deksametazon i IVIg. U 2 pacjentów wystąpił nawrót z powodu zmniejszenia dawki syntetycznego ACTH lub z powodu gorączki spowodowanej infekcją wirusową. U jednego pacjenta stwierdzono pojedynczy epizod podczas gorączki i został tymczasowo włączony do leczenia IVIg i deksametazonem do momentu ustąpienia objawów OMS. Długoterminowe wyniki leczenia były dostępne dla 10 pacjentów. Dziewięciu pacjentów zakończyło immunoterapię; jeden, u którego przerwę w podawaniu IVIg zmniejszono do 12 tygodni, miał otrzymać ostatnią dawkę IVIg. U siedmiu pacjentów nie wystąpił nawrót choroby, u ośmiu nie stwierdzono objawów neurologicznych OMS, a u pięciu wystąpiły problemy z nauką w szkole, zgłoszone przez rodziców.

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: $7,3 \pm 3,6$ mies.; zakres: 3-21 mies.) z zespołem Westa, którym łącznie podano 18 dawek ACTH (Synacthen Depot w dawce $0,5 \text{ mg/kg m.c.} < 10 \text{ kg}$; $1 \text{ mg/kg m.c.} > 10 \text{ kg}$) w ciągu dwóch miesięcy. Wszystkim

⁷ W publikacji występuje niezgodność między wynikami prezentowanymi w tekście oraz na rycinie. W zależności od miejsca prezentacji wyników niewielka odpowiedź na leczenie występowała u 1 lub 2 pacjentów, a umiarkowana odpowiedź na leczenie występowała u 4 lub 3 pacjentów.

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 wsierdzia (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 dowody naukowe dotyczące:

- zespołu Westa:
 - 1 przegląd systematyczny RCT z metaanalizą: Li 2020 (prednizolon/prednizon vs ACTH/tetrakozaktyd) oraz
 - 4 RCTs: SLISS (ACTH vs prednizolon), Dressler 2019 (dieta ketogeniczna vs ACTH), ICISS (terapia hormonalna (prednizolon lub tetrakozaktyd depot) vs leczenie skojarzone: wigabatryna + terapia hormonalna) i Gowda 2019 (kortykotropina / ACTH vs prednizolon),
- zespołu Kinsbourne'a (OMS): 2 opisy serii przypadków (Yıldırım 2022, Pranzatelli 2018);
- padaczki lekoopornej innej niż IESS (Alammar 2023).

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. zespołu Lennox-Gastauta oraz zespołu Landaua-Kleffnera. Odnalezione dowody naukowe dla poszczególnych wskazań były zróżnicowane pod względem poziomów wiarygodności (PS i RCTs – zespół Westa, opisy serii przypadków – OMS, padaczka lekooporna). 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).

Zespół Westa

W metaanalizie Li 2020, do analizy skuteczności włączono badania obejmujące różne formy ACTH (w tym inne niż tetrakozaktyd), co ogranicza przydatność wyników metaanalizy w tym zakresie. Mając na uwadze powyższe, w niniejszym opracowaniu uwzględniono wyłącznie wyniki dotyczące analizy bezpieczeństwa, przeprowadzonej na podstawie RCT oceniających tetrakozaktyd. Metaanaliza Li 2020 wykazała, że w ocenie poszczególnych zdarzeń niepożądanych nie raportowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupami otrzymującymi ACTH / tetrakozaktyd lub prednizon / prednizolon.

Wyniki badania z randomizacją SLISS zostały opisane w pięciu publikacjach, w których prezentowano wyniki dla różnych punktów końcowych:

- *Wanigasinghe 2014*: wyniki wskazują, że średnie różnice w poprawie wyników w zakresie nasilenia hipsarytmii były istotnie statystycznie większe w ramieniu prednizolonu ($7,95 \pm 2,76$) niż w ramieniu ACTH ($6,00 \pm 2,61$).

- *Wanigasinghe 2015*: w porównaniu do grupy osób stosujących prednizolon, w grupie ACTH odnotowano istotnie statystycznie mniej przypadków: zaprzestania występowania napadów (*spasm cessation*) w 14. dniu (36,7 vs 58,3%, RR=1,59 (95% CI: 1,02; 2,46)); remisji napadów razem z ustąpieniem hipsarytmii w zapisie EEG w 14. dniu (18,4% vs 43,75%, RR=2,38 (95% CI: 1,22; 4,66)); braku napadów przez kolejne 28 dni u osób z odpowiedzią elektrokliniczną w 14. dniu (12,22 vs 31,2%, RR=2,55 (95% CI: 1,08; 6,03)); remisji napadów do 42. dnia analizy (40,8% vs 66,7%, RR=1,63 (95%CI: 1,1; 2,42)). Całkowita liczba dni wymaganych do ustania napadów była dłuższa u osób leczonych ACTH (8,65 dnia \pm 3,7) w porównaniu z prednizolonem (3,85 dnia \pm 2,4) ($p=0,001$).
- *Wanigasinghe 2017*: po 3. miesiącach odsetek pacjentów wolnych od napadów był istotnie wyższy w grupie leczonej prednizolonem w porównaniu do grupy leczonej ACTH (64,6% vs 38,8%, OR=2,9 (95% CI: 1,3; 6,6). Po 6. i 12. miesiącach nie odnotowano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami, przy czym zaobserwowano trend na korzyść grupy leczonej prednizolonem w obu analizowanych punktach czasowych (po 6 mies.: 58,3% vs 44,9%; po 12 mies.: 56,2% vs 40,8%). U pacjentów, którzy uzyskali remisję objawów po 14 dniach, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie ryzyka nawrotu choroby w ciągu 12 miesięcy.
- *Wanigasinghe 2021*: w ciągu 4-letniego okresu obserwacji nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ramionami badania w zakresie analizowanych punktów końcowych tj.: braku padaczki, braku napadów padaczkowych, kontroli padaczki wg klasyfikacji ILAE.
- *Sumanasena 2021*: Po 2 latach obserwacji większy odsetek dzieci w grupie leczonej ACTH wykazywał opóźnienie rozwoju w sferze językowej w zakresie komunikacji ekspresywnej w porównaniu do grupy leczonej prednizolonem (93,8% vs 73,3%, $p=0,04$), podobnie jak opóźnienie w rozwoju małej motoryki (96,9% vs 76,7%, $p=0,024$). Analiza wyników po dopasowaniu ze względu na czynniki zakłócające również wykazała znamienne statystycznie różnice – dla opóźnienia rozwoju w zakresie komunikacji ekspresywnej (adjOR=5,46 (95% CI: 1,1, 28,57); $p=0,04$) oraz małej motoryki (adjOR=9,4 (95% CI: 1,1; 83,3), $p=0,04$).

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) oraz Gowda 2019, w których również nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupami w ocenianych punktach końcowych. 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 (3%), zaburzeń żołądkowo-jelitowych, zakażeń i drażliwości (po 2% tj. po 1 pacjencie).

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.

Zespół Kinsbourne'a (OMS):

W opisie serii przypadków Yildirim 2022, w którym oceniano skuteczność różnych terapii, w tym ACTH, u 23 pacjentów pediatrycznych z OMS niewielką odpowiedź na leczenie (*mild response*) zaobserwowano u jednego z pięciu pacjentów, a umiarkowaną odpowiedź na leczenie (*moderate response*) u czterech z pięciu pacjentów. U żadnego z pacjentów nie zaobserwowano braku odpowiedzi oraz całkowitej odpowiedzi (*full response*).

W opisie serii przypadków Pranzatelli 2018 RITE-CI wykazał skuteczność kliniczną w leczeniu cech motorycznych OMS. Znacząca poprawa kliniczna w zakresie OMS wystąpiła w przypadku każdego ze schematów terapii skojarzonej RITE, o czym świadczy zmniejszenie wskaźnika TS (*ang total score*) u każdego pacjenta.

Padaczka lekooporna inna niż IESS

W badaniu Alammar 2023 podczas stosowania ACTH (w okresie dwóch tygodni) u 6 spośród 9 (66%) pacjentów odnotowano odpowiedź na leczenie, z ponad 50% zmniejszeniem częstości napadów. 4 spośród 9 (44%) pacjentów uzyskało całkowitą odpowiedź (brak napadów). Po 3 miesiącach u 4 pacjentów (44%) odnotowano zmniejszenie częstotliwości napadów o ponad 30%, w tym u 1 pacjenta z historią IESS (*ang. infantile epileptic spasms syndrome*) odnotowano redukcję o 70%. Spośród 4 pacjentów z pełną odpowiedzią na leczenie, u 3 (75%) zaobserwowano ponowne wystąpienie napadów po zmniejszeniu dawki w ciągu trzech miesięcy.

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

Analitycy Agencji zwrócili się do 8 ekspertów klinicznych z prośbą o opinie w przedmiotowej sprawie. Do dnia zakończenia prac nad niniejszym raportem otrzymano 3 opinie.

Opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję oceny technologii medycznych na zlecenie Ministra Zdrowia. Zestawienie uzupełniające odpowiedzi Ekspertów uwzględnionych w poniższej tabeli zamieszczono w rozdziale 7.2.

Tabela 17. Opinie ekspertów klinicznych dotyczące tetrakozaktydu i jego finansowania

	Prof. dr hab. n. med. Katarzyna Kotulska-Jóźwiak Kierownik Kliniki Neurologii i Epileptologii - Instytut „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka”	Prof. dr hab. n. med. Sergiusz Jóźwiak Instytut „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka”	Prof. dr hab. Justyna Paprocka Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii dziecięcej Górnośląskie Centrum Zdrowia Dziecka Katedra i Klinika Neurologii Dziecięcej Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych			
padaczka lekooporna	<p>Istnieją zespoły padaczkowe, w których zastosowanie ACTH ma szczególne uzasadnienie; należy do nich przede wszystkim zespół Westa oraz zespół ciągłego zapisu iglica-fala podczas wolnofalowego snu.</p> <p>W pozostałych przypadkach lekoopornej padaczki leczenie ACTH należy rozważać dopiero w przypadkach niepowodzenia terapii zalecanych, w tym niefarmakologicznych. Brak jest przekonujących dowodów na skuteczność ACTH w padaczce u osób dorosłych</p>	<p>Przeprowadzając analizę skuteczności ACTH w piśmiennictwie należy uwzględnić dawkę i schemat leczenia, od czego zależy skuteczność. Niestety są stosowane różne dawki co utrudnia ocenę skuteczności.</p> <p>U małych dzieci z padaczką lekooporną, zwłaszcza w przypadku istnienia padaczkowych encefalopatii rozwojowych (DEE) ACTH jest niekiedy stosowane jako „ostatnia deska ratunku”. Powinno się to odbywać po rozważeniu innych środków farmakologicznych, w tym niefarmakologicznych.</p> <p>Brak jest danych o skuteczności takiego leczenia w padaczce lekoopornej u dorosłych.</p>	<p>Powinna być możliwość refundacji leczenia w obu wnioskowanych populacjach w zależności od wskazań klinicznych</p>
padaczka lekooporna pod postacią zespołu Westa	<p>Zespół Westa należy do najcięższych zespołów padaczkowych wieku dziecięcego i wiąże się z szeregiem powikłań, w tym przede wszystkim szerokim spektrum niepełnosprawności. Kluczowe dla rokowania jest podłoże choroby oraz szybkie opanowanie napadów, a także ustąpienie hipsarytmii (nieprawidłowego wzorca czynności bioelektrycznej mózgu). Istnieje wiele publikacji wskazujących na skuteczność leczenia ACTH w zespole Westa. Należy nadmienić, że w niektórych publikacjach wskazywano na wyższą skuteczność ACTH w połączeniu z wigabatryną nad sama wigabatryną lub ACTH (przegląd Osborne, 2023; Baba, 2021) oraz na wysoką skuteczność ACTH w zespole Westa związanym z trisomią 21 (Armstrong, 2019).</p>	<p>Zespół Westa występuje głównie u dzieci poniżej 2 roku życia i związany jest z częstymi napadami występującymi w seriach, prowadząc do zahamowania rozwoju poznawczego dziecka i rozwoju cech autystycznych. Szybkie opanowanie napadów i dążenie do ustąpienia hipsarytmii w zapisie EEG jest kluczowym zadaniem. Istnieje szereg publikacji wskazujących na skuteczność ACTH w zespole Westa, zwłaszcza w połączeniu z wigabatryną (Osborne 2023). Leczenie ACTH w lekoopornej padaczce po postacią zespołu Westa powinno być stosowane bez zbędnej zwłoki. Istnieją doniesienia o przewadze ACTH nad doustnym prednizolonem (Baram 1997), choć w krajach o złej dostępności stosowano prednizolon z przybliżoną skutecznością (Gowda 2019).</p>	<p>W przypadku rozpoznania zespołu Westa (aktualna nomenklatura: Niemowlęcy zespół padaczkowy z napadami zgięciowymi) lekiem pierwszego rzutu, po wykluczeniu stwardnienia guzowatego, wg większości rekomendacji są sterydy</p>

	Prof. dr hab. n. med. Katarzyna Kotulska-Jóźwiak Kierownik Kliniki Neurologii i Epileptologii - Instytut „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka”	Prof. dr hab. n. med. Sergiusz Jóźwiak Instytut „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka”	Prof. dr hab. Justyna Paprocka Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii dziecięcej Górnos Śląskie Centrum Zdrowia Dziecka Katedra i Klinika Neurologii Dziecięcej Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
	<i>Istotne wydaje się również podkreślenie możliwości uzyskania efektu leczenia ACTH w zespole Westa nie odpowiadającym na leczenie prednizonem (Hussain, 2021). Podsumowując: w zespole Westa ACTH powinien być refundowany z opcją stosowania jako lek pierwszej linii.</i>	<i>Zaleca się stosowanie preparatu Synacthen Depot ze względu na możliwość rzadszych iniekcji.</i>	
padaczka lekooporna pod postacią zespołu Lennox-Gastauta	<i>W odniesieniu do zespołu Lennox-Gastauta dostępne są jedynie pojedyncze opisy pacjentów leczonych ACTH. W części przypadków leczenie to przyniosło poprawę kontroli napadów oraz zaburzeń ruchowych (Inui, 2015; Yamatogi, 1979). Na tej podstawie nie można jednak wnosić, jaki jest odsetek pacjentów odpowiadających na leczenie. Wydaje się, że w odniesieniu do tego rzadkiego zespołu chorobowego leczenie ACTH należy zarezerwować dla pacjentów lekoopornych, nie odpowiadających na inne terapie, w tym nowo zarejestrowane i rekomendowane przez ILAE (Asadi-Pooya, 2023). W takiej sytuacji leczenie ACTH powinno być refundowane.</i>	<i>W większości zaleceń dotyczących leczenia padaczki lekoopornej nie rozważa się podawania ACTH w pierwszych liniach leczenia (NICE 2022, Asadi-Pooya, 2023). W literaturze istnieją nieliczne doniesienia na pojedynczych przypadkach stosowania ACTH w napadach opornych (Inui, 2015). W tych sytuacjach po zastosowaniu innych terapii leczenie ACTH powinno być refundowane. Brak opisów u dorosłych</i>	<i>Powinna być możliwość refundacji leczenia w obu wnioskowanych populacjach w zależności od wskazań klinicznych</i>
zespół Kinsbourne'a	<i>W odniesieniu do zespołu Kinsbourne'a dostępne są jedynie pojedyncze opisy pacjentów leczonych ACTH. W części przypadków leczenie to przyniosło poprawę kontroli napadów oraz zaburzeń ruchowych (Papini, 1992; Catsmann-Borrevoets, 2009). Na tej podstawie nie można jednak wnosić, jaki jest odsetek pacjentów odpowiadających na leczenie. Wydaje się, że w odniesieniu do tego rzadkiego zespołu chorobowego leczenie ACTH należy zarezerwować dla pacjentów lekoopornych, nie odpowiadających na inne terapie. W takiej sytuacji leczenie ACTH powinno być refundowane</i>	<i>Zespół ten występuje u małych dzieci i połączony jest z nasilonymi zaburzeniami ruchowymi. Jest wyjątkowo trudny do leczenia i stosowanie prednizolonu lub ACTH jest najczęściej stosowanym leczeniem (Michałowicz 1984, Catsman-Berrevoets 2009). W tym rzadkim zespole leczenie ACTH powinno być refundowane. Brak jest rekomendacji opartych na większych grupach lub opinii eksperckich.</i>	<i>Powinna być możliwość refundacji leczenia w obu wnioskowanych populacjach w zależności od wskazań klinicznych</i>
zespół Landaua Kleffnera	<i>W odniesieniu do zespołu Landaua-Kleffnera dostępne są jedynie pojedyncze opisy pacjentów leczonych ACTH. W części przypadków leczenie to przyniosło poprawę kontroli</i>	<i>W tym rzadkim zespole padaczkowym połączonym z zaburzeniami mowy leczenie stosowane są różne leki przeciwdrgawkowe. W piśmiennictwie istnieją krótkie serie przypadków stosowania</i>	<i>Powinna być możliwość refundacji leczenia w obu wnioskowanych populacjach w zależności od wskazań klinicznych</i>

	Prof. dr hab. n. med. Katarzyna Kotulska-Jóźwiak Kierownik Kliniki Neurologii i Epileptologii - Instytut „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka”	Prof. dr hab. n. med. Sergiusz Jóźwiak Instytut „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka”	Prof. dr hab. Justyna Paprocka Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii dziecięcej Górnśląskie Centrum Zdrowia Dziecka Katedra i Klinika Neurologii Dziecięcej Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
	<i>napadów oraz zaburzeń ruchowych (Lermann, 1991; Mikati, 2005). Na tej podstawie nie można jednak wnosić, jaki jest odsetek pacjentów odpowiadających na leczenie. Wydaje się, że w odniesieniu do tego rzadkiego zespołu chorobowego leczenie ACTH należy zarezerwować dla pacjentów lekoopornych, nie odpowiadających na inne terapie. W takiej sytuacji leczenie ACTH powinno być refundowane.</i>	<i>ACTH w ZLG z wyraźną poprawą mowy i zachowania (Michalowicz 1988, 1997, Guevara-Campos 2007). Leczenie to jest połączone z innymi lekami przeciwpadaczkowymi (Mikati 2005). Brak jest rekomendacji opartych na większych grupach lub opinii eksperckich. W tym rzadkim zespole leczenie ACTH powinno być refundowane.</i>	
Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych			
padaczka lekooporna	<i>Leczenie powinno być zarezerwowane tylko dla pacjentów nie odpowiadających na inne, w tym zwłaszcza rekomendowane terapie.</i>	<i>Leczenie powinno być zarezerwowane tylko dla pacjentów nie odpowiadających na inne, w tym zwłaszcza rekomendowane terapie.</i>	
padaczka lekooporna pod postacią zespołu Westa	<i>Nie ma przeciwskażeń</i>	<i>Nie ma przeciwskażeń</i>	
padaczka lekooporna pod postacią zespołu Lennox-Gastauta	<i>Leczenie powinno być zarezerwowane dla lekoopornych przypadków po wykorzystaniu leków rekomendowanych</i>	<i>Leczenie powinno być stosowane tylko w przypadkach lekoopornych</i>	
zespół Kinsbourne'a	<i>Leczenie powinno być zarezerwowane dla lekoopornych przypadków po wykorzystaniu innych leków</i>	<i>Z braku innego skutecznego leczenia leczenie powinno być zalecane.</i>	
zespół Landaua Kleffnera	<i>Leczenie powinno być zarezerwowane dla lekoopornych przypadków po wykorzystaniu innych leków</i>	<i>Po wykorzystaniu innych leków przeciwdrgawkowych leczenie powinno być dopuszczone.</i>	
Stanowisko własne Eksperta w kwestii finansowania ocenianych technologii ze środków publicznych			
padaczka lekooporna	<i>Dla wybranych przypadków, po niepowodzeniu innych terapii</i>	<i>Leczenie powinno być zarezerwowane tylko dla pacjentów nie odpowiadających na inne, w tym zwłaszcza rekomendowane terapie.</i>	<i>Powinna być możliwość refundacji leczenia w obu wnioskowanych populacjach w zależności od wskazań klinicznych</i>
padaczka lekooporna pod postacią zespołu Westa	<i>Leczenie zalecane, również jako lek pierwszej linii</i>	<i>Zalecane</i>	<i>Konieczna refundacja</i>
padaczka lekooporna pod postacią zespołu Lennox-Gastauta	<i>Po niepowodzeniu innych terapii</i>	<i>Tylko po zastosowaniu terapii rekomendowanych</i>	<i>Powinna być możliwość refundacji leczenia w obu wnioskowanych populacjach w zależności od wskazań klinicznych</i>
zespół Kinsbourne'a	<i>Po niepowodzeniu innych terapii</i>	<i>Zalecane</i>	

	Prof. dr hab. n. med. Katarzyna Kotulska-Józwiak Kierownik Kliniki Neurologii i Epileptologii - Instytut „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka”	Prof. dr hab. n. med. Sergiusz Józwiak Instytut „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka”	Prof. dr hab. Justyna Paprocka Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii dziecięcej Górnos Śląskie Centrum Zdrowia Dziecka Katedra i Klinika Neurologii Dziecięcej Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
			<i>Powinna być możliwość refundacji leczenia w obu wnioskowanych populacjach w zależności od wskazań klinicznych</i>
zespół Landaua Kleffnera	<i>Po niepowodzeniu innych terapii</i>	<i>Po niepowodzeniu leczenia przeciwdrgawkowego</i>	<i>Powinna być możliwość refundacji leczenia w obu wnioskowanych populacjach w zależności od wskazań klinicznych</i>
Czy opinia opracowana w ramach prac nad poprzednim opracowaniem pozostaje podtrzymana?			
	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Uwagi ogólne			
	<i>ACTH jest lekiem stosowanym od lat w wybranych dziecięcych zespołach padaczkowych. Jest lekiem pierwszego wyboru obok wigaбатыry w leczeniu zespołu Westa. W pozostałych opiniowanych zespołach powołanie się na rzetelne dane literaturowe jest trudne z uwagi na rzadkość tych zespołów padaczkowych.</i>	<i>Niestety w piśmiennictwie brak jest rekomendacji nt leczenia zespołu Kinsbourne’a lub zespołu Landau’a Kleffnera. Brak jest randomizowanych badań na ten temat. Pojedyncze opisy chorych dotyczą także różnych dawek ACTH i różnych schematów leczenia, co także uniemożliwia wypracowanie rekomendacji. W przypadku częstszych zespołów jak zespół Westa sytuacja jest niewiele lepsza.</i> <i>Co do danych epidemiologicznych brak jest danych co do częstości zespołu Landau’a-Kleffnera, Zespołu Kinsbourne’a, a nawet dokładniejszych danych nt zespołu Draveta. Są to wszystkie choroby rzadkie w których nie ma na razie rejestrów.</i>	

Podsumowanie

Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych

Padaczka lekooporna

Ekspertcy są zgodni, że w przypadku padaczki lekoopornej za wyjątkiem zespołów padaczkowych, w których zastosowanie ACTH ma szczególne uzasadnienie (zespół Westa, zespół ciągłego zapisu iglica-fala podczas wolnofalowego snu) leczenie ACTH należy rozważać dopiero w przypadkach niepowodzenia terapii zalecanych, w tym nefarmakologicznych. Podkreślają jednocześnie brak przekonujących dowodów na skuteczność ACTH w padaczce u osób dorosłych oraz w niektórych przypadkach ratunkowy charakter leczenia ACTH u małych dzieci z padaczką lekooporną, zwłaszcza w przypadku istnienia padaczkowych encefalopatii rozwojowych (DEE).

Padaczka lekooporna pod postacią zespołu Westa

Zdaniem Ekspertów leczenie ACTH w lekoopornej padaczce po postacią zespołu Westa u dzieci powinno być refundowane z opcją stosowania jako lek pierwszej linii i stosowane bez zbędnej zwłoki. Zaleca się stosowanie preparatu Synacthen Depot ze względu na możliwość rzadszych iniekcji. Wskazano również, że lekiem pierwszego rzutu, po wykluczeniu stwardnienia guzowego, wg. większości rekomendacji są sterydy. Ekspertcy odnoszą się do publikacji wskazujących m.in. na wyższość leczenia ACTH w połączeniu z wigaбатыrą nad sama wigaбатыrą lub ACTH, wysoką skuteczność ACTH w zespole Westa związanym z trisomią 21 oraz możliwość uzyskania efektu leczenia ACTH w zespole Westa nie odpowiadającym na leczenie prednizonem.

Padaczka lekooporna pod postacią zespołu Lennox-Gastaut

Zdaniem Ekspertów w większości zaleceń dotyczących leczenia padaczki lekoopornej nie rozważa się podawania ACTH w pierwszych liniach leczenia. W odniesieniu do tego rzadkiego zespołu chorobowego leczenie ACTH należy zarezerwować dla pacjentów lekoopornych, nie odpowiadających na inne terapie - w takiej sytuacji leczenie ACTH powinno być refundowane. Brak danych dla populacji osób dorosłych.

Zespół Kinsbourne'a

W opinii Ekspertów leczenie ACTH tego rzadkiego zespołu chorobowego należy zarezerwować dla pacjentów lekoopornych, nie odpowiadających na inne terapie. W takiej sytuacji leczenie ACTH powinno być refundowane. Zespół ten występuje u małych dzieci i jest wyjątkowo trudny do leczenia - stosowanie prednizolonu lub ACTH jest najczęściej stosowanym leczeniem. Brak jest rekomendacji opartych na większych grupach lub opinii eksperckich.

Zespół Landau-Kleffnera

W opinii Ekspertów leczenie ACTH tego rzadkiego zespołu chorobowego należy zarezerwować dla pacjentów lekoopornych, nie odpowiadających na inne terapie. W takiej sytuacji leczenie ACTH powinno być refundowane. W piśmiennictwie odnoszącym się do tego rzadkiego zespołu padaczkowego połączonego z zaburzeniami mowy istnieją krótkie serie przypadków stosowania ACTH w ZLG z wyraźną poprawą mowy i zachowania/ Leczenie to jest połączone z innymi lekami przeciwpadaczkowymi. Brak jest rekomendacji opartych na większych grupach lub opinii eksperckich.

Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych*Padaczka lekooporna*

Ekspersi prezentują jednomyślne stanowisko, iż leczenie powinno być zarezerwowane tylko dla pacjentów nie odpowiadających na inne, rekomendowane terapie.

Padaczka lekooporna pod postacią zespołu Westa

Ekspersi zgodnie wskazują na brak istniejących przeciwwskazań

Padaczka lekooporna pod postacią zespołu Lennox-Gastaut

W opinii Ekspertów leczenie powinno być zarezerwowane tylko dla pacjentów lekoopornych po wykorzystaniu leków zalecanych

Zespół Kinsbourne'a

Ekspersi zauważają, że leczenie powinno być zarezerwowane tylko dla pacjentów lekoopornych po wykorzystaniu leków zalecanych podkreślając jednocześnie, że braku innego skutecznego leczenia leczenie powinno być rekomendowane.

Zespół Landau Kleffnera

W opinii Ekspertów leczenie powinno być zarezerwowane tylko dla pacjentów lekoopornych po wykorzystaniu zalecanych leków przeciwdrgawkowych.

Stanowisko własne Ekspertów w kwestii finansowania ocenianych technologii ze środków publicznych*Padaczka lekooporna*

Ekspersi zauważają, że leczenie powinno być zarezerwowane tylko dla pacjentów lekoopornych po wykorzystaniu leków zalecanych wskazując na możliwość refundacji leczenia w obu wnioskowanych populacjach w zależności od wskazań klinicznych.

Padaczka lekooporna pod postacią zespołu Westa

W jednomyślnej opinii ekspertów leczenie powinno być zalecane, również jako lek pierwszej linii - konieczna refundacja

Padaczka lekooporna pod postacią zespołu Lennox-Gastaut

Ekspersi zauważają, że leczenie powinno być zarezerwowane po niepowodzeniu innych terapii wskazując na możliwość refundacji leczenia w obu wnioskowanych populacjach w zależności od wskazań klinicznych

Zespół Kinsbourne'a

Eksperti zauważają, że leczenie powinno być zarezerwowane po niepowodzeniu innych terapii wskazując na możliwość refundacji leczenia w obu wnioskowanych populacjach w zależności od wskazań klinicznych

Zespół Landaua-Kleffnera

Eksperti zauważają, że leczenie powinno być zarezerwowane po niepowodzeniu innych terapii wskazując na możliwość refundacji leczenia w obu wnioskowanych populacjach w zależności od wskazań klinicznych

Uwagi ogólne Ekspertów

Jak wskazują Eksperti ACTH jest lekiem stosowanym od lat w wybranych dziecięcych zespołach padaczkowych i stanowiącym leki pierwszego wyboru - obok wigabatryny - w leczeniu zespołu Westa. W pozostałych opiniowanych zespołach padaczkowych powołanie się na rzetelne dane literaturowe jest utrudnione z uwagi na rzadkość tych zespołów padaczkowych. Niestety w piśmiennictwie brak jest rekomendacji nt. leczenia zespołu Kinsbourne'a lub zespołu Landau'a-Kleffnera. Brak jest również randomizowanych badań na ten temat. Pojedyncze opisy pacjentów dotyczą także różnych dawek ACTH i różnych schematów leczenia, co uniemożliwia wypracowanie rekomendacji. W przypadku częściej występujących zespołów od zespołu Westa sytuacja jest niewiele lepsza. Brak jest danych epidemiologicznych odnośnie częstości zespołu Landau'a-Kleffnera, zespołu Kinsbourne'a, a nawet dokładniejszych danych nt. zespołu Draveta. Są to wszystko choroby rzadkie nie posiadające swoich rejestrów.

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 nr OT.4311.4.2017 wydano **pozytywne Stanowiska Rady Przejrzystości** nr 118/2017 i 119/2017 oraz **pozytywną Rekomendację Prezesa** nr 66/2017 (nr w BIP AOTMiT: 139/2017). Tetrakozaktyd (Synacthen, Synacthen Depot) był również oceniany przez Agencję w wyżej wymienionych wskazaniach w 2020 r., przy czym rozpatrywana wówczas populacja docelowa pacjentów była zawężona wyłącznie do populacji pediatrycznej. Na podstawie opracowania nr OT.4311.23.2020 wydano **pozytywne Stanowisko Rady Przejrzystości** nr 99/2020 oraz **pozytywną Rekomendację Prezesa** nr 99/2020 (nr w BIP 287/2020).

W piśmie zlecającym przekazanym przez Ministerstwo Zdrowia wskazano, iż zlecenie dotyczy populacji pediatrycznej i dorosłych. Zwrócono się z prośbą o priorytetowe potraktowanie zlecenia.

Rekomendacje kliniczne

Tetrakozaktyd został wskazany w 2 odnalezionych wytycznych jako zalecana terapia pierwszego rzutu (SIGN 2021) bądź jako opcja terapii pierwszego rzutu i zalecana terapia drugiego rzutu (BNFfc 2021) w leczeniu zespołu Westa u dzieci. W szkockich wytycznych wskazano ponadto, że najsilniejsze dowody naukowe wspierają leczenie hormonalne z zastosowaniem m.in. tetrakozaktydu w pierwszej linii leczenia (SIGN 2021). Niemniej jednak należy mieć na uwadze, że tetrakozaktyd jest syntetycznym hormonem adrenokortykotropowym (ACTH) oraz że stosowanie ACTH jest zalecane w leczeniu zespołu Westa również w wytycznych kanadyjskich (OEG 2023), belgijskich (BGE 2020) oraz włoskich (WGE 2017).

Spośród innych leków zalecanych w leczeniu padaczek lekoopornych i zespołów padaczkowych (w tym zespołu Westa, zespołu Lennox-Gastauta, zespołu Landaua-Kleffnera) wytyczne najczęściej wskazują na możliwość zastosowania walproinianu sodu (7 wytycznych), rufinamidu (6 wytycznych), topiramatu (6 wytycznych) oraz wigabatryny (6 wytycznych). Do pozostałych leków zalecanych przez wytyczne należą klobazam (5 wytycznych), lamotrygina (4 wytyczne), prednizolon (4 wytyczne), lewetyracetam (4 wytyczne), felbamat (4 wytyczne), kannabidiol w skojarzeniu z klobazamem (3 wytyczne), metylprednizolon (2 wytyczne) oraz benzodiazepina (2 wytyczne). W pojedynczych wytycznych wymienione zostały również substancje takie, jak nitrazepam, brywaracetam, perampenal, oczyszczony kannabidiol, benzodiazepiny, etosuksymid, sultiam, diazepam, zonisamid, pyridoksyna, immunoglobuliny oraz fenytoina.

W wyniku przeprowadzonej aktualizacji odnaleziono pojedyncze wytyczne dotyczące leczenia zespołu Landaua-Kleffnera. Brak odnalezionych wytycznych w zakresie leczenia zespołu Kinsbourne'a.

Odnalezione w ramach aktualizacji wytyczne pozostają spójne z wytycznymi opisanymi we wcześniejszych opracowaniach Agencji (OT.4311.4.2017 oraz OT.4311.23.2020) pod względem rekomendacji stosowania ACTH (w tym tetrakozaktydu) w leczeniu pacjentów z zespołem Westa. W obecnie przeprowadzonej aktualizacji, podobnie jak w opracowaniach Agencji z 2017 roku i 2020 roku, nie odnaleziono wytycznych dotyczących leczenia zespołu Kinsbourne'a.

Wskazanie dowodów naukowych

Do analizy dotyczącej oceny interwencji w zespole Westa włączono 1 przegląd systematyczny RCT z metaanalizą – Li 2020 (prednizolon/prednizon vs ACTH/tetrakozaktyd) – oraz 4 RCTs tj. SLISS (ACTH vs prednizolon), Dressler 2019 (dieta ketogeniczna vs ACTH), ICISS (terapia hormonalna (prednizolon lub tetrakozaktyd depot) vs leczenie skojarzone: wigabatryna + terapia hormonalna) i Gowda 2019 (kortykotropina / ACTH vs prednizolon).

Do analizy oceniającej wnioskowaną interwencję w zespole Kinsbourne'a (OMS) włączono 2 opisy serii przypadków (Yıldırım 2022, Pranzatelli 2018), natomiast do analizy dla padaczki lekoopornej – 1 opis serii

przypadków (Alammar 2023). W ramach dodatkowych informacji o bezpieczeństwie opisano badanie prospektywne Kutluk 2020, w którym oceniano wpływ produktu Synacthen Depot na mięsień sercowy.

Wśród głównych ograniczeń niniejszej aktualizacji przeglądu z 2017 r. należy wskazać fakt, iż nie odnaleziono dowodów naukowych dla pozostałych wskazań będących przedmiotem Zlecenia MZ, tj. zespołu Lennox-Gastauta oraz zespołu Landaua-Kleffnera.

Odnalezione dowody naukowe dla poszczególnych wskazań były zróżnicowane pod względem poziomów wiarygodności (PS i RCTs – zespół Westa, opisy serii przypadków – OMS i padaczka lekooporna).

Przegląd systematyczny z metaanalizą 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). Należy jednak zaznaczyć, że w metaanalizie Li 2020, do analizy skuteczności włączono badania obejmujące różne formy ACTH (w tym inne niż tetrakozaktyd), co ogranicza przydatność wyników metaanalizy w tym zakresie. Mając na uwadze powyższe, w niniejszym opracowaniu uwzględniono wyłącznie wyniki dotyczące analizy bezpieczeństwa, przeprowadzonej na podstawie RCTs oceniających tetrakozaktyd – metaanaliza Li 2020 wykazała, że w ocenie poszczególnych zdarzeń niepożądanych nie raportowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupami otrzymującymi ACTH / tetrakozaktyd lub prednizon / prednizolon.

W badaniu Dressler 2019, w części randomizowanej badania, w żadnym punkcie końcowym nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy porównywanymi grupami. Podobnie w badaniach ICISS (O'Callaghan 2018) i Gowda 2019 również nie wykazano różnic istotnych statystycznie w zakresie ocenianych punktów końcowych tj. m.in. ustąpienia napadów, częstości nawrotów, występowania napadów zgięciowych, wystąpienia innych napadów padaczkowych u dzieci z zespołem Westa leczonych ACTH oraz leczonych prednizolonem.

W badaniu ICISS dokonano również 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.

Istotne statystycznie różnice wykazano natomiast w części PC badania Dressler 2019, w którym odnotowano wyższy odsetek nawrotów w grupie pacjentów leczonych ACTH (50% vs 0%).

Wyniki badania z randomizacją SLISS wskazują na występowanie istotnych statystycznie różnic na korzyść ramienia, w którym stosowano prednizolon w porównaniu do ramienia ACTH, w zakresie: średnich różnic w poprawie wyników dla nasilenia hipsarytmii, ustąpienia napadów w 14. dniu oraz po 3 miesiącach, remisji napadów razem z ustąpieniem hipsarytmii w zapisie EEG w 14. dniu, braku napadów przez kolejne 28 dni u osób z odpowiedzią elektrokliniczną w 14. dniu, remisji napadów do 42. dnia analizy, jak również całkowitej liczby dni wymaganych do ustania napadów ($3,85 \text{ dnia} \pm 2,4$ vs $8,65 \text{ dnia} \pm 3,7$). Wyniki z dłuższych okresów obserwacji wskazują z kolei na brak występowania istotnych statystycznie różnic pomiędzy ACTH i prednizolonem w zakresie: ustąpienia napadów po 6. i 12. miesiącach; ryzyka nawrotu choroby w ciągu 12 mies. u pacjentów, którzy uzyskali remisję objawów po 14 dniach. W ciągu 4-letniego okresu obserwacji również nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ramionami badania w zakresie punktów końcowych tj.: brak padaczki (*freedom of epilepsy*), brak napadów padaczkowych, kontrola padaczki wg klasyfikacji ILAE. Wyniki w zakresie opóźnienia rozwojowego po 2 latach obserwacji wskazują, że istotnie statystycznie większy odsetek dzieci w grupie leczonej ACTH wykazywał opóźnienie rozwoju w sferze językowej w zakresie komunikacji ekspresywnej w porównaniu do grupy leczonej prednizolonem, podobnie jak opóźnienie w rozwoju małej motoryki.

Analiza profilu bezpieczeństwa przeprowadzona w badaniu Gowda 2019 nie wykazała istotnych statystycznie różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych pomiędzy ACTH i prednizolonem, nie odnotowano ciężkich działań niepożądanych, które wymagałyby zaprzestania leczenia. W badaniu SLISS nie odnotowano żadnych zgonów podczas 14-dniowego leczenia i w ciągu kolejnych 3 tygodni podczas zmniejszania dawki doustnym prednizolonem. Niektóre działania niepożądane, szczególnie zwiększony apetyt, wzdęcia brzucha, częste napady płaczu i drażliwość, występowały częściej w przypadku stosowania prednizolonu niż ACTH, jednak po korekcie statystycznej wynikającej z wielokrotnych porównań, jedynie różnice w zakresie występowania wzdęcia brzucha okazały się znamienne statystycznie.

W zakresie oceny bezpieczeństwa w badaniu Dressler 2019 nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupą ACTH i dietą ketogeniczną w występowaniu zdarzeń niepożądanych.

W badaniu ICISS w ramach zdarzeń niepożądanych w grupie tetrakozaktydu najczęściej raportowano: drażliwość, zwiększony apetyt, przyrost masy ciała i zaburzenia żołądkowo-jelitowe, natomiast ciężkie zdarzenia niepożądane dotyczyły: zaburzeń gospodarki wodno-elektrolitowej, zaburzeń żołądkowo-jelitowych, zakażeń i drażliwości (brak informacji o istotności statystycznej różnic).

W opisie serii przypadków Yildirim 2022, w którym oceniano skuteczność różnych terapii, w tym ACTH u pacjentów pediatrycznych z zespołem Kinsbourne'a (OMS), niewielką odpowiedź na leczenie (*mild response*) zaobserwowano u 1 / 5 pacjentów leczonych ACTH, a umiarkowaną odpowiedź na leczenie (*moderate response*) u 4 / 5 pacjentów. U żadnego z pacjentów nie zaobserwowano braku odpowiedzi oraz całkowitej odpowiedzi (*full response*). Wyniki badania Pranzatelli 2018, stanowiącego opis serii przypadków pacjentów z OMS leczonych immunoterapią w skojarzeniu z tetrakozaktydem nie pozwalają na wnioskowanie na temat skuteczności klinicznej ocenianej interwencji.

W badaniu Alammar 2023 dot. populacji z padaczką lekooporną (inną niż IESS), podczas stosowania ACTH (w okresie dwóch tygodni) u 6 / 9 pacjentów odnotowano odpowiedź na leczenie, z ponad 50% zmniejszeniem częstości napadów. 4 / 9 pacjentów uzyskało całkowitą odpowiedź (brak napadów). Po 3 miesiącach u 4 pacjentów odnotowano zmniejszenie częstotliwości napadów o ponad 30%, w tym u 1 pacjenta – redukcję o 70%. Spośród 4 pacjentów z pełną odpowiedzią na leczenie, u 3 zaobserwowano ponowne wystąpienie napadów po zmniejszeniu dawki w ciągu trzech miesięcy.

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 wartości początkowych tj. *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 opinii Ekspertów leczenie ACTH w lekoopornej padaczce pod postacią zespołu Westa powinno być refundowane z opcją stosowania jako lek pierwszej linii i stosowane bez zbędnej zwłoki. Zaleca się stosowanie preparatu Synacthen Depot ze względu na możliwość rzadszych iniekcji. Eksperci zgodnie wskazali na brak istniejących przeciwwskazań do finansowania terapii ze środków publicznych w lekoopornej padaczce po postacią zespołu Westa. W przypadku pozostałych opiniowanych przez Ekspertów zespołów padaczkowych leczenie ACTH należy zarezerwować dla pacjentów lekoopornych nie odpowiadających na terapie rekomendowane - w takiej sytuacji terapia ACTH powinna być refundowana.

Uwagi dodatkowe

Nie dotyczy

6. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Sumanasena SP, Wanigasinghe J, Arambepola C, Sri Ranganathan S, Muhandiram E. Effect of intramuscular ACTH versus oral prednisolone on the developmental trajectories of children with West syndrome over 24 months: A randomised control study. *Eur J Paediatr Neurol.* 2021 May;32:98-105. doi: 10.1016/j.ejpn.2021.04.003. Epub 2021 Apr 14. PMID: 33894665
- Alammar H, Al-Rumayyan A, Baarmah D, Alrifai MT. The Response of Synthetic Adrenocorticotrophic Hormone (ACTH) Treatment in Pediatric Drug-Resistant Epilepsy Other Than Infantile Epileptic Spasms Syndrome: A Retrospective Observational Study. *Cureus.* 2023 Oct 3;15(10):e46431. doi: 10.7759/cureus.46431. PMID: 37927737; PMCID: PMC10621999
- Wanigasinghe J, Arambepola C, Sri Ranganathan S, Sumanasena S, Muhandiram EC. The efficacy of moderate-to-high dose oral prednisolone versus low-to-moderate dose intramuscular corticotropin for improvement of hypsarrhythmia in West syndrome: a randomized, single-blind, parallel clinical trial. *Pediatr Neurol.* 2014 Jul;51(1):24-30. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2014.03.014. Epub 2014 Mar 22.
- Wanigasinghe J, Arambepola C, Sri Ranganathan S, Sumanasena S, Attanapola G. Randomized, Single-Blind, Parallel Clinical Trial on Efficacy of Oral Prednisolone Versus Intramuscular Corticotropin on Immediate and Continued Spasm Control in West Syndrome. *Pediatr Neurol.* 2015 Sep;53(3):193-9. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2015.05.004.
- Wanigasinghe J, Arambepola C, Ranganathan SS, Sumanasena S. Randomized, Single-Blind, Parallel Clinical Trial on Efficacy of Oral Prednisolone Versus Intramuscular Corticotropin: A 12-Month Assessment of Spasm Control in West Syndrome. *Pediatr Neurol.* 2017 Nov;76:14-19. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2017.07.008. Epub 2017 Aug 14. PMID: 28927673
- Wanigasinghe J, Arambepola C, Ranganathan SS, Jayasundara K, Weerasinghe A, Wickramarachchi P. Epilepsy Outcome at Four Years in a Randomized Clinical Trial Comparing Oral Prednisolone and Intramuscular ACTH in West Syndrome. *Pediatr Neurol.* 2021 Jun;119:22-26. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2021.01.008.
- 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. *Epilepsia.* 2019; 00: 1–11.
- Gowda VK, et al., Corticotrophin-ACTH in Comparison to Prednisolone in West Syndrome – A Randomized Study, *Indian J Pediatr.* 2019 Feb;86(2):165-170.
- Pranzatelli MR, Tate ED, Alber M, Awadalla M, Blumkin L, Lina ES, Leiz S, Móser J. Rituximab, IVIg, and Tetracosactide (ACTH1-24) Combination Immunotherapy ("RITE-CI") for Pediatric Opsoclonus-Myoclonus Syndrome: Immunomarkers and Clinical Observations. *Neuropediatrics.* 2018 Apr;49(2):123-134. doi: 10.1055/s-0037-1609038. Epub 2017 Dec 19. PMID: 29258131.
- 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, *Lancet Child Adolesc Health* 2018; 2: 715–25
- 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, *Lancet Neurol* 2017; 16: 33–42.
- 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. *Dev Med Child Neurol*, 62: 575-580. doi.org/10.1111/dmcn.14452 (<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/dmcn.14452>)
- Guang S, Mao L, Zhong L, Liu F, Pan Z, Yin F, Peng J. Hormonal Therapy for Infantile Spasms: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Neurol.* 2022 Feb 10;13:772333. doi: 10.3389/fneur.2022.772333. PMID: 35222241; PMCID: PMC8867209.
- Yıldırım M, Öncel İ, Bektaş Ö, Tanalı G, Şahin S, Kutluk T, Teber S, Anlar B. Clinical features and outcomes of opsoclonus myoclonus ataxia syndrome. *Eur J Paediatr Neurol.* 2022;41:19-26. doi:10.1016/j.ejpn.2022.09.002
- Kaczorowska M, Czekuć-Kryśkiewicz E, Dądalski M, Kotulska K. Immunological markers of drug resistant epilepsy and its response to immunomodulatory therapy with ACTH in children. *Folia Neuropathol.* 2023;61(4):360-370. doi:10.5114/fn.2023.131662

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.
BGE 2020	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.
PTE 2018	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
WGE 2017	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
NICE 2022	D'Alonzo, et al., West Syndrome: A Review and Guide for Paediatricians, <i>Clin Drug Investig</i> (2018) 38:113–124.
SIGN 2021	Epilepsies in children, young people and adults. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2022 Apr 27.
BNFfc 2021	Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Epilepsies in children and young people: investigative procedures and management. A national clinical guideline. SIGN publication no. 159, May 2021
OEG 2023	BNF for Children (BNFC) 2020-2021, www.bnf.org
	Provincial Guidelines for the Management of Drug-Resistant Epilepsy in Adults and Children Who are not Candidates for Epilepsy Surgery, The Epilepsy Implementation Task Force (EITF), EpLink, the Epilepsy Research Program of the Ontario Brain Institute, 2023

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/smpc/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=19690228000029&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/smpc/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 18. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 19.02.2024 r. data odcięcia (data wyszukiwania we wcześniejszym opracowaniu): 16.10.2017 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	"Cosyntropin"[MeSH Terms]	1 671
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]	57 985
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]	58 303
4	"infantile"[Title/Abstract] AND "spasm**"[Title/Abstract]	3 084
5	"syndrom**"[Title/Abstract]	1 241 640
6	"lennox"[Title/Abstract] AND "gastaut"[Title/Abstract]	1 748
7	"landau"[Title/Abstract] AND "kleffner"[Title/Abstract]	487
8	("lennox"[Title/Abstract] AND "gastaut"[Title/Abstract]) OR ("landau"[Title/Abstract] AND "kleffner"[Title/Abstract]) OR "west"[Title/Abstract] OR "kinsbourne"[Title/Abstract]	105 063
9	"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])	6 408
10	"seizure**"[Title/Abstract] OR "epileps**"[Title/Abstract]	219 776
11	"refractor**"[Title/Abstract] AND ("seizure**"[Title/Abstract] OR "epileps**"[Title/Abstract])	12 611
12	"Opsoclonus-Myoclonus Syndrome"[MeSH Terms]	369
13	"Landau-Kleffner Syndrome"[MeSH Terms]	296
14	"Lennox Gastaut Syndrome"[MeSH Terms]	512
15	"spasms, infantile"[MeSH Terms]	4 302
16	((("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])	1 148
17	"Opsoclonus"[Title/Abstract] AND "Myoclonus"[Title/Abstract]	805
18	"dancing eyes dancing feet syndrome"[Title/Abstract] OR "myoclonic encephalopat**"[Title/Abstract] OR ("Opsoclonus"[Title/Abstract] AND "Myoclonus"[Title/Abstract])	1 085
19	"acquired aphasia**"[Title/Abstract]	206
20	("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]	23 862
21	((("infantile"[Title/Abstract] AND "spasm**"[Title/Abstract]) OR ("syndrom**"[Title/Abstract] AND (("lennox"[Title/Abstract] AND "gastaut"[Title/Abstract]) OR ("landau"[Title/Abstract] AND	834

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
	"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]))	
22	((("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 - 2024/2/19	188

Tabela 19. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 19.02.2024 r. data odcięcia (data wyszukiwania we wcześniejszym opracowaniu): 16.10.2017 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1.	exp tetracosactide/	8 424
2.	Synacthen.ab,kw,ti.	1 347
3.	"tetracosactid*".ab,kw,ti.	314
4.	"tetracosactr*".ab,kw,ti.	217
5.	"cosyntropin*".ab,kw,ti.	1 251
6.	Cortrosyn.ab,kw,ti.	165
7.	Cortosyn.ab,kw,ti.	3
8.	Nuvacthen.ab,kw,ti.	3
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.	44 326
13.	"Corticotropin*".ab,kw,ti.	18 509
14.	"tetracosapeptid*".ab,kw,ti.	46
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	62 933
16.	exp infantile spasm/	9 330
17.	exp Lennox Gastaut syndrome/	4 685

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
18.	exp Landau Kleffner syndrome/	972
19.	exp opsoclonus myoclonus syndrome/	1 128
20.	exp epilepsy/	277 952
21.	"refractor*".ab,kw,ti.	280 914
22.	"epileps*".ab,kw,ti.	194 829
23.	20 or 22	311 408
24.	21 and 23	21 394
25.	infantile spasms.ab,kw,ti.	4 050
26.	lightning attacks.ab,kw,ti.	0
27.	"Hypsarrhythmi*".ab,kw,ti.	1 364
28.	"Jackknife Seizure*".ab,kw,ti.	0
29.	Salaam Attacks.ab,kw,ti.	0
30.	west syndrome.ab,kw,ti.	2 241
31.	Salaam Seizures.ab,kw,ti.	17
32.	Spasmus Nutans.ab,kw,ti.	146
33.	Nodding Spasm.ab,kw,ti.	12
34.	lennox gastaut syndrome.ab,kw,ti.	2 682
35.	lennox-gastaut syndrome.ab,kw,ti.	2 682
36.	kinsbourne syndrome.ab,kw,ti.	56
37.	Opsoclonus Myoclonus.ab,kw,ti.	1 062
38.	Opsoclonus-Myoclonus.ab,kw,ti.	1 062
39.	Dancing Eyes Dancing Feet Syndrome.ab,kw,ti.	10
40.	"Myoclonic Encephalopat*".ab,kw,ti.	390
41.	landau kleffner syndrome.ab,kw,ti.	727
42.	landau-kleffner syndrome.ab,kw,ti.	727
43.	"Acquired Aphasia*".ab,kw,ti.	299
44.	16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 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	573 195
45.	15 and 44	2 376
46.	45 and "human".sa_suba.	1 906
47.	limit 46 to dc=20171016-20240219	635

Tabela 20. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 19.02.2024 r. data odcięcia (data wyszukiwania we wcześniejszym opracowaniu): 16.10.2017 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Cosyntropin] explode all trees	124
#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	339
#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	3 043
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	3 252
#6	MeSH descriptor: [Spasms, Infantile] explode all trees	116

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#7	MeSH descriptor: [Lennox Gastaut Syndrome] explode all trees	72
#8	MeSH descriptor: [Opsoclonus-Myoclonus Syndrome] explode all trees	3
#9	MeSH descriptor: [Landau-Kleffner Syndrome] explode all trees	3
#10	MeSH descriptor: [Epilepsy] explode all trees	3 456
#11	(refractor*):ti,ab,kw	22 991
#12	(epileps*):ti,ab,kw	8 657
#13	#10 OR #12	8 766
#14	#11 AND #13	1 224
#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	118
#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	4
#17	(Hypsarrhythmi*):ti,ab,kw OR (lightning attacks):ti,ab,kw OR (infantile spasms):ti,ab,kw	229
#18	(infantile):ti,ab,kw AND (spasm*):ti,ab,kw	328
#19	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	1 677
#20	#5 AND #19 with Cochrane Library publication date Between Oct 2017 and Feb 2024	56

7.2. Opinie Ekspertów – zestawienie uzupełniające

Prof. dr hab. n. med. Sergiusz Józwiak

Instytut „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka”

Wskazanie	Technologie obecnie stosowane w Polsce	Technologie, które mogą zostać zastąpione przez oceniane technologie
padaczka lekooporna	<i>Wg rekomendacji</i>	<i>W wybranych przypadkach, po zastosowaniu rekomendowanych</i>
padaczka lekooporna pod postacią zespołu Westa	<i>ACTH Depot, wigabatryna</i>	-
padaczka lekooporna pod postacią zespołu Lennox-Gastauta	<i>Fenfluramina, Epidiolex, Depakine</i>	<i>W przypadkach lekoopornych</i>
zespół Kinsbourne'a	<i>ACTH, Prednizolon,</i>	-
zespół Landaua Kleffnera	<i>ACTH, prednizolon, + leki przeciwdrgawkowe</i>	-

Wskazanie, w przypadku jakich przeciwwskazań do zastosowania technologii obecnie dostępnych w Polsce może zostać zastosowana terapia produktem leczniczym Synacthen, Synacthen Depot

Często w przypadku nieskuteczności leków przeciwdrgawkowych w padaczce lekoopornej. W niektórych wskazaniach u dzieci – zespole Westa, zespole Kinsbourne'a, zespole Landaua-Kleffnera (w połączeniu z lekami przeciwdrgawkowymi) leczenie ACTH jest terapią zasadniczą.

Prof. dr hab. Justyna Paprocka

Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii dziecięcej

Wskazanie	Liczba osób w Polsce z ocenianym wskazaniem	Liczba nowych przypadków w ciągu roku z ocenianym wskazaniem	Liczba lub odsetek osób, u których oceniana technologia może być zastosowana
padaczka lekooporna	30% padaczek, częstość występowania padaczki w populacji ok. 1%, W przypadku padaczki współczynnik chorobowości szacowany jest na 6,38 na 1000 osób (95% CI: 5,57), zaś współczynnik zapadalności na 61,44 na 100 000 osób (95% CI). W Polsce szacuje się, że blisko 300-400 tys. osób choruje na padaczkę, w tym lekooporność występuje u ok. 120-130 tys. chorych.	Nowe zachowania na padaczkę to około 75 tysięcy rocznie, z tego około 75%- w populacji dziecięcej i 30% z nich rozwinie padaczkę lekooporną	Do 50%
padaczka lekooporna pod postacią zespołu Westa	Częstość występowania 0,25-0,42/1000 żywych urodzeń, 10% padaczek w wieku do 36mż	Brak danych	Do 100%
padaczka lekooporna pod postacią zespołu Lennox-Gastauta	Częstość występowania 0,7-3,1% padaczek (średnio 1-2% padaczek), 20% ewoluuje z zespołu niemowlęcych napadów zgięciowych (zespołu Westa), ewolucja do LGS u 3,6% dzieci z padaczką, u 19% dzieci z napadami rozpoczynającymi się w niemowlęctwie Częstość występowania zespołu wynosi 1 mln/rok, rozpowszechnienie -15/100 tys. Wg innych danych: częstość występowania zespołu Lennox-Gastauta: 0,26/1000 lub 1,5/10 000	Zespół Lennox-Gastauta 1:50 000 dzieci w wieku od 0 do 14 lat w ciągu roku, 20 na 100 tys. urodzeń. W Polsce łączna liczba pacjentów z zespołem Lennox-Gastauta może wynosić 1 145 osób (wg. ekspertów od 916 do 1 140 pacjentów)-dane z 2023r.	Do 50%
zespół Kinsbourne'a	Średni wiek występowania: 1,5-2 lat Zespół Kinsbourne'a (zespół mioklonie-opsoklonie, OMS) jako zespół paranowotworowy występuje u około 2-3% dzieci znanym nowotworem złośliwym. Pojawia się u 40-80% pacjentów pediatrycznych z guzami neuroblastycznymi, takimi jak neuroblastoma, ganglioneuroblastoma lub ganglioneuroma, gdzie OMS może być pierwszym objawem.	Brak danych	Brak możliwości oceny, zbyt skąpe dane epidemiologiczne
zespół Landaua Kleffnera	Brak dokładnych danych, Wiek występowania 2-12 r.ż (gł. 4-5rż) Mutacje w genie GRIN2A zostały stwierdzone u 9-20% probandów ze spektrum objawów BECTS-LKS (benign	Brak danych	Brak możliwości oceny, zbyt skąpe dane epidemiologiczne

	<i>epilepsy with centrotemporal spikes- Landau -Kleffner syndrome)</i>		
--	--	--	--

Wskazanie	Technologie obecnie stosowane w Polsce	Technologie, które mogą zostać zastąpione przez oceniane technologie
padaczka lekooporna	<i>Leki przeciwnapadowe, w uzasadnionych przypadkach sterydoterapia, immunoglobuliny (wytyczne m.in. AES ANN, NICE, BGE, PTE, PTND, SIGN, WGE), leczenie nefarmakologiczne: dieta ketogenna, stymulator nerwu błędnego, leczenie neurochirurgiczne, nowe programy terapeutyczne: kannabidiol i planowana fenfluramina</i>	<i>Forma/ postać sterydoterapii</i>
padaczka lekooporna pod postacią zespołu Westa	<i>Sterydoterapia, leki przeciwnapadowe (wytyczne m.in. AES ANN, NICE, BGE, PTE, PTND, SIGN, WGE), leczenie nefarmakologiczne: dieta ketogenna, stymulator nerwu błędnego, leczenie neurochirurgiczne</i>	<i>Synacthen/ Synacthen Depot należy do I linii leczenia w zespole Westa (aktualna nomenklatura wg ILAE: niemowlęcy zespół padaczkowy z napadami zgięciowymi) u pacjentów, u których wykluczono stwardnienie guzowate lek I rzutu: wigabatryna)</i>
padaczka lekooporna pod postacią zespołu Lennox-Gastauta	<i>Leki przeciwnapadowe, sterydoterapia (wytyczne m.in. AES ANN, NICE, BGE, PTE, PTND, SIGN, WGE). W terapii nefarmakologicznej: dieta ketogenna, stymulator nerwu błędnego i leczenie neurochirurgiczne</i>	<i>Forma/ postać sterydoterapii</i>
zespół Kinsbourne'a	<i>Usunięcie guza, sterydy, cytostatyki, ew. immunoterapia</i>	<i>Forma/ postać sterydoterapii</i>
zespół Landaua Kleffnera	<i>Sterydy (głównie prednizon, prednizolon), leki przeciwnapadowe, ew. immunoglobuliny</i>	<i>Forma/ postać sterydoterapii</i>

Wskazanie, w przypadku jakich przeciwwskazań do zastosowania technologii obecnie dostępnych w Polsce może zostać zastosowana terapia produktem leczniczym Synacthen, Synacthen Depot

Terapia produktem Synacthen/ Synacthen Depot jest wskazana w przypadku zespołu Westa (aktualna nomenklatura wg ILAE: niemowlęcy zespół padaczkowy z napadami zgięciowymi, istniejącymi przeciwwskazaniami mogą być istniejące objawy kliniczne, będące same w sobie przeciwwskazaniem do zastosowania sterydoterapii. W przypadku pozostałych zespołów padaczkowych brak skuteczności leczenia w ramach innych opcji terapeutycznych jest wskazaniem do rozważenia sterydoterapii (zgodnie z rekomendacjami/ wytycznymi lub empirycznie na bazie doniesień literaturowych w zależności od stanu pacjenta).

Wskazanie	Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza	Technologie zalecane
padaczka lekooporna	<i>Leki przeciwnapadowe</i>	<i>Leki przeciwnapadowe</i>	<i>Leki przeciwnapadowe w różnych zestawieniach zależnie od dominującej semiologii napadów padaczkowych (wytyczne m.in. AES ANN, NICE, BGE, PTE, PTND, SIGN, WGE), dieta ketogenna, zabiegi neurochirurgiczne</i>
padaczka lekooporna pod postacią zespołu Westa	<i>Sterydoterapia, leki przeciwnapadowe</i>	<i>Sterydoterapia</i>	<i>Sterydoterapia, leki przeciwnapadowe, dieta ketogenna,</i>
padaczka lekooporna pod postacią zespołu Lennox-Gastauta	<i>Leki przeciwnapadowe</i>	<i>Leki przeciwnapadowe</i>	<i>Leki przeciwnapadowe (wytyczne m.in. AES ANN, NICE, BGE, PTE, PTND, SIGN, WGE) dieta ketogenna, stymulator nerwu błędnego, zabiegi neurochirurgiczne</i>
zespół Kinsbourne'a	<i>Sterydoterapia</i>	<i>Usunięcie guza, sterydoterapia, cytostatyki</i>	<i>Sterydy, cytostatyki, ew. immunoterapia, usunięcie guza</i>
zespół Landaua Kleffnera	<i>Sterydoterapia leki przeciwnapadowe</i>	<i>Sterydoterapia, leki przeciwnapadowe</i>	<i>Sterydy (głównie prednizon, prednizolon), kwas waprowinowy, lewetiracetam,</i>

			<i>klobazam, etosuksymid, immunoglobuliny, Leki przeciwwskazane: karbamazepina, okskarbazepina, fenytoina i fenobarbital</i>
--	--	--	--

prof. dr hab. n. med. Katarzyna Kotulska-Jóźwiak

Kierownik Kliniki Neurologii i Epileptologii - Instytut „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka”

Wskazanie	Liczba osób w Polsce z ocenianym wskazaniem	Liczba nowych przypadków w ciągu roku z ocenianym wskazaniem	Liczba lub odsetek osób, u których oceniana technologia może być zastosowana
padaczka lekooporna	<i>Okolo 100 tysięcy osób</i>	<i>Wśród dzieci – okolo 700-800</i>	<i>10-15%</i>
padaczka lekooporna pod postacią zespołu Westa	<i>Dokładna liczba nie jest znana - okolo 2 na 10 tysięcy urodzeń</i>	<i>Ok. 60</i>	<i>90%</i>
padaczka lekooporna pod postacią zespołu Lennox-Gastauta	<i>Nieznana w Polsce epidemiologia; choroba rzadka</i>	<i>Ok. 30</i>	<i>30%</i>
zespół Kinsbourne'a	<i>Choroba bardzo rzadka; kilka osób rocznie (dane amerykańskie – 1/10 mln)</i>	<i>Kilka przypadków rocznie</i>	<i>30%</i>
zespół Landaua Kleffnera	<i>Choroba bardzo rzadka; dokładna epidemiologia nieznana. Japońskie dane wskazują na częstość 1/1 mln osób</i>	<i>Kilka przypadków rocznie</i>	<i>60%</i>

Wskazanie	Technologie obecnie stosowane w Polsce	Technologie, które mogą zostać zastąpione przez oceniane technologie
padaczka lekooporna	<i>Liczne leki przeciwnapadowe; dieta ketogenna, leczenie operacyjne, stymulator nerwu błędnego, również steroidy</i>	<i>Prednizon, prednizolon, metyloprednizolon (nie ma jasności co do wyższości któregoś z tych leków)</i>
padaczka lekooporna pod postacią zespołu Westa	<i>Liczne leki przeciwnapadowe, w tym przede wszystkim wigabatryna; dieta ketogenna, Steroidy w różnej postaci, ACTH</i>	<i>ACTH jest obecnie stosowany</i>
padaczka lekooporna pod postacią zespołu Lennox-Gastauta	<i>Liczne leki przeciwnapadowe; dieta ketogenna, leczenie operacyjne, stymulator nerwu błędnego, również steroidy</i>	<i>ACTH jako lek uzupełniający</i>
zespół Kinsbourne'a	<i>Liczne leki przeciwnapadowe; dieta ketogenna, leczenie operacyjne, stymulator nerwu błędnego, również steroidy, immunoglobuliny</i>	<i>j.w.</i>
zespół Landaua Kleffnera	<i>Liczne leki przeciwnapadowe; dieta ketogenna, leczenie operacyjne, stymulator nerwu błędnego, również steroidy, immunoglobuliny</i>	<i>j.w.</i>

Wskazanie, w przypadku jakich przeciwwskazań do zastosowania technologii obecnie dostępnych w Polsce może zostać zastosowana terapia produktem leczniczym Synacthen, Synacthen Depot

ACTH powinien być lekiem pierwszego wyboru obok wigabatryny w zespole Westa. W pozostałych wymienionych przypadkach wskazań powinien być zarezerwowany do lekoopornych przypadków.

Wskazanie	Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza	Technologie zalecane
-----------	-----------------------	-------------------------------	----------------------

padaczka lekooporna	<i>Trudno wskazać jedną zależnie od etiologii. W niektórych przypadkach leczenie operacyjne, w innych dieta ketogeniczna</i>	<i>Zależnie od etiologii i symptomatologii</i>	<i>Zależnie od etiologii i symptomatologii</i>
padaczka lekooporna pod postacią zespołu Westa	<i>Prednizon lub wigabatryna</i>	<i>Zależnie od etiologii: steroidy lub wigabatryna lub terapia łączona</i>	<i>Zależnie od etiologii: steroidy lub wigabatryna lub terapia łączona</i>
padaczka lekooporna pod postacią zespołu Lennox-Gastauta	<i>Zależnie od etiologii; większość terapii ma niewielką skuteczność</i>	<i>Zależnie od etiologii; większość terapii ma niewielką skuteczność</i>	<i>Zależnie od etiologii; większość terapii ma niewielką skuteczność. Obecnie najkorzystniejsze wyniki uzyskuje się stosując kannabidiol i fenfluraminę</i>
zespół Kinsbourne'a	<i>Brak danych</i>	<i>O ile to możliwe – usunięcie guza. Steroidy i IVIG mogą być skuteczne (mało danych)</i>	<i>O ile to możliwe – usunięcie guza. Steroidy i IVIG mogą być skuteczne (mało danych)</i>
zespół Landaua Kleffnera	<i>Steroidy, ew. IVIG</i>	<i>Steroidy, ew. IVIG</i>	<i>Leki przeciwnapadowe, steroidy, IVIG</i>