



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**

**Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego
wydawania zgody na refundację**

Nr: OT.4211.10.2025

(Aneks do opracowania nr: WS.4211.1.2024)

Data ukończenia: 05.06.2025

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.....	5
2. Rekomendacje kliniczne	7
3. Wskazanie dowodów naukowych	15
3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	15
3.2. Opis badań włączonych do analizy	16
3.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu	16
4. Opinie ekspertów klinicznych	22
5. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	28
5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	28
5.2. Analiza wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	28
6. Podsumowanie	29
7. Źródła	32
8. Załączniki	34
8.1. Strategia wyszukiwania publikacji	34
8.2. Opinie Ekspertów – zestawienie uzupełniające	37

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: WS.4211.1.2024.

Na podstawie opracowania nr WS.4211.1.2024 wydano **pozytywne Stanowiska Rady Przejrzystości** nr 21/2024 oraz **pozytywną Rekomendację Prezesa** nr 22/2024 (nr w BIP AOTMiT: 6/2024) 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 Landau Kleffnera

u pacjentów pediatrycznych i dorosłych.

Wcześniejsze raporty Agencji dotyczące zgód na refundację w ramach importów docelowych przedmiotowych technologii medycznych dotyczyły oddzielnie populacji dorosłych i populacji pediatrycznej.

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 WS.4211.1.2024 w zakresie:
- istnienia nowych wytycznych praktyki klinicznej;
 - istnienia nowych dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej.
 - oceny wpływu na budżet płatnia.

1.1. Dane przedstawione w zleceniu Ministerstwa Zdrowia

Do pisma zlecającego nr PLD.45340.473.2025.2.KB z dnia 11.04.2025 r. (data wpływu do Agencji: 11.04.2025 r.) dołączono zestawienie dotyczące refundacji w imporcie docelowym produktów leczniczych Synacthen i Synacthen Depot we wskazaniach: padaczka lekooporna, padaczka lekooporna pod postacią zespołu Westa, padaczka lekooporna pod postacią zespołu Lennox-Gastauta, zespół Kinsbourne'a, zespół Landau Kleffnera w okresie styczeń – grudzień 2024 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 Landau Kleffnera w okresie styczeń – grudzień 2024 r [zlecenie MZ]

Wskazanie	Produkt leczniczy	Liczebność populacji: A - liczba unikalnych nr PESEL we wnioskach B - liczba pozytywnie rozpatrzonych wniosków	Ilość opakowań z wydaną zgodą na refundację	Inne produkty lecznicze lub śspz sprowadzane w ramach importu docelowego w analizowanym wskazaniu
padaczka lekooporna	Synacthen Depot	A = 5 B = 5	85 ampulek	Fycompa, Inovelon, Ospolot, Petinimid, Taloxa, K.Yo, Liquigen, MCT Oil
	Synacthen	A = 1 B = 1	60 ampulek	
padaczka lekooporna pod postacią zespołu Westa	Synacthen Depot	A = 6 B = 7	120 ampulek	-
	Synacthen	A = 1 B = 1	30 ampulek	
padaczka lekooporna pod postacią zespołu Lennox - Gastauta	Synacthen Depot	A = 2 B = 2	50 ampulek	Inovelon, Taloxa
zespół Kinsbourne'a	Synacthen Depot	A = 1 B = 2	80 ampulek	-
zespół Landau Kleffnera	-	-	-	-

W 2024 r. w ramach importu docelowego dla przedmiotowej populacji sprowadzono:

- 335 ampulek Synacthen Depot;
- 90 ampulek Synacthen.

Uzasadnieniem dla skierowania zlecenia w sprawie ponownej oceny zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego substancji czynnej tetrakozaktyd (**Synacthen, Synacthen Depot**) w wyżej wspomnianych wskazaniach, był wzrost ceny produktu leczniczego **Synacthen Depot**. Dotychczas wnioski o refundację dotyczyły produktu leczniczego **Synacthen Depot**, Tetracosactidum, zawiesina do wstrzykiwań, ampułki, 1 mg/ml podmiotu odpowiedzialnego Alfasigma, **sprowadzanego po cenie 933,58 PLN za 10 ampulek**. „Jest to szacunkowa cena netto sprzedaży produktu do apteki, zawierająca marżę hurtową (dane nt. ceny produktu leczniczego pochodzą z raportu z ZSMOPL z listopada 2024 r.). Obecnie, **z uwagi na zmianę podmiotu odpowiedzialnego, do Ministra Zdrowia wpłynęły wnioski o refundację tego samego produktu leczniczego ale innego podmiotu odpowiedzialnego: Atnahs, którego cena wynosi 2 400 - 2 500 PLN za 1 ampulkę**. Jest to szacunkowa cena netto sprzedaży leku do apteki, zawierająca marżę hurtową (dane nt. ceny produktu leczniczego pochodzą od hurtowni farmaceutycznej Trade- Pharm z marca 2025 r.). W związku z powyższym, w ocenie Ministra Zdrowia konieczna jest aktualizacja rekomendacji z uwzględnieniem nowych warunków cenowych.

Należy nadmienić, iż cena produktu leczniczego Synacthen, Tetracosactidum, zawiesina do wstrzykiwań, ampułki, 0,25 mg/ml wynosi 54,87 PLN za 1 ampulkę. Jest to szacunkowa cena netto sprzedaży leku do apteki, zawierająca marżę hurtową (dane nt. ceny produktu leczniczego pochodzą od hurtowni farmaceutycznej Trade-Pharm z marca 2025 r.).”

Zgodnie z odnalezionymi dokumentami ChPL, dawkowanie **Synacthen** w zastosowaniach terapeutycznych wynosi:

- dorośli i młodzież (10-17 lat): 0,25 mg (1 ml) na dobę we wstrzyknięciu dożylnym lub wlewie dożylnym;
- dzieci (do 10 lat): u dzieci w wieku do 10 lat zwykle wystarcza 0,125 mg (0,5 ml).

Zgodnie z odnalezionymi ChPL, preparat **Synacthen** jest wskazany do zastosowania w trakcie diagnostyki i terapii niewydolności kory nadnerczy. Wnioskowane wskazanie jest dla tej postaci leku wskazaniem off-label.

Zgodnie z odnalezionymi dokumentami ChPL, dawkowanie **Synacthen Depot** wynosi:

- dorośli: początkowo 1 mg domięśniowo na dobę lub 1 mg co 12 godzin w ostrych przypadkach. Po ustąpieniu ostrych objawów choroby, leczenie można kontynuować w dawce 1 mg co 2 do 3 dni; u pacjentów, którzy dobrze reagują, dawkę można zmniejszyć do 0,5 mg co 2 do 3 dni lub 1 mg raz na tydzień;
- dzieci w wieku od 3 do 5 lat: początkowo 0,25 do 0,5 mg domięśniowo raz na dobę; dawka podtrzymująca wynosi 0,25 do 0,5 mg co 2 do 8 dni.
- dzieci w wieku od 5 do 12 lat: początkowo 0,25 do 1 mg domięśniowo raz na dobę; dawka podtrzymująca wynosi 0,25 do 1 mg co 2 do 8 dni.

Zgodnie z odnalezionymi ChPL, preparat **Synacthen Depot** jest wskazany do zastosowania m.in. we wskazaniu Zespół Westa.

2. Rekomendacje kliniczne

W dniu 23.05.2025 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w opracowaniu AOTMiT z 2024 roku.

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej opublikowanych od 2024 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.*

W ramach wyszukiwania aktualizacyjnego obejmującego okres od 19.02.2024 r. do 29.05.2025 r. odnaleziono 1 rekomendację kliniczną (MedScape 2024), dotyczącą terapii Zespołu Westa. W związku z powyższym poniżej przedstawiono również opis wytycznych, uwzględnionych w raporcie WS.4211.1.2024, w którym opisano 8 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
Wytyczne odnalezione w trakcie prac nad aktualnym raportem.	
Medscape 2024 <u>Międzynarodowe</u>	Wytyczne dotyczące terapii Zespołu Westa <i>W dokumencie nie przedstawiono bezpośrednich rekomendacji dotyczących zastosowania poszczególnych terapii, lecz mają one postać opisową. W związku z powyższym poniżej przedstawiono szczegółowe informacje na temat ocenianej technologii medycznej, natomiast pozostałe leki zostaną wymienione.</i>

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	<u>Podejście do terapii</u> Celem leczenia niemowląt z zespołem Westa jest: uzyskanie najlepszej jakości życia (bez napadów), ograniczenie skutków ubocznych leczenia oraz stosowanie jak najmniejszej liczby leków. Leki takie jak ACTH, doustne kortykosteroidy, wigabatryna i konwencjonalne leki przeciwpadaczkowe (AED) były stosowane w leczeniu zespołu Westa. Niestety, żadna pojedyncza terapia medyczna nie przynosi zadowalającej ulgi wszystkim niemowlętom z dziecięcymi skurczami padaczkowymi, a to, co jest uważane za najlepsze podejście do leczenia, jest przedmiotem dyskusji i ewolucji. <u>Terapia lekowa</u> Standardowa terapia dziecięcych skurczów padaczkowych obejmuje: ACTH, kortykosteroidy i wigabatrynę. <u>Hormony stymulujące wydzielanie adrenokortykotropiny - Kortykotropina (ACTH)</u> W dokumencie AANCNS 2004 wskazano: „ACTH jest prawdopodobnie skuteczny w krótkotrwałym leczeniu skurczów niemowlęcych i ustępowaniu hipersarytmii (poziom B)”; „nie ma wystarczających dowodów, aby zalecić optymalne dawkowanie i czas trwania leczenia ACTH w leczeniu skurczów niemowlęcych (poziom U)”. Jedno z badań wykazało, że po około 2 tygodniach, terapia hormonalna zapewniała lepszą ulgę w częstotliwości występowania skurczy niż wigabatryna. W wieloośrodkowym badaniu RCT porównano terapię hormonalną (doustny prednizolon lub domięśniowy depot tetrakozaktydu, syntetyczny analog ACTH) z wigabatryną u 107 niemowląt ze skurczami. Więcej niemowląt, którym przypisano leczenie hormonalne (73%) nie miało skurczów w dniach 13 i 14 względem niemowląt, którym przypisano wigabatrynę (54%). Jednak badanie follow-up wykazało, że chociaż leczenie hormonalne początkowo lepiej kontrolowało skurcze niż wigabatryna, w wieku 12-14 miesięcy w obu grupach występował podobny odsetek pacjentów wolnych od napadów. Starsze badania sugerują, że skuteczność ACTH (odsetek niemowląt z zespołem Westa osiągających brak napadów) wynosi od 50% do 67%. <u>Kortykosteroidy</u> - Prednizon <u>Leki przeciwdrgawkowe</u> - Vigabatrin - Topiramat - Lewetyracetam - Kwas walproinowy - Lamotrygina - Zonisamid - Klonazepam <u>Leki z innych grup</u> - Pirydoksyna <u>Dieta</u> Dieta ketogeniczna jest z powodzeniem stosowana w leczeniu różnych typów napadów padaczkowych. Badania wykazały, że można ją rozważyć w leczeniu zespołu Westa. <i>Sila rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie przedstawiono</i>
Wytyczne odnalezione w trakcie prac nad raportem WS.4211.1.2024	
PTE 2018 <u>Polska</u>	Wytyczne dotyczące postępowania w stanach padaczkowych u dzieci i dorosłych – poniżej opisano stany oporne na leczenie - stany padaczkowe utrzymujące się pomimo zastosowania benzodiazepiny i fenytoiny lub innych leków przeciwpadaczkowych II linii uznawane są za oporne stany padaczkowe (ang. <i>refractory status epilepticus</i>) - 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. <i>Sila rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie podano definicji zastosowanej skali.</i>

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
NICE 2022 (aktualizacja NICE 2020) <u>Wielka Brytania</u>	Wytyczne dotyczące postępowania w padaczce i zespołach padaczkowych u dzieci i dorosłych <u>Informacje ogólne dotyczące leczenia farmakologicznego:</u> • 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. <u>Leczenie zespołu Westa (ang. <i>infantile spasms</i>):</u> • 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: ○ dieta ketogeniczna ○ lewetyracetam ○ nitrazepam ○ walproinian sodu ○ topiramát <u>Leczenie zespołu Lennox-Gastauta:</u> <u>Leczenie pierwszej linii:</u> • 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 <u>Leczenie drugiej linii:</u> • jeśli leczenie pierwszej linii zakończy się niepowodzeniem należy rozważyć lamotryginę jako monoterapię drugiego rzutu lub leczenie uzupełniające <u>Leczenie trzeciej linii:</u> • jeśli leczenie drugiego rzutu zakończy się niepowodzeniem należy rozważyć następujące opcje leczenia: ○ kannabidiol w skojarzeniu z klobazamem (od 2 r.ż.) ○ klobazam ○ rufinamid ○ topiramát <u>Leczenie uzupełniające:</u> • rozpoczynając leczenie uzupełniające należy ostrożnie zwiększać dawkę dodatkowego leku prowadząc częstą weryfikację leczenia, w tym monitorowanie pod kątem działań niepożądanych (np. sedacja) <u>Inne opcje leczenia:</u> • 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 <u>Inne uwagi dotyczące leczenia:</u> • należy pamiętać, że następujące leki mogą zaostrzać występowanie drgawek u osób z zespołem Lennox-Gastauta: ○ karbamazepina ○ gabapentyna ○ lakozamid

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	- o lamotrygina - o okskarbazepina - o fenobarbital - o pregabalina - o tiagabina - o wigabatryna <u>Informacje ogólne dotyczące leczenia nefarmakologicznego:</u> • należy rozważyć zastosowanie diety ketogenicznej pod nadzorem specjalisty ds. padaczki dziecięcej z ośrodka III stopnia referencyjnego m in. u osób z zespołem Westa, zespołem Lennoxa-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. <i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie przedstawiono.</i>
SIGN 2021 (aktualizacja SIGN 2018) <u>Szkocja</u>	Wytyczne dotyczące postępowania w padaczce u dzieci i młodych pacjentów <u>Leczenie zespołu Westa (ang. <i>infantile spasms</i>):</u> • 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. <u>Leczenie zespołu Lennoxa-Gastauta:</u> • 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++), topiramet (od 2r.ż) oraz kannabidiol w połączeniu z klobazamem (od 2 r.ż.) (1++) <u>Steroidoterapia i immunoterapia w leczeniu padaczki lekoopornej</u> • wskazano na dowody niższej jakości dotyczące skuteczności kortykosteroidów podawanych w schemacie hybrydowym (wysokie dawki metylprednizolonu dożylnie, a następnie małe dawki 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++) <u>Leczenie nefarmakologiczne:</u> • 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) • 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

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	<u>Sila rekomendacji:</u> - o 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; - o 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; <u>Poziom dowodów naukowych:</u> - o 1++: wysokiej jakości metaanalizy, przeglądy systematyczne RCT lub RCT z bardzo niskim ryzykiem błędu systematycznego; - o 1+: prawidłowo przeprowadzone metaanalizy, przeglądy systematyczne RCT lub RCT z niskim ryzykiem błędu systematycznego; - o 1-: metaanalizy, przeglądy systematyczne RCT lub RCT z wysokim ryzykiem błędu systematycznego; - o 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; - o 2+: prawidłowo przeprowadzone badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe z niskim ryzykiem błędu; - o 2-: badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe z wysokim ryzykiem błędu; - o 3: badania nieanalityczne (ang. <i>non-analytic studies</i>), opisy i serie przypadków; - o 4: opinia ekspercka.
BNFfc 2021 <u>Wielka Brytania</u>	Wytyczne praktyki klinicznej w zakresie leczenia zespołów padaczkowych u dzieci w Wielkiej Brytanii <u>Leczenie zespołu Westa:</u> Przed leczeniem zespołu u Westa u dzieci należy skonsultować się z pediatrą z ośrodka III stopnia referencyjności <u>Leczenie pierwszej linii:</u> • 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 <u>Leczenie drugiej linii:</u> • jeśli wigabatryna jest nieskuteczna, opcjami drugiej linii leczenia są kortykosteroidy (prednizolon, tetrakozaktyd) <u>Leczenie zespołu Lennox-Gastauta:</u> W podejmowaniu decyzji terapeutycznych dotyczących leczenia zespołu Lennox-Gastauta powinien brać udział specjalista z ośrodka III stopnia referencyjności <u>Leczenie pierwszej linii:</u> • 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 <u>Leczenie drugiej linii:</u> • 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. <u>Leczenie trzeciej linii:</u> • jeśli wszystkie inne możliwości leczenia zawiodły można zastosować felbamat (leczenie wyłącznie w ośrodku specjalistycznym III stopnia referencyjności) <u>Leczenie zespołu Landaua-Kleffnera:</u> • leczenie zespołu Landaua-Kleffnera odbywa się zgodnie z zaleceniami lekarza specjalisty z ośrodka III stopnia referencyjności <u>Sila rekomendacji:</u> - o 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 - o 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+. - o 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++

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	- o <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> - o <i>Klasa E: rekomendacja na podstawie praktyki klinicznej – poziom dowodów naukowych: 4.</i> <u>Poziom dowodów naukowych:</u> - o <i>1++: wysokiej jakości metaanalizy, przeglądy systematyczne RCT lub RCT z bardzo niskim ryzykiem błędu systematycznego;</i> - o <i>1+: prawidłowo przeprowadzone metaanalizy, przeglądy systematyczne RCT lub RCT z niskim ryzykiem błędu systematycznego;</i> - o <i>1-: metaanalizy, przeglądy systematyczne RCT lub RCT z wysokim ryzykiem błędu systematycznego;</i> - o <i>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;</i> - o <i>2+: prawidłowo przeprowadzone badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe z niskim ryzykiem błędu;</i> - o <i>2-: badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe z wysokim ryzykiem błędu;</i> - o <i>3: badania nieanalityczne (ang. non-analytic studies), opisy i serie przypadków;</i> - o <i>4: opinia ekspercka.</i>
OEG 2023 <u>Kanada (prowincja Ontario)</u>	Wytczne praktyki klinicznej w zakresie leczenia padaczki lekoopornej u dzieci i dorosłych nie wymagających leczenia operacyjnego <u>Leczenie zespołu Westa:</u> • Leczenie za pomocą ACTH, dużych dawek prednizonu/prednizolonu, wigabatryny <u>Leczenie zespołu Lennox-Gastauta:</u> <u>Leczenie pierwszej linii:</u> • powinno się rozważyć zastosowanie kwasu walproinowego (z zachowaniem ostrożności u kobiet i dziewcząt w wieku rozrodczym) <u>Leczenie drugiej linii:</u> • można rozważyć zastosowanie lamotryginy (lek może zaostrzyć napady miokloniczne u wybranych pacjentów) <u>Leczenie trzeciej linii:</u> • 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 (felbamatu nie jest powszechnie stosowany ze względu na ryzyko niedokrwiłości aplastycznej i niewydolności wątroby) <u>Leczenie uzupełniające:</u> • 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 <u>Leczenie zespołu Landaua-Kleffnera:</u> 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) <u>Leczenie pierwszej linii:</u> • leczenie z zastosowaniem kwasu walproinowego <u>Leczenie drugiej linii:</u> • w razie nieskuteczności leczenia kwasem walproinowym można rozpocząć nocne podawanie diazepamu <u>Leczenie trzeciej linii:</u> • leczenie z zastosowaniem prednizolonu <i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie przedstawiono</i>
BGE 2020 <u>Belgia</u>	Wytczne dotyczące leczenia padaczki u dzieci i dorosłych <u>Leczenie zespołu Westa (ang. infantile spasms):</u> • w pierwszej linii zalecane są: ACTH (hormon adrenokortykotropowy)/prednizolon+wigabatryna; • w drugiej linii zalecane są: topiramatem, benzodiazepiny, walproinian sodu. <u>Leczenie zespołu Lennox-Gastauta:</u> • w pierwszej linii zalecane są: walproinian sodu, rufinamid, klobazam; • w drugiej linii zalecane są: kannabidiol, dieta ketogeniczna; • należy unikać: karbamazepiny, okskarbazepiny, fenytoiny i tiagabiny. <u>Padaczka lekooporna:</u> Doniesienia naukowe wskazują na lepsze wyniki u pacjentów, którzy przeszli operację resekcyjną. W przypadku padaczki lekoopornej istnieje możliwość zastosowania stymulacji nerwu błędnego VNS lub głębokiej stymulacji mózgu DBS (ang. deep brain stimulation). Ponadto, w ramach leczenia towarzyszącego stosowana jest dieta ketogeniczna lub zmodyfikowana dieta Atkinsa.

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	<i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie przedstawiono. Wskazano jedynie, że rekomendacje opracowano na podstawie konsensusu autorów.</i>
AAN AES 2018 <u>Stany</u> <u>Zjednoczone</u>	Wytyczne dotyczące postępowania w padaczce odpornej na leczenie <u>Zespół Lennoxa-Gastauta:</u> - w ramach terapii dodanej należy rozważyć rufinamid (A) oraz klobazam (B) - w przypadku leczenia pacjentów z zespołem Lennoxa-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). <u>Uogólnione napady padaczkowe odporne na leczenie:</u> - 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. <i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: zalecenia opracowano na podstawie przeprowadzonego systematycznego przeglądu literatury.</i>
WGE 2017 <u>Włochy</u>	Wytyczne dotyczące leczenia zespołu Westa - 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, topiramát, pyridoksyna, nitrazepam, lewetyracetam, a także wdrożenie diety ketogenicznej. <i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie przedstawiono.</i>

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

Podsumowanie

W rekomendacji Medscape 2024, dotyczącej terapii pacjentów z zespołem Westa, nie wymieniono bezpośrednio tetrakozaktydu, lecz wskazano hormony stymulujące wydzielanie adrenokortykotropiny, jako zalecaną metodę leczenia. Tetrakozaktyd należy do tej grupy leków. W dokumencie przedstawiono zalecenia z wytycznych AAN CNS 2004 dotyczące tej grupy leków:

- „ACTH jest prawdopodobnie skuteczny w krótkotrwałym leczeniu skurczów niemowlęcych i ustępowaniu hipersarytmii (poziom B)”;
- „nie ma wystarczających dowodów, aby zalecić optymalne dawkowanie i czas trwania leczenia ACTH w leczeniu skurczów niemowlęcych (poziom U)”.

Przedstawiono również wyniki badania RCT, w którym pacjenci otrzymujący m.in. tetrakozaktyd mieli w 13 i 14 dniu leczenia mniejszą ilość skurczy niż pacjenci leczeni wigabatryną. Po roku terapii skuteczność obu terapii była porównywalna.

Wytyczne uwzględnione w raporcie WS.4211.1.2024

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).

Pośród innych leków zalecanych w leczeniu padaczek lekoopornych i zespołów padaczkowych (w tym zespołu Westa, zespołu Lennoxa-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 2024 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. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 23.05.2025 r. w bazach medycznych MEDLINE (via Pubmed), EMBASE oraz Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 19.02.2024 r., tj. do aneksu włączano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu nr WS.4211.1.2024 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 z: • 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 #: • 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: • prace pogładowe, • przeglądy niesystematyczne.
Inne	• Publikacje dostępne w pełnym tekście; • Publikacje dostępne w języku angielskim lub polskim.	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia, w tym: • 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:

- przegląd systematyczny z meta-analizą Korinthenberg 2024, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo kortykosteroidów i **ACTH** u pacjentów z padaczką **o etiologii innej niż zespół Westa**;
- przegląd systematyczny z meta-analizą Gao 2024, w którym porównywano kortykosteroidy i **ACTH** u pacjentów **z zespołem Westa**;
- Retrospektywne, jednoośrodkowe badanie kohortowe Hirata 2024, w którym oceniano skuteczności **bardzo niskich dawek ACTH** w terapii **Zespołu Westa u pacjentów z Zespołem Downa**.

Należy zaznaczyć, że do niniejszego opracowania kwalifikowano wyłącznie publikacje, w których ocenianą interwencję stanowi m.in. syntetyczna forma ACTH tj. tetrakozaktyd.

Poniżej przedstawiono tabelarycznie charakterystykę włączonych badań pierwotnych.

Tabela 4. Skrócowa charakterystyka badań PIERWOTNYCH włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Hirata 2024 Kraj: Japonia <u>Źródło finansowania:</u> Badanie nie otrzymało dotacji od: sektora publicznego, podmiotów komercyjnych lub non-profit	Retrospektywne, jednoośrodkowe badanie kohortowe – analiza rekordów Saitama Children's Medical Center. Ocena skuteczności bardzo niskich dawek ACTH w terapii Zespołu Westa u pacjentów z Zespołem Downa; <u>Okres zbierania danych:</u> kwiecień 1983 – styczeń 2023; <u>Interwencja:</u> Cortrosyn Z: (zawiesina wodorotlenku cynku z octanem tetrakozaktydu - Alfresa Pharma Ltd, Osaka, Japan) – podawany domięśniowo w dawce 0,01-0,02 mg/kg raz dziennie (0,4-0,8 IU/kg). Po 2-3 tygodniach codziennego dawkowania, zmniejszano jego częstotliwość na od 2 do 6 tygodni – w publikacji nie podano dokładnego schematu dawkowania w tym okresie.	<u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci z Zespołem Downa, u których nie występowały drgawki przed zdiagnozowaniem padaczki - pacjenci bez zaburzeń krążeniowo oddechowych; - pacjenci z danymi dostępnymi dla okresu > 1 roku <u>Kryteria wykluczenia:</u> Wykluczono pacjentów z encefalopatią niedotlenieniową w wywiadzie lub wrodzoną infekcją w momencie rozpoznania padaczki;	- wiek wystąpienia drgawek; - czas między pierwszym wystąpieniem drgawek, a rozpoczęciem terapii; - czas obserwacji; - skuteczność leczenia; - występowanie nawrotów; - występowanie drgawek w momencie ostatniej wizyty kontrolnej; - czas między pierwszym wystąpieniem drgawek, a rozpoczęciem terapii ACTH; - całkowita dawka ACTH; Odpowiedź na leczenie zdefiniowano jako brak ataków drgawkowych i występowania zmian w EEG przez więcej niż 1 miesiąc od rozpoczęcia terapii. Wczesną terapię zdefiniowano jako leczenie napadów drgawkowych prowadzone w trakcie pierwszych 3 miesięcy od rozpoczęcia leczenia.

3.3. **Wyniki badań włączonych do przeglądu**

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki opracowań wtórnych oraz wyniki badań pierwotnych.

Tabela 5. Skrócowa charakterystyka i wyniki włączonych przeglądów systematycznych z meta-analizą.

Study	Subgroup	n	Events	Forest Plot	OR [95% CI]	Weight
Altunel 2013	ACTH	42	42		1.00 [0.92; 1.00]	0.9%
Gencpinar 2016	ACTH	12	18		0.67 [0.41; 0.87]	2.7%
Gobbi 2014	ACTH	5	17		0.29 [0.10; 0.56]	2.6%
Haberlandt 2010	ACTH	2	3		0.67 [0.09; 0.99]	1.1%
Kramer 2006	ACTH	15	16		0.94 [0.70; 1.00]	1.4%
Nasiri 2017	ACTH	18	25		0.72 [0.51; 0.88]	2.9%
O'Regan 1998	ACTH	19	23		0.83 [0.61; 0.95]	2.6%
Oguni 2005	ACTH	19	30		0.63 [0.44; 0.80]	3.1%
Okumura 2006	ACTH	15	15		1.00 [0.78; 1.00]	0.9%
Snead 1983	ACTH	12	18		0.67 [0.41; 0.87]	2.7%
Verhelst 2005	ACTH	3	4		0.75 [0.19; 0.99]	1.2%
Yamatogi 1979	ACTH	28	45		0.62 [0.47; 0.76]	3.3%
Random effects model			256		0.71 [0.59; 0.81]	25.3%

Heterogeneity: $I^2 = 59\%$, $\tau^2 = 0.4101$, $p < 0.01$

Przegląd systematyczny	Metodyka	Wyniki																					
		sub = ACTH <table><tr><td>Charuvanij 1992</td><td>ACTH</td><td>18</td><td>21</td></tr><tr><td>Nasiri 2017</td><td>ACTH</td><td>15</td><td>25</td></tr><tr><td colspan="2">Random effects model</td><td colspan="2">46</td></tr></table> Heterogeneity: $I^2 = 71\%$, $\tau^2 = < 0.0001$, $p = 0.06$ <table><tr><td>0.86</td><td>[0.64; 0.97]</td><td>6.9%</td></tr><tr><td>0.60</td><td>[0.39; 0.79]</td><td>7.2%</td></tr><tr><td>0.69</td><td>[0.54; 0.82]</td><td>14.1%</td></tr></table> Rysunek 2. Wyniki meta-analizy badań dla ACTH dla punktu końcowego „działania niepożądane otyłość lub zespół Cushinga” (ang. „side effect overweight or Cushing's syndrome”) <u>Ograniczenia</u> Podstawowym ograniczeniem przeglądu systematycznego jest różnorodność i jakość uwzględnionych w nich badań. Uwzględniono szeroki zakres typów badań klinicznych, aby uwzględnić jak najwięcej różnych schematów terapii za pomocą ACTH lub kortykosteroidów. <u>Podsumowanie i zalecenia dotyczące stosowania kortykosteroidów i ACTH</u> Na podstawie tego przeglądu systematycznego (...), nie można sformułować silnych zaleceń dotyczących stosowania ocenianych technologii. Istnieją jednak 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. Zaobserwowaliśmy niewielkie, klinicznie nieistotne różnice w skuteczności między ACTH a kortykosteroidami.	Charuvanij 1992	ACTH	18	21	Nasiri 2017	ACTH	15	25	Random effects model		46		0.86	[0.64; 0.97]	6.9%	0.60	[0.39; 0.79]	7.2%	0.69	[0.54; 0.82]	14.1%
Charuvanij 1992	ACTH	18	21																				
Nasiri 2017	ACTH	15	25																				
Random effects model		46																					
0.86	[0.64; 0.97]	6.9%																					
0.60	[0.39; 0.79]	7.2%																					
0.69	[0.54; 0.82]	14.1%																					
Gao 2024 <u>Źródła finansowania:</u> National Natural Science Foundation for Young Scholars of China (72004151) i the Sichuan Natural Science Foundation Youth Fund Project (23NSFSC481) <u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali	Celem przeprowadzonego przeglądu systematycznego i meta-analizy było porównanie ACTH i prednizolonu w leczeniu zespołu Westa. <u>Źródła danych:</u> The Cochrane Library, Medline, Embase, Web of Science, China National Knowledge Infrastructure, Wanfang Database, China Science and Technology Journal Database, Chinese BioMedical Literature Database, U.S. National Institutes of Health Ongoing Trials Register ,World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform.	<u>Wyniki</u> Do przeglądu włączono 9 badań (12 publikacji), 8 jednoośrodkowych i 1 wieloośrodkowe. W ramionach ACTH w 2 badaniach stosowano ACTH w postaci tetrakozaktydu w postaci o przedłużonym uwalnianiu, w 1 badaniu długo działający syntetyczny preparat ACTH, a w pozostałych badaniach stosowano naturalny preparat ACTH. <u>Ocena krótko-okresowa</u> Nie wykazano IS różnic w skuteczności dla ustąpienia ataków padaczkowych w 14. dniu terapii: 63,33% (ACTH) vs. 60,47% (prednison), RR = 1,05 (95%CI: 0,86; 1,7) p = 0,64; Nie wykazano IS różnic w skuteczności dla ustąpienia ataków rejestrowanych w obrazie EEG w 14. dniu terapii: 53,64% (ACTH) vs. 50,69% (prednison), RR = 1,09 (95%CI: 0,76; 1,57) p = 0,63; Nie wykazano IS różnic w skuteczności dla ilości dni z kontrolą choroby (brak ataków drgawkowych i ataków w obrazie EEG): 7,70 (ACTH) vs. 6,15 (prednison), MD = 1,04 (95%CI: -3,96; 6,04) p = 0,68; Wykazano IS różnicę na korzyść ACTH dla punktu końcowego odpowiedź elektro kliniczna (brak ataków padaczkowych i zmian w obrazie EEG) w 14 dniu terapii: 80,69% (ACTH) vs. 56,31% (prednison), RR = 1.46 (95%CI: 1,09; 1,96) p = 0,01;																					

Przegląd systematyczny	Metodyka	Wyniki																																																															
brak konfliktu interesów	<u>Zastosowane hasła:</u> <i>Infantile Spasm, Adrenocorticotrophic Hormone, Cosyntropin, Glucocorticoids, Prednisolone.</i> <u>Data odcięcia danych:</u> 11.06.2024 r. <u>PICOS:</u> P: Zespół Westa; I/C: ACTH i prednizolon O: krótkoterminowe (po 14 dniach): ograniczenie ataków drgawkowych/ zmian w obrazie EEG/ odpowiedź elektro kliniczna, długoterminowe: nawrót ataków drgawkowych, bezpieczeństwo S: RCT z równoległą grupą kontrolną.	<i>Ocena długo-okresowa</i> Wykazano IS różnicę na korzyść ACTH dla występowania nawrotów ataków drgawkowych, natomiast w publikacji wskazano iż różnica nie jest istotna klinicznie (ang. „<i>There is insufficient clinical evidence to support a difference in spasms relapse rate between the ACTH and prednisolone regimen groups</i>”): • 12,57% (ACTH) vs. 21,43% (prednisolon), RR = 0,61 (95%CI: 0,37; 0,99) p = 0,05; Wykazano IS różnicę na korzyść ACTH dla ilości miesięcy do wystąpienia nawrotu: • 7,19 (ACTH) vs. 5,72 (prednisolon), MD = 1,65 (95%CI: 1,01; 2,29) p < 0,01; <i>Ocena bezpieczeństwa</i> Nie wykazano IS różnic w bezpieczeństwie dla występowania: • ogólnych zdarzeń niepożądanych: 25,00% (ACTH) vs. 30,23% (prednisolon), RR = 0,87 (95%CI: 0,53; 1,42) p = 0,57; • nadciśnienia: 6,76% (ACTH) vs. 10,26% (prednisolon), RR = 0,72 (95%CI: 0,26; 2,01) p = 0,53; • zakażeń: 6,29% (ACTH) vs. 5,98% (prednisolon), RR = 1,45 (95%CI: 0,68; 3,09) p = 0,33; • zaburzeń elektrolitów: 9,33% (ACTH) vs. 8,18% (prednisolon), RR = 1,44 (95%CI: 0,75; 2,79) p = 0,28; • drażliwości: 20,57% (ACTH) vs. 30,40% (prednisolon), RR = 0,81 (95%CI: 0,58; 1,13), p = 0,21; <i>Analiza podgrup</i> W ramach analizy podgrup nie wykazano heterologiczności dla występowania ustąpienia ataków padaczkowych w 14. dniu terapii pomiędzy ACTH i tetrakozaktydem: • ACTH: RR = 1,18 (95%CI: 0,89; 1,57) p = 0,24; • Tetrakozaktyd: RR = 0,98 (95%CI: 0,73; 1,31) p = 0,89; I² = 0% <table><tr><th>Study or Subgroup</th><th>ACTH Events</th><th>ACTH Total</th><th>Prednisolone Events</th><th>Prednisolone Total</th><th>Weight</th><th>M-H, Random, 95% CI</th></tr><tr><td>Chen 2022</td><td>15</td><td>41</td><td>11</td><td>41</td><td>7.3%</td><td>1.36 [0.71, 2.60]</td></tr><tr><td>Gowda 2019</td><td>9</td><td>18</td><td>5</td><td>15</td><td>4.6%</td><td>1.50 [0.64, 3.52]</td></tr><tr><td>Imannezha 2020</td><td>19</td><td>25</td><td>18</td><td>26</td><td>17.4%</td><td>1.10 [0.78, 1.54]</td></tr><tr><td>Lux 2004</td><td>19</td><td>25</td><td>21</td><td>30</td><td>18.4%</td><td>1.09 [0.79, 1.50]</td></tr><tr><td>O'Callaghan 2017</td><td>79</td><td>112</td><td>162</td><td>265</td><td>29.9%</td><td>1.15 [0.99, 1.35]</td></tr><tr><td>Wanigasinghe 2014</td><td>30</td><td>49</td><td>40</td><td>48</td><td>22.4%</td><td>0.73 [0.57, 0.95]</td></tr><tr><td>Total (95% CI)</td><td></td><td>270</td><td></td><td>425</td><td>100.0%</td><td>1.05 [0.86, 1.27]</td></tr><tr><td>Total events</td><td>171</td><td></td><td>257</td><td></td><td></td><td></td></tr></table> Heterogeneity: Tau² = 0.03; Chi² = 10.42, df = 5 (p = 0.06); I² = 52% Test for overall effect: Z = 0.46 (p = 0.64) Rysunek 3. Wyniki meta-analizy badań. Współczynnik ryzyka ustąpienia ataków padaczkowych w 14. dniu dla ACTH i prednizolonu. <u>Konkluzja</u> ACTH jest lepszy od prednizolonu w poprawie odpowiedzi elektro-klinicznej w 14 dniu, ale nie ma wystarczających dowodów na kliniczną przewagę ACTH lub prednizolonu w innych krótkoterminowych ocenianych punktach końcowych. Nie ma również wystarczających dowodów klinicznych, aby wykazać przewagę ACTH lub prednizolonu pod względem profilu bezpieczeństwa. ACTH może mieć przewagę względem prednizolonu pod względem długo-okresowej kontroli objawów Zespołu Westa.	Study or Subgroup	ACTH Events	ACTH Total	Prednisolone Events	Prednisolone Total	Weight	M-H, Random, 95% CI	Chen 2022	15	41	11	41	7.3%	1.36 [0.71, 2.60]	Gowda 2019	9	18	5	15	4.6%	1.50 [0.64, 3.52]	Imannezha 2020	19	25	18	26	17.4%	1.10 [0.78, 1.54]	Lux 2004	19	25	21	30	18.4%	1.09 [0.79, 1.50]	O'Callaghan 2017	79	112	162	265	29.9%	1.15 [0.99, 1.35]	Wanigasinghe 2014	30	49	40	48	22.4%	0.73 [0.57, 0.95]	Total (95% CI)		270		425	100.0%	1.05 [0.86, 1.27]	Total events	171		257			
Study or Subgroup	ACTH Events	ACTH Total	Prednisolone Events	Prednisolone Total	Weight	M-H, Random, 95% CI																																																											
Chen 2022	15	41	11	41	7.3%	1.36 [0.71, 2.60]																																																											
Gowda 2019	9	18	5	15	4.6%	1.50 [0.64, 3.52]																																																											
Imannezha 2020	19	25	18	26	17.4%	1.10 [0.78, 1.54]																																																											
Lux 2004	19	25	21	30	18.4%	1.09 [0.79, 1.50]																																																											
O'Callaghan 2017	79	112	162	265	29.9%	1.15 [0.99, 1.35]																																																											
Wanigasinghe 2014	30	49	40	48	22.4%	0.73 [0.57, 0.95]																																																											
Total (95% CI)		270		425	100.0%	1.05 [0.86, 1.27]																																																											
Total events	171		257																																																														

Badania pierwotne

Zespół Westa

Badanie Hirata 2024 – ocena skuteczności bardzo niskich dawek ACTH u pacjentów z Zespołem Westa i Zespołem Downa

Kryteria włączenia do badania spełniło 30 pacjentów spośród 34 pacjentów z Zespołem Downa, zidentyfikowanych wśród 454 pacjentów z Zespołem Westa. Przyczyny wykluczenia 4 pacjentów: u 1 okres obserwacji był krótszy niż rok; 2 miało w wywiadzie encefalopatię niedotlenieniową w momencie wystąpienia napadów drgawkowych, ostatni miał wrodzone zakażenie wirusem cytomegalii.

Średni wiek w momencie wystąpienia napadów drgawkowych wynosił $5,6 \pm 1,9$ miesiąca, mediana okresu między diagnozą a rozpoczęciem terapii wynosiła 1,4 miesiąca (IQR: 0,3 do 2,6 miesiąca), natomiast mediana okresu obserwacji wynosiła 7,7 roku (IQR: 3,7 do 11,5 roku).

Ocena skuteczności wczesnej terapii oraz wyniki długookresowego leczenia napadów drgawkowych

Odpowiedź na wczesne leczenie wystąpiła u 25 (83,3%) pacjentów. Mediana czasu od rozpoznania do rozpoczęcia terapii wynosiła 39 dni (IQR: 30 do 47 dni), maksymalnie 91 dni.

W ramach wczesnej terapii, odpowiedź na leczenie uzyskano u:

- 15 (57,7%) spośród 26 pacjentów, którzy stosowali ACTH;
- 2 (40%) spośród 5 pacjentów, którzy stosowali wigabatrynę (VGB);
- 2 (40%) spośród 5 pacjentów, którzy stosowali hormon uwalniający tyreotropinę (VPA);
- 3 (18,8%) spośród 16 pacjentów, którzy stosowali leki przeciwdrgawkowe (ASMs);
- 2 (8,3%) spośród 24 pacjentów, którzy stosowali witaminę B6;
- 1 (7,1%) spośród 14 pacjentów, którzy stosowali immunoglobuliny (IVIG).

Mediana okresu obserwacji dla osób z odpowiedzią wynosiła 8,6 roku (IQR: 3,9 do 11,5 roku), a dla osób bez odpowiedzi 3,2 roku (IQR: 1,4 do 5,8 roku).

Nawrót napadów drgawkowych wystąpił u 4 z 25 pacjentów odpowiadających na leczenie (16,0%) w czasie od 2 miesięcy do 1 roku i 2 miesięcy po pierwszym zaprzestaniu leczenia. Pozostałych 21 pacjentów było wolnych od napadów w okresie obserwacji. U wszystkich 4 pacjentów u których wystąpił nawrót choroby po zaprzestaniu terapii, ponownie uzyskano odpowiedź na leczenie (u 1 pacjenta za pomocą ACTH, u 3 pacjentów za pomocą od 4 do 7 ASMs). Ponowna odpowiedź na terapię była trwała do końca dostępnych okresów obserwacji.

Zaobserwowaliśmy również nawrót napadów drgawkowych w trakcie trwania leczenia u: 2 pacjentów otrzymujących terapię ACTH, 1 otrzymującego terapię IVIG i jednego otrzymującego kwas walproinowy (jeden z ASMs).

U żadnego spośród 5 pacjentów, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie w trakcie wczesnej terapii (pierwsze 3 miesiące leczenia), nie uzyskano odpowiedzi na leczenie w późniejszym okresie leczenia.

Ocena rozwoju pacjentów

Samodzielne chodzenie raportowano u 18 z 25 (72,0%) osób, u których wystąpiła odpowiedź, natomiast 12 (48,0%) pacjentów było w stanie wypowiadać słowa lub zdania składające się z dwóch lub więcej słów. Mediana wieku nabycia umiejętności samodzielnego chodzenia i mówienia wynosiła odpowiednio 32 i 36 miesięcy.

Skuteczność terapii bardzo niskimi dawkami ACTH

Terapię ACTH zastosowano łącznie u 27 spośród 30 pacjentów. Mediana czasu między diagnozą i rozpoczęciem terapii ACTH wynosiła 1,4 miesiąca (IQR: 1,0 do 2,6 miesiąca). Spośród 27 pacjentów, którzy otrzymali terapię ACTH, napady drgawkowe ustąpiły u 16 (59,3 %) chorych. Średni czas pomiędzy rozpoczęciem terapii ACTH a ustąpieniem napadów drgawkowych wynosił 9 ± 8 dni.

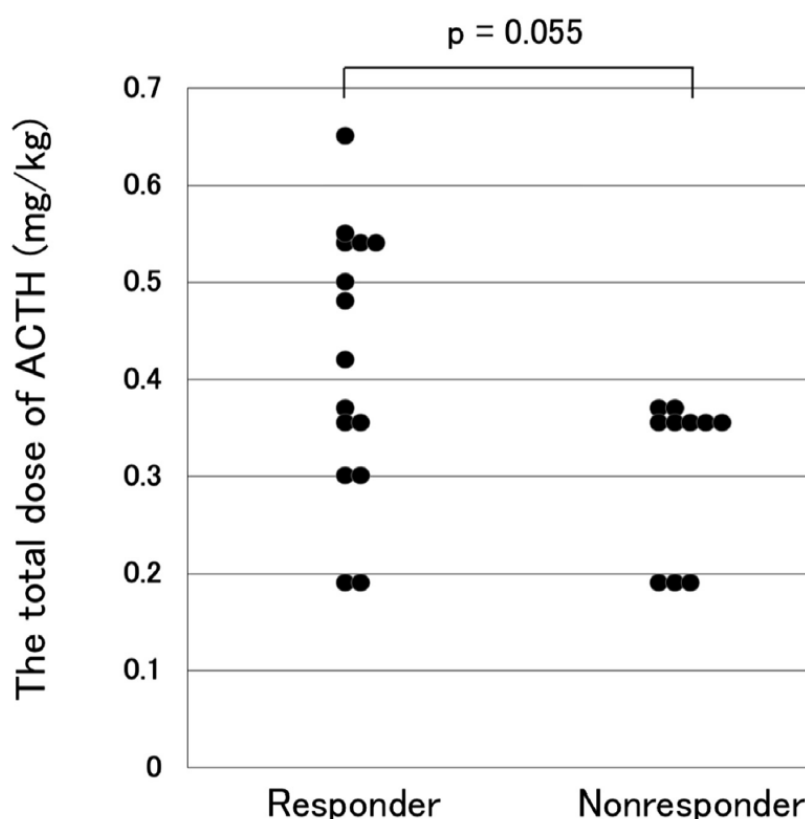
Mediana okresu obserwacji dla osób odpowiadających na terapię ACTH wynosiła 8,4 roku (IQR: 4,6 do 12,0 lat), a dla osób nieodpowiadających wynosiła 5,6 roku (IQR: 1,9 do 9,6 lat).

Nawrót napadów drgawkowych wystąpił u 2 z 16 (12,5%) pacjentów, u których uzyskano odpowiedź. Pozostałych 14 pacjentów było wolnych od napadów w całym okresie obserwacji. Wśród pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedzi po terapii ACTH, u sześciu z 11 (54,5%) uzyskano ją za pomocą innych metod leczenia, które

obejmowały: VGB u 2 pacjentów, VPA u 2 pacjentów i TRH u 2 pacjentów. W dostępnym okresie obserwacji u tych pacjentów nie nastąpił nawrót drgawek.

Długoterminowe wyniki napadów różniły się między osobami reagującymi i niereagującymi na terapię ACTH. Podczas ostatniej wizyty 1 z 16 (6,3%) pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie ACTH, miał napady drgawkowe, podczas gdy u 5 z 11 (45,5%) pacjentów, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie, napady występowały często.

Całkowita dawka syntetycznego ACTH wynosiła od 0,19 do 0,65 mg/kg (od 7,6 do 26 IU/kg). Osoby niereagujące miały tendencję do otrzymywania niższej całkowitej dawki ACTH niż osoby reagujące ($p = 0,055$). Wszystkim osobom niereagującym podawano całkowitą dawkę ACTH mniejszą niż 0,4 mg/kg (16 IU/kg). Przy tej i niższych dawkach, więcej osób nie odpowiadało na leczenie niż odpowiadało. Szczegółowe wyniki przedstawiono na poniższym rysunku.



Rysunek 4. Dawkowanie i skuteczność terapii bardzo niskimi dawkami hormonu adrenokortykotropowego (ACTH).

Bezpieczeństwo

U wszystkich pacjentów zaobserwowano spadek objętości mózgu i drażliwość. Spadek objętości mózgu wahał się od minimalnego do dużego, u żadnego pacjenta nie wystąpił wysięk podtwardówkowy. Spośród 25 pacjentów, u 24 wystąpił zwiększony apetyt, a u jednego zmniejszony. Nadciśnienie tętnicze zaobserwowano u 14 z 25 pacjentów (56,0%). Pacjenci z wyższymi całkowitymi dawkami ACTH wykazywali wyższe skurczowe ciśnienie krwi, osiągające 140 do 160 mm Hg. Infekcje wirusowe zaobserwowano u 2 pacjentów, a infekcje bakteryjne u 1 pacjenta. U 2 pacjentów zaobserwowano hipokaliemię, stężenie potasu w surowicy wynosiło u nich poniżej 3,0 mEq/l. Blok przedsionkowo-komorowy i znaczny obrzęk zaobserwowano u jednego pacjenta. Interwencji medycznej z powodu działań niepożądanych wymagało 12 pacjentów (48,0%), w tym 7 z powodu nadciśnienia tętniczego, 2 z powodu hipokaliemii, 1 z powodu infekcji bakteryjnej, 1 z powodu obrzęku i 1 z powodu odwodnienia spowodowanego zmniejszonym apetytem. Terapię ACTH przerwano u jednego pacjenta, u którego wystąpiła infekcja bakteryjna (3,3%).

4. Opinie ekspertów klinicznych

Poniżej przedstawiono opinie ekspertów otrzymane w ramach prac nad raportem WS.4211.1.2024.

Analitycy Agencji zwrócili się do 8 ekspertów klinicznych z prośbą o opinie w przedmiotowej sprawie. Do dnia zakończenia prac 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 6. 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	<i>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. 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</i>	<i>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. 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. Brak jest danych o skuteczności takiego leczenia w padaczce lekoopornej u dorosłych.</i>	<i>Powinna być możliwość refundacji leczenia w obu wnioskowanych populacjach w zależności od wskazań klinicznych</i>
padaczka lekooporna pod postacią zespołu Westa	<i>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 ACT w zespole Westa. Należy nadmienić, że w niektórych publikacjach wskazywano na wyższą skuteczność ACTH w połączeniu z wigaбатыną nad sama wigaбатыną lub ACTH (przegląd Osborne, 2023; Baba, 2021) oraz na wysoką skuteczność ACTH w zespole Westa związanym z</i>	<i>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 wigaбатыną (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</i>	<i>W przypadku rozpoznania zespołu Westa (aktualna nomenklatura: Niemowlęcy zespół padaczkowy z napadami zgięciowymi) lekiem pierwszego rzutu, po wykluczeniu stwardnienia guzowego, wg większości rekomendacji są sterydy</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>trisomią 21 (Armstrong, 2019). 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>skutecznością (Gowda 2019). 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 prednizonu 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</i>	<i>W tym rzadkim zespole padaczkowym połączonym z zaburzeniami mowy leczenie stosowane są różne leki przeciwdrgawkowe. W piśmiennictwie istnieją krótkie</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>przyniosło poprawę kontroli 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>serie przypadków stosowania ACTH w ZLG z wyraźną poprawą mowy i zachowania (Michałowicz 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 przeciwwskazań</i>	<i>Nie ma przeciwwskazań</i>	
padaczka lekooporna pod postacią zespołu Lennoxa-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 Lennoxa-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>

	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
zespół Kinsbourne'a	<i>Po niepowodzeniu innych terapii</i>	<i>Zalecane</i>	<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 wigabatryny 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

Eksperci 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. Eksperci odnoszą się do publikacji wskazujących m.in. na wyższość leczenia ACTH w połączeniu z wigabatryną nad sama

wigabatryna 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

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

Padaczka lekooporna pod postacią zespołu Westa

Eksperci 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

Eksperci 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

Eksperci 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

Eksperci 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

Eksperci 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

Eksperci 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 Eksperci 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. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w przedmiotowym zleceniu, w roku 2024 w ramach importu docelowego dla populacji docelowej sprowadzono:

- 335 ampulek preparatu Synacthen Depot – cena za 10 ampulek 933,58 PLN;
- 90 ampulek preparatu Synacthen – cena za ampulkę 54,87.

W związku z powyższym, wydatki płatnika za import docelowy ocenianych technologii lekowych w roku 2024 wynosiły:

- Synacthen Depot – 31 274,93 PLN;
- Synacthen - 3 010,72 PLN.

5.2. Analiza wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Informacje z przedmiotowego zlecenia:

Dotychczas wnioski o refundację dotyczyły produktu leczniczego **Synacthen Depot**, Tetracosactidum, zawieszina do wstrzykiwań, ampulki, 1 mg/ml podmiotu odpowiedzialnego Alfasigma, **sprowadzanego po cenie 933,58 PLN za 10 ampulek**. Obecnie, z uwagi na zmianę podmiotu odpowiedzialnego, do Ministra Zdrowia wpłynęły wnioski o refundację tego samego produktu leczniczego ale innego podmiotu odpowiedzialnego: Atnahs, którego cena wynosi 2400-2500 PLN za 1 ampulkę.

W związku z powyższym w celu oszacowania zmian wydatków płatnika, przedstawiono koszty sprowadzenia z zagranicy preparatu **Synacthen Depot** przy uwzględnieniu starych i nowych cen. Liczbę sprowadzonych ampulek **Synacthen Depot** przyjęto zgodnie z informacją z przedmiotowego zlecenia – 335 ampulek/rok.

Tabela 7. Wydatki płatnika na sprowadzenie preparatu Synacthen Depotwg. dotychczasowych i aktualnych cen

	Liczba ampulek	Cena za 1 ampulkę [PLN]	Roczne wydatki płatnika [PLN]	Różnica [PLN]
Koszt wg. „dotychczasowej” ceny Synacthen Depot	335	93,36	31 275	-
Koszt wg. „aktualnej” ceny Synacthen Depot		2 400	804 000	772 725
		2 500	837 500	806 225

Zgodnie z wynikami przeprowadzonych oszacowań, w związku z wskazaną zmianą ceny preparatu Synacthen Depot, w przypadku sprowadzenia takiej samej liczby ampulek preparatu jak w roku 2024, wydatki płatnika wzrosną o:

- 772 725 PLN (cena za ampulkę 2 400 PLN)
- 806 225 PLN (cena za ampulkę 2 500 PLN)

6. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację danych zawartych w opracowaniu Agencji WS.4211.1.2024, na podstawie którego wydane zostały **pozytywne Stanowiska Rady Przejrzystości** nr 21/2024 oraz **pozytywna Rekomendacja Prezesa** nr 22/2024 (nr w BIP AOTMiT: 6/2024) 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 Landaua-Kleffnera

u pacjentów pediatrycznych i dorosłych.

Uzasadnieniem dla skierowania zlecenia w sprawie ponownej oceny zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego substancji czynnej tetrakozaktyd (**Synacthen, Synacthen Depot**) w wyżej wspomnianych wskazaniach, był wzrost ceny produktu leczniczego **Synacthen Depot**. Dotychczas wnioski o refundację dotyczyły produktu leczniczego **Synacthen Depot**, Tetracosactidum, zawiesina do wstrzykiwań, ampułki, 1 mg/ml podmiotu odpowiedzialnego Alfasigma, **sprowadzanego po cenie 933,58 PLN za 10 ampułek**. Jest to szacunkowa cena netto sprzedaży produktu do apteki, zawierająca marżę hurtową (dane nt. ceny produktu leczniczego pochodzą z raportu z ZSMOPL z listopada 2024 r.). Obecnie, **z uwagi na zmianę podmiotu odpowiedzialnego, do Ministra Zdrowia wpłynęły wnioski o refundację tego samego produktu leczniczego ale innego podmiotu odpowiedzialnego: Atnahs, którego cena wynosi 2 400 - 2 500 PLN za 1 ampułkę**. Jest to szacunkowa cena netto sprzedaży leku do apteki, zawierająca marżę hurtową (dane nt. ceny produktu leczniczego pochodzą od hurtowni farmaceutycznej Trade- Pharm z marca 2025 r.). W związku z powyższym, w ocenie Ministra Zdrowia konieczna jest aktualizacja rekomendacji z uwzględnieniem nowych warunków cenowych.

Należy nadmienić, iż cena produktu leczniczego Synacthen, Tetracosactidum, zawiesina do wstrzykiwań, ampułki, 0,25 mg/ml wynosi 54,87 PLN za 1 ampułkę. Jest to szacunkowa cena netto sprzedaży leku do apteki, zawierająca marżę hurtową (dane nt. ceny produktu leczniczego pochodzą od hurtowni farmaceutycznej Trade- Pharm z marca 2025 r.).

Rekomendacje kliniczne

Przedmiotowy raport stanowi aktualizację opracowania Agencji nr: WS.4211.1.2024, które zostało przygotowane na początku 2024 r., w związku z czym w międzyczasie nie zostały opublikowane nowe wytyczne dla większości z ocenianych wskazań. Odnaleziono jedynie nowe wytyczne dla Zespołu Westa i ich treść jest zgodna z zaleceniami z rekomendacji opisanych w raporcie z 2024 r. – ACTH (w tym tetrakozaktyd) stanowi jedną z zalecanych terapii w leczeniu pacjentów z Zespołem Westa.

Podsumowanie wytycznych z wytycznych z raportu Agencji nr: WS.4211.1.2024

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).

Pośród 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

W ramach aktualizacyjnego przeglądu systematycznego do raportu włączono:

- przegląd systematyczny z meta-analizą Korinthenberg 2024, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo kortykosteroidów i ACTH u pacjentów z padaczką o etiologii innej niż zespół Westa;
- przegląd systematyczny z meta-analizą Gao 2024, w którym porównywano kortykosteroidy i ACTH u pacjentów z zespołem Westa;
- Retrospektywne, jednoośrodkowe badanie kohortowe Hirata 2024, w którym oceniano skuteczności bardzo niskich dawek ACTH w terapii Zespołu Westa u pacjentów z Zespołem Downa.

Korinthenberg 2024

Na podstawie wyników przeglądu systematycznego Korinthenberg 2024, nie można sformułować silnych zaleceń dotyczących stosowania ocenianych technologii. Istnieją jednak 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.

Zaobserwowaliśmy niewielkie, klinicznie nieistotne różnice w skuteczności między ACTH a kortykosteroidami.

Gao 2024

ACTH jest lepszy od prednizolonu w poprawie odpowiedzi elektro-klinicznej w 14 dniu, ale nie ma wystarczających dowodów na kliniczną przewagę ACTH lub prednizolonu w innych krótkoterminowych ocenianych punktach końcowych. Nie ma również wystarczających dowodów klinicznych, aby wykazać przewagę ACTH lub prednizolonu pod względem profilu bezpieczeństwa. ACTH może mieć przewagę względem prednizolonu pod względem długo-okresowej kontroli objawów Zespołu Westa.

Hirata 2024

Terapię ACTH zastosowano łącznie u 27 spośród 30 pacjentów. Mediana czasu między diagnozą i rozpoczęciem terapii ACTH wynosiła 1,4 miesiąca (IQR: 1,0 do 2,6 miesiąca). Spośród 27 pacjentów, którzy otrzymali terapię ACTH, napady drgawkowe ustąpiły u 16 (59,3 %) chorych. Średni czas pomiędzy rozpoczęciem terapii ACTH a ustąpieniem napadów drgawkowych wynosił 9 ± 8 dni.

Nawrót napadów drgawkowych wystąpił u 2 z 16 (12,5%) pacjentów, u których uzyskano odpowiedź. Pozostałych 14 pacjentów było wolnych od napadów w całym okresie obserwacji. Wśród pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedzi po terapii ACTH, u sześciu z 11 (54,5%) uzyskano ją za pomocą innych metod leczenia, które obejmowały: VGB u 2 pacjentów, VPA u 2 pacjentów i TRH u 2 pacjentów. W dostępnym okresie obserwacji u tych pacjentów nie nastąpił nawrót drgawek.

Długoterminowe wyniki napadów różniły się między osobami reagującymi i niereagującymi na terapię ACTH. Podczas ostatniej wizyty 1 z 16 (6,3%) pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie ACTH, miał napady drgawkowe, podczas gdy u 5 z 11 (45,5%) pacjentów, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie, napady występowały często.

Całkowita dawka syntetycznego ACTH wynosiła od 0,19 do 0,65 mg/kg (od 7,6 do 26 IU/kg). Osoby niereagujące miały tendencję do otrzymywania niższej całkowitej dawki ACTH niż osoby reagujące ($p = 0,055$). Wszystkim osobom niereagującym podawano całkowitą dawkę ACTH mniejszą niż 0,4 mg/kg (16 IU/kg). Przy tej i niższych dawkach, więcej osób nie odpowiadało na leczenie niż odpowiadało.

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

Opinie ekspertów klinicznych

W opiniach Ekspertów z 2024 roku 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 terapię rekomendowane

w takiej sytuacji terapia ACTH powinna być refundowana.

Analiza wpływu na budżet

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w przedmiotowym zleceniu, w roku 2024 w ramach importu docelowego dla populacji docelowej sprowadzono:

- 335 ampulek preparatu Synacthen Depot – cena za 10 ampulek 933,58 PLN;
- 90 ampulek preparatu Synacthen – cena za ampulkę 54,87 PLN.

Wydatki płatnika za import docelowy ocenianych technologii lekowych w roku 2024 wynosiły:

- Synacthen Depot – 31 274,93 PLN;
- Synacthen - 3 010,72 PLN.

Zgodnie z wynikami przeprowadzonych oszacowań, w związku z wskazaną zmianą ceny preparatu Synacthen Depot, w przypadku sprowadzenia takiej samej liczby ampulek preparatu jak w roku 2024, wydatki płatnika wzrosną o:

- 772 725 PLN (cena za ampulkę 2 400 PLN)
- 806 225 PLN (cena za ampulkę 2 500 PLN)

Uwagi dodatkowe

Nie dotyczy

7. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

Korinthenberg 2024	Korinthenberg R., Efficacy and safety of corticosteroids and ACTH in epileptic syndromes beyond Infantile Epileptic Spasms Syndrome (IESS): A systematic review and meta-analysis, <i>Epilepsia</i> . 2024;65:1155–1175.
Gao 2024	Gao r., Adrenocorticotrophic Hormone versus Prednisolone for Infantile Epileptic Spasms Syndrome: A Systematic Review and Economic Evaluation, <i>Neuropediatrics</i> 2025;56:102–110.
Hirata 2024	Hirata Y., Early Response, Long-Term Seizure Outcome, and Very-Low-Dose Adrenocorticotrophic Hormone Therapy for Infantile Epileptic Spasms Syndrome With Down Syndrome, <i>Pediatric Neurology</i> 156 (2024) 191e197

Rekomendacje kliniczne

MedScape 2024	https://emedicine.medscape.com/article/1176431-treatment
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	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
PTE 2018	Jędrzejczak J, et al., Guidelines Convulsive status epilepticus management in adults and children: Report of the Working Group of the Polish Society of Epileptology, <i>Neurologia i Neurochirurgia Polska</i> 52 (2018) 419–426
WGE 2017	D'Alonzo, et al., West Syndrome: A Review and Guide for Paediatricians, <i>Clin Drug Investig</i> (2018) 38:113–124.
NICE 2022	Epilepsies in children, young people and adults. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2022 Apr 27.
SIGN 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
BNFfc 2021	BNF for Children (BNFC) 2020-2021, www.bnf.org
OEG 2023	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

WS.4211.1.2024 Synacthen	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 opsoklonie-mioklonie, zespół Landaua Kleffnera – zespół nabytej afazji z padaczką. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2024/8318-zlecenie-6-2024?highlight=WyJzeW5hY3RoZW4iXQ==
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 (data ostatniej aktualizacji: 16.10.2019 r.) https://www.medicines.org.uk/emc/product/10822/smcp/print

SmPC Synacthen 2020 (Australia)	Australian Product Information – Synacthen (tetracosactide (tetracosactrin)) https://apps.medicines.org.au/files/ypsynac.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/smcp/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/ypsynad.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/cmis/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/cmis/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.)

8. Załączniki

8.1. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 8. Strategia wyszukiwania w bazie Medline [data ostatniego wyszukiwania: 23.05.2025 r. data odcięcia (data wyszukiwania we wcześniejszym opracowaniu): 19.02.2024 r.]

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
4	((("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])from 2024/2/19 - 3000	34
3	((("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])	868
2	("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]	25,47
1	"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]	59,343

Tabela 9. Strategia wyszukiwania w bazie Embase [data ostatniego wyszukiwania: 23.05.2025 r. data odcięcia (data wyszukiwania we wcześniejszym opracowaniu): 19.02.2024 r.]

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp tetracosactide/	5071
2	Synacthen.ab,kw,ti.	1226
3	"tetracosactid*".ab,kw,ti.	223
4	"tetracosactr*".ab,kw,ti.	123
5	"cosyntropin*".ab,kw,ti.	1270
6	Cortrosyn.ab,kw,ti.	117
7	Cortrosyn.ab,kw,ti.	2
8	Nuvacthen.ab,kw,ti.	2
9	Ba 30920.ab,kw,ti.	0
10	Ba30920.ab,kw,ti.	0
11	Ba-30920.ab,kw,ti.	0
12	ACTH.ab,kw,ti.	34674
13	"Corticotropin*".ab,kw,ti.	16711
14	"tetracosapeptid*".ab,kw,ti.	3
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	50585
16	exp infantile spasm/	10430
17	exp Lennox Gastaut syndrome/	4665
18	exp Landau Kleffner syndrome/	991
19	exp opsoclonus myoclonus syndrome/	1232
20	exp epilepsy/	281819
21	"refractor*".ab,kw,ti.	292603
22	"epileps*".ab,kw,ti.	194407
23	20 or 22	309989
24	21 and 23	22650
25	infantile spasms.ab,kw,ti.	3737
26	lightning attacks.ab,kw,ti.	0
27	"Hypsarrhythmi*".ab,kw,ti.	1287
28	"Jackknife Seizure*".ab,kw,ti.	0
29	Salaam Attacks.ab,kw,ti.	1
30	west syndrome.ab,kw,ti.	2199
31	Salaam Seizures.ab,kw,ti.	7
32	Spasmus Nutans.ab,kw,ti.	118
33	Nodding Spasm.ab,kw,ti.	6
34	lennox gastaut syndrome.ab,kw,ti.	2684
35	lennox-gastaut syndrome.ab,kw,ti.	2684
36	kinsbourne syndrome.ab,kw,ti.	54
37	Opsoclonus Myoclonus.ab,kw,ti.	1118
38	Opsoclonus-Myoclonus.ab,kw,ti.	1118
39	Dancing Eyes Dancing Feet Syndrome.ab,kw,ti.	10
40	"Myoclonic Encephalopat*".ab,kw,ti.	275

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
41	landau kleffner syndrome.ab,kw,ti.	730
42	landau-kleffner syndrome.ab,kw,ti.	730
43	"Acquired Aphasia*".ab,kw,ti.	228
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	581885
45	15 and 44	2153
46	limit 45 to yr="2024 -Current"	109

Tabela 10. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane [data ostatniego wyszukiwania: 23.05.2025 r. data odcięcia (data wyszukiwania we wcześniejszym opracowaniu): 19.02.2024 r.]

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Cosyntropin] explode all trees	121
#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	336
#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	3077
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	3285
#6	MeSH descriptor: [Spasms, Infantile] explode all trees	115
#7	MeSH descriptor: [Lennox Gastaut Syndrome] explode all trees	69
#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	3510
#11	(refractor*):ti,ab,kw	24624
#12	(epileps*):ti,ab,kw	9148
#13	#10 OR #12	9258
#14	#11 AND #13	1273
#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	127
#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	333
#19	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	1735
#20	#5 AND #19	108

8.2. Opinie Ekspertów – zestawienie uzupełniające

Poniższe opinie ekspertów pochodzą z raportu WS.4211.1.2024

Prof. dr hab. n. med. Sergiusz Jóźwiak

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-Gastaut	<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	<i>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.</i>	<i>Nowe zachowania na padaczkę to około 75 tysięcy rocznie, z tego około 75%- w populacji dziecięcej i 30% z nich rozwinie padaczkę lekooporną</i>	<i>Do 50%</i>
padaczka lekooporna pod postacią zespołu Westa	<i>Częstość występowania 0,25-0,42/1000 żywych urodzeń, 10% padaczek w wieku do 36mż</i>	<i>Brak danych</i>	<i>Do 100%</i>
padaczka lekooporna pod postacią zespołu Lennox-Gastaut	<i>Częstość występowania 0,7-3,1% padaczek (średnio 1-2% padaczek), 20% ewoluuje z zespołu niemowlęcych napadów zgięciowych (zespołu Westa), ewolucja do LGS u</i>	<i>Zespół Lennox- Gastaut 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-Gastaut może wynosić 1 145 osób (wg.</i>	<i>Do 50%</i>

	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	ekspertów od 916 do 1 140 pacjentów)-dane z 2023r.	
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 epilepsy with centrotemporal spikes- Landau -Kleffner syndrome)	Brak danych	Brak możliwości oceny, zbyt skąpe dane epidemiologiczne

Wskazanie	Technologie obecnie stosowane w Polsce	Technologie, które mogą zostać zastąpione przez oceniane technologie
padaczka lekooporna	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	Forma/ postać sterydoterapii
padaczka lekooporna pod postacią zespołu Westa	Sterydoterapia, leki przeciwnapadowe (wytyczne m.in. AES ANN, NICE, BGE, PTE, PTND, SIGN, WGE), leczenie nefarmakologiczne: dieta ketogenna, stymulator nerwu błędnego, leczenie neurochirurgiczne	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 guzowe lek I rzutu: wigabatryna)
padaczka lekooporna pod postacią zespołu Lennox-Gastauta	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	Forma/ postać sterydoterapii
zespół Kinsbourne'a	Usunięcie guza, sterydy, cytostatyki, ew. immunoterapia	Forma/ postać sterydoterapii
zespół Landaua Kleffnera	Sterydy (głównie prednizon, prednizolon), leki przeciwnapadowe, ew. immunoglobuliny	Forma/ postać sterydoterapii

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	Leki przeciwnapadowe	Leki przeciwnapadowe	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
padaczka lekooporna pod postacią zespołu Westa	Sterydoterapia, leki przeciwnapadowe	Sterydoterapia	Sterydoterapia, leki przeciwnapadowe, dieta ketogenna,
padaczka lekooporna pod postacią zespołu Lennox-Gastauta	Leki przeciwnapadowe	Leki przeciwnapadowe	Leki przeciwnapadowe (wytyczne m.in. AES ANN, NICE, BGE, PTE, PTND, SIGN, WGE) dieta ketogenna, stymulator nerwu błędnego, zabiegi neurochirurgiczne
zespół Kinsbourne'a	Sterydoterapia	Usunięcie guza, sterydoterapia, cytostatyki	Sterydy, cytostatyki, ew. immunoterapia, usunięcie guza
zespół Landaua Kleffnera	Sterydoterapia leki przeciwnapadowe	Sterydoterapia, leki przeciwnapadowe	Sterydy (głównie prednizon, prednizolon), kwas waproinowy, lewetiracetam, klobazam, etosuksymid, immunoglobuliny, Leki przeciwwskazane: karbamazepina, okskarbazepina, fenytoina i fenobarbital

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	Okolo 100 tysięcy osób	Wśród dzieci – okolo 700-800	10-15%
padaczka lekooporna pod postacią zespołu Westa	Dokładna liczba nie jest znana - okolo 2 na 10 tysięcy urodzeń	Ok. 60	90%
padaczka lekooporna pod postacią zespołu Lennox-Gastauta	Nieznana w Polsce epidemiologia; choroba rzadka	Ok. 30	30%
zespół Kinsbourne'a	Choroba bardzo rzadka; kilka osób rocznie (dane amerykańskie – 1/10 mln)	Kilka przypadków rocznie	30%
zespół Landaua Kleffnera	Choroba bardzo rzadka; dokładna epidemiologia nieznana. Japońskie dane wskazują na częstość 1/1 mln osób	Kilka przypadków rocznie	60%

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 ketogenna</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>