



Rekomendacja nr 78/2025

z dnia 20 czerwca 2025 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację
produktu leczniczego 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**

Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego 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.

Uzasadnienie rekomendacji

Produkty lecznicze Synacthen i 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 były oceniane przez Agencję ostatni raz w 2024 r. W Stanowisku Rady Przeglądu oraz Rekomendacji Prezesa Agencji uznano za zasadne wydawanie zgód na refundację ocenianych technologii w oparciu o odnalezione dowody naukowe.

Aktualna ocena nastąpiła po ponownym zleceniu Ministra Zdrowia przekazanym do Agencji w kwietniu 2025 r. W ramach oceny przeprowadzono aktualizację wyszukiwania dowodów naukowych i wytycznych klinicznych względem przedstawionych w rekomendacji z marca 2024 r. (nr 22/2024).

W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano nowe wytyczne praktyki klinicznej dla zespołu Westa, w których wskazuje się hormon adrenokortykotropowy (ACTH; w tym tetrakozaktyd) jako jedną z zalecanych terapii. Wytyczne te są spójne z uprzednio odnalezionymi wytycznymi opisanymi we wcześniejszych rekomendacjach Prezesa Agencji.

W ramach aktualizacji wyszukiwania dowodów naukowych odnaleziono dwa przeglądy systematyczne z meta-analizą Korinthenberg 2024 (padaczka o etiologii innej niż zespół Westa), Gao 2024 (zespół Westa) oraz badanie retrospektywne Hirata 2024 (zespół Westa u pacjentów z zespołem Downa). W przeglądzie Korinthenberg 2024 nie odnotowano różnic istotnych statystycznie dla porównania ACTH z kortykosteroidami, a jego autorzy stwierdzili, że istnieją pewne dowody niskiego poziomu, że ACTH i kortykosteroidy są skuteczne w lekoopornych padaczkach dziecięcych innych niż zespół Westa (wyniki metaanalizy 60% pacjentów zareagowało zmniejszeniem liczby napadów o >50%, a 25% była wolna od napadów). W przeglądzie Gao 2024 w ocenie długo-okresowej wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść ACTH w porównaniu z prednisolonem w zakresie występowania nawrotów ataków drgawkowych (12,57% ACTH vs 21,43% prednisolon), liczby miesięcy do wystąpienia nawrotu (7,19 ACT vs 5,72 prednisolon). W badaniu Hirata 2024 napady drgawkowe ustąpiły u 59,3% pacjentów, a średni czas do ich ustąpienia wynosił 9 ± 8 dni. W zakresie bezpieczeństwa ujętego w przeglądzie Gao 2024 nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy ACTH, a prednisolonem dla ogólnych zdarzeń niepożądanych, nadciśnienia, zakażeń, zaburzeń elektrolitów, drażliwości.

Podstawowym ograniczeniem włączonych do analizy przeglądów systematycznych jest różnorodność i jakość uwzględnionych w nich badań.

Zgodnie z danymi przekazanymi w zleceniu Ministra Zdrowia, po zmianie podmiotu odpowiedzialnego produktu leczniczego Synacthen Depot (tetrakozaktyd) jego cena wzrosła z kwoty 93,36 zł do 2 400 - 2 500 zł za ampułkę. W związku z tym przy założeniu sprowadzania tego leku w skali roku na poziomie z 2024 r. (335 ampułek) wydatki płatnika wzrosną o 772,7 tys. zł - 806,2 tys. zł. w zależności od przyjętej ceny za ampułkę. Podstawowym ograniczeniem jest niepewność związana z określeniem liczby sprowadzanych ampułek oraz ich rzeczywistej ceny.

W opinii 2 ekspertów klinicznych (ujętych w poprzedniej rekomendacji Prezesa), leczenie ACTH w lekoopornej padaczce pod postacią zespołu Westa powinno być refundowane z opcją stosowania jako lek pierwszej linii i stosowane bez zbędnej zwłoki. Ekspersi wskazali, że w przypadku pozostałych zespołów padaczkowych leczenie ACTH należy zarezerwować dla pacjentów lekoopornych nie odpowiadających na rekomendowane terapie - w takiej sytuacji terapia ACTH powinna być refundowana.

Podsumowując, rozpatrując zasadność dalszej refundacji z uwagi na znaczny wzrost ceny jednostkowej Synacthen Depot, należy mieć na uwadze, że w większości wnioskowane wskazania należą do chorób rzadkich, stanowią wyzwanie zdrowotne i występuje niezaspokojona potrzeba zdrowotna. W związku z powyższym biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości, opinie ekspertów klinicznych oraz fakt, że zaktualizowane dowody naukowe nie zmieniają wnioskowania ujętego w rekomendacji nr 22/2024, Prezes Agencji podtrzymuje rozstrzygnięcie dotyczące zasadności refundacji ocenianego produktu leczniczego w ramach importu docelowego i rekomenduje jak w sentencji.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego 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, na podstawie art. 39 ust. 3 *ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. z 2023 r. poz. 826, z późn. zm.).

Problem zdrowotny

Padaczka lekooporna jest rozpoznawana, gdy dwie kolejne próby interwencji lekowych w monoterapii lub terapii dodanej nie doprowadzą do osiągnięcia utrwalonej i pełnej kontroli napadów. Występuje u ok 20-30% chorych na padaczkę. Umieralność jest 2-4 razy większa niż w populacji ogólnej.

Zespół Westa (choroba rzadka) charakteryzuje się napadami padaczkowymi / zgięciowymi, nieprawidłowymi wzorcami fal mózgowych (hipsarytmią) i niesprawnością intelektualną. Występuje z częstością 0,25-0,42/1000 żywych urodzeń.

Zespół Lennox-Gastauta (LGS, choroba rzadka) charakteryzuje się różnymi napadami (np. upadki napadowe, nocne napady toniczne), zmianami w EEG oraz opóźnieniem psychoruchowym. Szacuje się, że LGS stanowi 1-4% wszystkich przypadków dziecięcej padaczki.

Zespół Kinsbourne'a (zespół opsoklonie-mioklonie; choroba rzadka) to zapalne zaburzenie neurologiczne, charakteryzujące się nagłymi, powtarzającymi się ruchami gałek ocznych, krótkimi, powtarzającymi się skurczami mięśni rąk czy nóg, zaburzeniami snu i wymowy. Schorzenie dotyczy 1 osoby na milion na świecie.

Zespół Landaua Kleffnera (zespół nabytej afazji z padaczką; choroba rzadka) charakteryzuje agnozą głosowo-słuchową i afazją w połączeniu z ciężkimi nieprawidłowościami w EEG podczas snu i napadami padaczkowymi. Napady ustępują zwykle w okresie dojrzewania.

Alternatywna technologia medyczna

Odnalezione wytyczne jako technologie alternatywne w leczeniu padaczek lekoopornych i zespołów padaczkowych (w tym zespołu Westa, zespołu Lennox-Gastauta, zespołu Landaua-Kleffnera) wskazują na możliwość zastosowania: walproinianu sodu, topiramatu, wigaibatryny, klobazamu,

lamotryginy, prednizolonu, lewetyracetamu, felbamatu, kannabidiolu w skojarzeniu z klobazamem, metylprednizolonu, benzodiazepiny, nitrazepam, brywaracetamu oraz perampeny. Niektóre wytyczne wymieniają także: oczyszczony kannabidiol, benzodiazepiny, etosuksymid, sultiam, diazepam, zonisamid, pyridoksynę, immunoglobuliny oraz fenytoinę. W odnalezionych wytycznych nie odniesiono się do możliwych terapii stosowanych w zespole Kinsbourne'a.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 19 marca 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2025 r. wśród substancji czynnych, dla których we wskazaniu refundacyjnym zapisano:

- padaczka oporna na leczenie należą brywaracetam, cenobamat, gabapentyna, lamotrygina, lewetyracetam, lakozamid, okskarbazepina, stiripentol, tiagabina, topiramat, oraz wigabatryna;
- zespół Westa: brywaracetam (wskazanie pozarejestacyjne);
- zespół *Lennox-Gastaut*: brywaracetam (wskazanie pozarejestacyjne) oraz w ramach programu lekowego B.154 kannabidiol i fenfluramina.

W związku z powyższym w analizie nie ograniczano się do konkretnych produktów.

Opis wnioskowanego świadczenia

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

Zarejestrowane wskazania do stosowania ww. leków obejmują także wskazania oceniane:

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

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

W ramach analizy klinicznej została przeprowadzona aktualizacja w zakresie istnienia nowych dowodów naukowych ujętych w rekomendacji nr 22/2024. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania do analizy włączono dwa przeglądy systematyczne z meta-analizą tj. Korinthenberg 2024 (padaczka o etiologii innej niż zespół Westa), Gao 2024 (zespół Westa) oraz retrospektywne jednoośrodkowe badanie kohortowe Hirata 2024 (zespół Westa u pacjentów z zespołem Downa). Szczegółowy opis ww. publikacji znajduje się w Raporcie Analitycznym.

Skuteczność i bezpieczeństwo

Ocena kortykosteroidów i ACTH (Korinthenberg 2024)

Wyniki meta-analizy badań dla ACTH dla punktu końcowego:

- wczesna odpowiedź na napady padaczkowe PP (ang. pooled proportions, proporcja zbiorcza)=0,71 (95%CI: 0,59; 0,81);
- działania niepożądane otyłość lub zespół Cushinga PP=0,69 (95%CI: 0,54; 0,82).

W ocenie autorów przeglądu istnieją pewne dowody niskiego poziomu, że ACTH i kortykosteroidy są skuteczne w lekoopornych padaczkach dziecięcych innych niż zespół Westa. W wynikach metaanalizy, 60% pacjentów zareagowało zmniejszeniem liczby napadów o >50%, (25% była wolna od napadów). Odpowiedź EEG była podobna. U połowy pacjentów mogła nastąpić poprawa funkcji psychologicznych. W okresie do kilku miesięcy po zaprzestaniu terapii u co najmniej połowy pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie, doszło do nawrotu. W związku z tym, długotrwałe złagodzenie napadów wystąpiło u 30-40% pacjentów. Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie między ACTH, a kortykosteroidami.

ACTH vs prednisolon (Gao 2024)

W ocenie długo-okresowej wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść ACTH względem prednisolonu dla:

- występowania nawrotów ataków drgawkowych: 12,57% (ACTH) vs. 21,43% (prednison), RR = 0,61 (95%CI: 0,37; 0,99) p = 0,05 (różnica nie jest istotna klinicznie – wskazane w publikacji);
- liczby miesięcy do wystąpienia nawrotu: 7,19 (ACTH) vs. 5,72 (prednison), MD=1,65 (95%CI: 1,01; 2,29) p < 0,01.

W zakresie bezpieczeństwa nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy ACTH a prednisolonom dla ogólnych zdarzeń niepożądanych, nadciśnienia, zakażeń, zaburzeń elektrolitów, drażliwości.

W ocenie autorów ACTH może mieć przewagę nad prednisolonom pod względem długo-okresowej kontroli objawów zespołu Westa.

Hirata 2024

Napady drgawkowe ustąpiły u 59,3% (16/27) pacjentów po zastosowaniu ACTH, a średni czas pomiędzy rozpoczęciem terapii ACTH, a ustąpieniem napadów drgawkowych wynosił 9 ± 8 dni.

Mediana okresu obserwacji dla osób odpowiadających na terapię ACTH wynosiła 8,4 roku, a dla osób nieodpowiadających 5,6 roku. Nawrót napadów drgawkowych wystąpił u 12,5% (2/16) pacjentów, u których uzyskano odpowiedź, a pozostali byli wolni od napadów w całym okresie obserwacji. Wśród pacjentów, z brakiem odpowiedzi po terapii ACTH u 54,5% (6/11) uzyskano ją za pomocą innych metod leczenia (wigabatryna - 2 pacjentów; kwas walproinowy 2 pacjentów; hormon uwalniający tyreotropinę - 2 pacjentów). W dostępnym okresie obserwacji u tych pacjentów nie nastąpił nawrót drgawek.

Terapię ACTH przerwano u jednego pacjenta, u którego wystąpiła infekcja bakteryjna (3,3%).

Ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy klinicznej jest fakt, iż dostępne wyniki dotyczą ogólnie terapii ACTH, do której zalicza się wnioskowana interwencja. Podstawowym ograniczeniem włączonych do analizy przeglądów systematycznych jest różnorodność i jakość uwzględnionych w nich badań.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Zgodnie z informacjami przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia, po zmianie podmiotu odpowiedzialnego produktu leczniczego Synacthen Depot (ampułki 1 mg/ml) cena za 1 ampułkę wynosi 2 400 - 2 500 zł (*szacunkowa cena netto sprzedaży produktu do apteki, zawierająca marżę hurtową - dane nt. ceny produktu leczniczego pochodzą od hurtowni farmaceutycznej Trade- Pharm, marca 2025*). Wcześniej produkt ten był sprowadzany po cenie 933,58 zł za 10 ampułek (*dane nt. ceny produktu leczniczego pochodzą z raportu z ZSMOPL z listopada 2024 r.*).

W przypadku Synacthen (ampułki, 0,25 mg/ml) cena za 1 ampułkę wynosi 54,87 zł (*szacunkowa cena netto sprzedaży produktu do apteki, zawierająca marżę hurtową - dane nt. ceny produktu leczniczego pochodzą od hurtowni farmaceutycznej Trade- Pharm, z marca 2025*).

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 930).

Nie dotyczy.

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

W zleceniu wskazano, że w 2024 r. w ramach importu docelowego dla populacji docelowej na Synacthen Depot wydatkowano kwotę 31 274,93 zł (335 ampułek), a na Synacthen 3 010,72 zł (90 ampułek).

W związku ze wskazaną w zleceniu MZ zmianą ceny preparatu Synacthen Depot, w przypadku sprowadzenia takiej samej liczby ampułek preparatu jak w 2024 r., wydatki płatnika w skali roku wzrosną w zależności od przyjętej ceny za ampułkę od kwoty 772,7 tys. zł do 806,2 tys. zł.

Ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy jest niepewność związana z określeniem liczby sprowadzanych ampułek oraz ich rzeczywistej ceny.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Uwagi do programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

W ramach przeprowadzonej aktualizacji odnaleziono jedno nowe wytyczne w zakresie zespołu Westa Medscape 2024. W wytycznych wskazuje się ACTH (w tym tetrakozaktyd) jako jedną z zalecanych terapii w leczeniu pacjentów z zespołem Westa.

PREZES

Daniel Rutkowski

/dokument podpisany elektronicznie/

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 11.04.2025 r. Ministra Zdrowia (znak pism: PLD.45340.473.2025.2.KB) odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Synacthen, Synacthen Depot (tetrakozaktyd) we wskazaniach: padaczka lekooporna, padaczka lekooporna pod postacią zespołu Westa, padaczka lekooporna pod postacią zespołu Lennox-Gastaut, zespół Kinsbourne'a, zespół Landaua Kleffnera, na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826, z późn. zm.) po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 72/2025 z dnia 9 czerwca 2025 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktów leczniczych Synacthen, Synacthen Depot (tetrakozaktyd) we wskazaniach: padaczka lekooporna, padaczka lekooporna pod postacią zespołu Westa, padaczka lekooporna pod postacią zespołu Lennox-Gastaut, zespół Kinsbourne'a, zespół Landaua Kleffnera

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 72/2025 z dnia 9 czerwca 2025 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktów leczniczych Synacthen, Synacthen Depot (tetrakozaktyd) we wskazaniach: padaczka lekooporna, padaczka lekooporna pod postacią zespołu Westa, padaczka lekooporna pod postacią zespołu Lennox-Gastaut, zespół Kinsbourne'a, zespół Landaua Kleffnera
2. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację nr: OT.4211.10.2025 (Aneks do opracowania nr: WS.4211.1.2024) „Synacthen, Synacthen Depot (tetrakozaktyd) we wskazaniach: padaczka lekooporna, padaczka lekooporna pod postacią zespołu Westa, padaczka lekooporna pod postacią zespołu Lennox-Gastaut, zespół Kinsbourne'a, zespół Landaua Kleffnera”; data ukończenia: 05.06.2025 r.