

Wigabatryna (Sabril®) w zespole Westa

Analiza problemu decyzyjnego



Warszawa 2014

Autorzy raportu:

[Redacted]

Adres do korespondencji:

[Redacted]

Recenzja:

Opracowanie nierecenzowane

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

Sanofi-Aventis Sp. z o. o.

ul. Bonifraterska 17, 00-203 Warszawa

Tel.: +48 22 280 00 00

5.1.2	Dawkowanie	32
5.1.3	Przeciwwskazania	32
5.1.4	Działania niepożądane.....	33
6	EFEKTY ZDROWOTNE.....	36
7	REKOMENDACJE	37
8	DOTYCHCZASOWE FINANSOWANIE	38
9	PROBLEM DECYZYJNY WG PICO. ZAKRES ANALIZ OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH.....	39
10	ANEKS	41
10.1	Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy klinicznej (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r.)	41
	SPIS TABEL	43
	SPIS RYCIN	44
	PIŚMIENNICTWO.....	45

SKRÓTY I AKRONIMY

AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
HTA	Ocena Technologii Medycznych
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
GABA	kwasy γ -aminomasłowy
VGB	wigabatryna
ACTH	hormon adrenokortykotropowy
ILAE	Międzynarodowa Liga Przeciwpadaczkowa (ang. <i>International League Against Epilepsy</i>)
UKISS	badanie United Kingdom Infantile Spasms Study
EEG	elektroencefalografia
ANN	<i>American Academy of Neurology</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
SIGN	<i>The Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
RCT	badanie z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
VFD	ubytki pola widzenia (ang. <i>Visual Field Defect</i>)

STRESZCZENIE

Definicja zespołu Westa

Zespół Westa jest szczególnym, związanym z wiekiem, zespołem padaczkowym występującym we wczesnym dzieciństwie. Zespół Westa wyróżniają trzy objawy: napady zgięciowe, hipsarytmia w zapisie EEG oraz zahamowanie rozwoju psychoruchowego, przy czym do rozpoznania choroby wystarczy występowanie dwóch z nich.

Epidemiologia

Zapadalność zespołu Westa na świecie szacowana jest na 2,0-4,5 przypadków na 10 000 żywych urodzeń. W większości przypadków zespół Westa ujawnia się między 3. a 7. miesiącem życia; u 90% dzieci choroba ujawnia się w pierwszym roku życia. Chorobowość zespołu Westa w populacji dzieci do 10 roku życia szacuje się na 1,5-2/10 000. Niższe światowe współczynniki rozpowszechnienia zespołu Westa w porównaniu z współczynnikami zapadalności, prawdopodobnie odzwierciedlają wysoką śmiertelność dzieci z tą chorobą.

Przebieg choroby

Zespół Westa najczęściej samoistnie ustępuje po 5. roku życia, jednakże w ok. 50-70% przypadków następuje rozwój innych rodzajów napadów padaczkowych. U ok. 20-50% dzieci zespół Westa przekształca się w zespół Lennox-Gastauta. Tylko od 5 do 10% dzieci z zespołem Westa charakteryzuje się prawidłowym rozwojem. Upośledzenie umysłowe obserwowane jest w 70-80% przypadków skrytopochodnego zespołu Westa oraz w 85-90% przypadków objawowego zespołu Westa. Śmiertelność dzieci z zespołem Westa wynosi ok. 5-30%.

Aktualne, światowe wytyczne leczenia zespołu Westa

Wytyczne NICE z 2012 r. rekomendują wigabatrynę jako lek pierwszego rzutu w przypadku zespołu Westa powiązanego ze stwardnieniem guzowatym. Jednocześnie w wytycznych stwierdzono, iż w przypadku zespołu Westa niezwiązanego ze stwardnieniem guzowatym leczenie wigabatryną lub innymi dostępnymi lekami nie wykazuje istotnych różnic w skuteczności. Podczas przygotowywania wytycznych NICE ACTH nie był dopuszczony do obrotu na terenie Wielkiej Brytanii w terapii zespołu Westa.

Wytyczne American Academy of Neurology z 2012 r. rekomendują wigabatrynę oraz ACTH, w krótkotrwałym leczeniu zespołu Westa, jednocześnie zalecając ACTH jako lek pierwszego rzutu. U dzieci ze skrytopochodnym zespołem Westa terapia hormonalna (ACTH lub prednizolon) może być zastosowana zamiast wigabatryny. Skrócenie czasu

od ujawnienia się napadów zgięciowych do rozpoczęcia leczenia prowadzi do lepszych długoterminowych rezultatów.

Wytyczne leczenie zespołu Westa w Polsce

W Polsce, jako lek pierwszego rzutu w leczeniu napadów uogólnionych (w tym zespołu Westa) oraz w przypadku trudności klasyfikacji padaczki, stosowany jest kwas walproinowy. Wigabatryna jest skuteczna w leczeniu zespołu Westa powiązanego ze stwardnieniem guzowatym oraz postaci objawowej choroby. W praktyce klinicznej leczenie wigabatryną łączone jest często z podawanym raz w tygodniu (6 dawek) tetrakozaktydem (syntetyczny preparat ACTH).

Przedmiot analizy - wigabatryna

Wigabatryna jest lekiem przeciwpadaczkowym zarejestrowanym w monoterapii napadów padaczkowych u niemowląt (zespół Westa) oraz w leczeniu skojarzonym z innymi lekami przeciwpadaczkowymi u pacjentów z napadami częściowymi opornymi na leczenie, które są lub nie są wtórnie uogólnione, w przypadku gdy wszystkie inne leki przeciwpadaczkowe stosowane w skojarzeniu są niewystarczające lub źle tolerowane.

Rekomendacje AOTM oraz finansowanie wigabatryny w Polsce

W dniu 28 kwietnia 2014 roku, Rada Przejrzystości wydała pozytywną opinię w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną wigabatrinum określonych w piśmie MZ-PLA-460-15020-944/ISU/14, we wskazaniu odmiennym niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj.: leczenie stanów napadowych w przebiegu stwardnienia guzowatego - monoterapia.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dn. 23.04.2014 w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych Sabril® jest lekiem refundowanym w leczeniu padaczki odpornej na leczenie

Wybór komparatorów



1 CEL ANALIZY

Celem analizy jest przygotowanie strategii opracowania dokumentacji HTA dt. zastosowania monoterapii wigabatryną (Sabril®) w leczeniu napadów padaczkowych u dzieci z zespołem Westa, z uwzględnieniem dostępności dowodów naukowych.

W analizie problemu decyzyjnego opis zagadnień kontekstu klinicznego zostanie wykonany według schematu PICO¹:

- populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- interwencja (I),
- komparatory (C),
- efekty zdrowotne (O).

¹PICO – populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny (ang. *population, intervention, comparison, outcome*).

2 INTERPRETACJA BRZMIENIA WSKAZANIA W POLSKIEJ WERSJI CHPL

W polskiej wersji ChPL wigabatryny, wskazanie dot. zespołu Westa brzmi dosłownie jak następuje:

Monoterapia napadów padaczkowych u niemowląt (zespół Westa).

Takie sformułowanie wskazania jest niejednoznaczne, powoduje trudne do rozstrzygnięcia wątpliwości interpretacyjne oraz jest niezgodne z treścią zawartą w dokumentach źródłowych, na podstawie, których dokonywano tłumaczenia (ChPL francuski). Różnica treści wskazania polskiego i wskazania angielskiego, czy francuskiego, bierze się z faktu, że tłumaczenie na polski zostało dokonane dosłownie (słowo w słowo), zamiast z intencją oddania znaczenia.

Brzmienie wskazań polskiego, angielskiego i francuskiego porównano w Tab. 1.

Monoterapia napadów padaczkowych u niemowląt oznacza, że lek jest przeznaczony do monoterapii wszystkich rodzajów napadów padaczkowych u dzieci, które nie ukończyły 12 m.ż.

Wskazanie angielskie (*Monotherapy in the treatment of infantile spasms*) oraz francuskie (*Traitement en monotherapie des spasmes infantiles*), oznaczają że lek jest przeznaczony do monoterapii u dzieci z zespołem Westa (bez ograniczenia do niemowląt, ale i bez rozszerzenia na inne typy napadów padaczkowych, które mogą wystąpić u niemowląt). Angielski termin *infantile spasms* oraz francuski termin *spasmes infantiles* są w tych językach synonimami zespołu Westa^{1,29,30} i nie oznaczają ograniczenia wiekowego, które mogłoby brzmieć np. *spasms in infants*.



Tab. 1 Zestawienie oryginalnych zapisów wskazania zespół Westa w ChPL Sabril w językach: polskim, angielskim oraz francuskim.

Wersja językowa ChPL	Dokładny zapis wskazania w języku oryginalnym	Znaczenie wskazania
Polska	<i>Monoterapia napadów padaczkowych u niemowląt (zespół Westa).</i>	Niejednoznaczne. Dwie oddzielne możliwości interpretacyjne: (1) napady padaczkowe u niemowląt (2) zespół Westa
Angielska	<i>Monotherapy in the treatment of infantile spasms (West's syndrome).</i>	Zespół Westa. Brak zdefiniowanego ograniczenia wiekowego. Angielski termin <i>infantile spasms</i> jest synonimem zespołu Westa (choroba <i>drgawki niemowląt</i> , a nie drgawki u niemowląt). ²⁹
Francuska	<i>Traitement en monothérapie des spasmes infantiles (syndrome de West).</i>	Zespół Westa. Brak zdefiniowanego ograniczenia wiekowego. Francuski termin <i>spasmes infantiles</i> jest synonimem zespołu Westa (choroba <i>drgawki niemowląt</i> , a nie drgawki u niemowląt). ³⁰

Tab. 2 [Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

3 POPULACJA

3.1 Definicja problemu zdrowotnego

Zespół Westa (napady zgięciowe) należy do encefalopatii padaczkowych. Encefalopatie padaczkowe stanowią zespoły, w których zarówno napady, jak i podkliniczne wyładowania powodują postępujące zaburzenia funkcji mózgu. Zespół Westa ujawnia się zwykle do 2 roku życia i charakteryzuje się występowaniem drgawek połączonych w grupy, hipsarytmią w zapisie EEG oraz zaburzeniami rozwoju psychoruchowego.^{2,3}

Zespół Westa podzielono na dwie grupy:

- objawowy – przed wystąpieniem napadów obecne są cechy uszkodzenia mózgu (np. upośledzenie rozwoju psychoruchowego, zespół neurologiczny), bądź znana jest etiologia choroby,
- skrytopochodny – występuje u 10-40% chorych, charakteryzuje się nieobecnością cech uszkodzenia mózgu oraz nieznaną etiologią.⁴

3.2 Epidemiologia

Zapadalność zespołu Westa na świecie szacowana jest na 2,0-4,5 przypadków na 10 000 żywych urodzeń.^{5,6,7,8} W przekrojowym badaniu populacyjnym obejmującym 21 pracowni EEG w Atlancie, stan Georgia, przeprowadzonym w latach 1975-1977 zapadalność zespołu Westa wynosiła 2,9 na 10 000 żywych urodzeń.⁵ Natomiast w badaniu przeprowadzonym w latach 1987-1991 w środkowo-wschodniej Szwecji zapadalność zespołu Westa wynosiła 4,5 na 10 000 żywych urodzeń.⁶

W większości przypadków zespół Westa ujawnia się między 3. a 7. miesiącem życia; u 90% dzieci choroba ujawnia się w pierwszym roku życia. Początek choroby u dzieci, które ukończyły 18 miesięcy jest rzadko obserwowany, jednakże odnotowywano przypadki ujawnienia się zespołu Westa do 4. roku życia dziecka.⁸

Zespół Westa występuje u dzieci ze wszystkich grup etnicznych, nieznacznie częściej u chłopców (60:40).⁸ Chorobowość zespołu Westa w populacji dzieci do 10 roku życia szacuje się na 0,15-0,2/1000.⁹ W przytoczonym wyżej badaniu populacyjnym przeprowadzonym w Atlancie, stan Georgia, wśród dzieci do 10 roku życia choroba występowała z częstością 2/10 000.⁵ Niższe wskaźniki chorobowości w porównaniu z zapadalnością zespołu Westa, najprawdopodobniej odzwierciedlają wysoką śmiertelność dzieci z tą chorobą.

Nie odnaleziono specyficznych danych dotyczących zapadalności i chorobowości zespołu Westa w Polsce.

W Stanach Zjednoczonych zespół Westa stanowi 2% wszystkich padaczek wieku dziecięcego oraz 25% padaczek rozpoczynających się w 1. roku życia. W krajach

europejskich – Estonii, Danii i Finlandii zespół ten stanowi odpowiednio 1,4%, 4,2% oraz 7,6% odsetek epilepsji u dzieci.¹⁰

3.3 Etiologia i patogenezą

W zespole Westa występuje zróżnicowanie czynników etiologicznych, jego podłoże często znajduje się w innych chorobach. Według *International League Against Epilepsy* czynniki etiologiczne padaczek można podzielić na trzy kategorie (Tab. 3).¹¹

Tab. 3 Podział czynników etiologicznych padaczki według ILAE.¹¹

O podłożu genetycznym	O podłożu strukturalnym/metabolicznym	O nieznannej przyczynie
Stan, w którym istnieje udowodniony defekt genetyczny, a padaczka jest osiowym obrazem choroby. Do kategorii tej zaliczane są padaczki o wyraźnym tle rodzinnym nawet, gdy nie wykonano odpowiednich badań molekularnych potwierdzających specyficzną dla danego przypadku mutację.	Napady padaczkowe są wynikiem działania przyczyn zewnętrznych przy współistnieniu predyspozycji uwarunkowanych genetycznie. Ten rodzaj padaczek wiąże się ze znanymi, nabytymi czynnikami uszkodzającymi strukturę ośrodkowego układu nerwowego, co z kolei może prowadzić do innych zaburzeń neurologicznych. Do kategorii tej zaliczane są również zespoły chorobowe, które mogą mieć podłoże genetyczne, w którym padaczka jest objawem towarzyszącym innym złożonym zaburzeniom o charakterze układowym w odniesieniu do innych tkanek i narządów.	Stany, w których mimo zastosowanych dostępnych metod diagnostycznych nie można ustalić bezpośredniego czynnika etiologicznego oraz nie stwierdzono przesłanek do uwarunkowania genetycznego pochodzenia padaczki.

Badania prowadzone nad etiologią zespołu Westa w ramach *United Kingdom Infantile Spasms Study* wykazały, że czynniki wywołujące chorobę mogą mieć podłoże w okresie prenatalnym, okołoporodowym i poporodowym oraz inne nieznanne (Tab. 4).¹²

Tab. 4 Wybrane czynniki etiologiczne zespołu Westa według podziału ILAE oraz badania UKISS.^{2,12}

Czynniki	Przykłady
genetyczne	stwardnienie guzowate, nietrzymanie barwnika, Zespół Aicardiego, nerwiakowłókniakowatość, Zespół Sturge-Webera, dysplazje korowe, heterotopie, holoprosencefalia, gładkomózgowie, schizencefalia, zespół Downa, Zespół Klinefeltera, delecje w obrębie chromosomów, choroby naczyń mózgowych, udar, pencefalia,
metaboliczne/toksyny	<u>prenatalne</u> : fenyloketonuria, hiperglikemia, Zespół Leigh'sa, niedobór enzymów, <u>okołoporodowe/poporodowe</u> : hipoglikemia, zatrucie ołowiem

Czynniki	Przykłady
przyczyny niedotlenno-niedokrwiennie	<u>prenatalne</u> : encefalomalacja wielotorbielowata, porencefalie, hydranencefalia, <u>okołoporodowe</u> : encefalopatia niedotlenno-niedokrwienna poporodowe: zatrzymanie krążenia,
infekcje	<u>prenatalne</u> : cytomegalowirus, toksoplazmoza, różyczka, kiła, <u>poporodowe</u> : ropne zapalenie opon mózgowych, ropień, zapalenie mózgu,
krwotoki oraz urazy	<u>okołoporodowe</u> : krwotok wewnątrzkomorowy i okołokomorowy, <u>poporodowe</u> : krwotok podtwardówkowy i podpajęczynówkowy,
inne	guzy mózgu (rzadko), <u>poszczepienne</u> - odra, świnka i różyczka lub tężec, krztusiec, błonica, polio, WZW typu B oraz <i>Haemophilus influenzae</i> typu B.

Patogeneza zespołu Westa pozostaje nie do końca wyjaśniona. Badacze zaproponowali kilka modeli wyjaśniających mechanizm powstawania drgawek u pacjentów z zespołem Westa. Jedną z popularnych hipotez uwzględniającą zróżnicowanie czynników etiologicznych zespołu Westa zakłada, że drgawki są niespecyficzną odpowiedzią niedojrzałego mózgu na dowolny uraz. Wiele patofizjologicznych modeli choroby koncentruje się na strukturach podkorowych, zwłaszcza pnia mózgu, jako głównych miejscach generowania drgawek oraz hipsarytmii.⁹

W najnowszych badaniach zostały przedstawione najbardziej prawdopodobne mechanizmy powstawania drgawek powiązane z mutacjami w genach regulujących rozwój GABA-ergicznego neuronów w przodomózgowiu oraz mutacjami receptorów błonowych synaps. Zaburzenie równowagi pomiędzy pobudzeniem a hamowaniem synaptycznym wpływa na powstawanie drgawek. Neurony GABA-ergiczne są odpowiedzialne za hamowanie przewodzenia synaptycznego, a ich pobudzenie zapobiega powstawaniu oraz szerzeniu się aktywności drgawkowej. Kolejna hipoteza sugeruje, że zespół Westa spowodowany jest zwiększeniem uwalniania mediatorów aktywowanych przez stres (tj. kortykoliberyny) w rejonach limbicznych oraz pnia mózgu, co wpływa na nadmierne pobudzenie przewodnictwa synaptycznego w mózgu.^{13,14}

3.4 Klasyfikacja

Zespół Westa według klasyfikacji ILAE należy do grupy padaczek uogólnionych objawowych lub skrytopochodnych wieku rozwojowego, często określany jest mianem encefalopatii padaczkowej¹⁵. Według klasyfikacji ICD-10 zespół Westa należy do grupy G40.4 czyli: innych postaci uogólnionej padaczki i zespołów padaczkowych.¹⁶

3.5 Obraz kliniczny

Zespół Westa charakteryzują 3 cechy: napady zgięciowe, hipsarytmiczny zapis EEG i zahamowanie rozwoju psychoruchowego.

Napady zgięciowe cechują się początkową szybką fazą skurczu mięśni (tzw. *lightning attacks*), po której występuje dłużej trwająca faza toniczna. Zostały wyróżnione trzy typy drgawek w zależności od tego, który rodzaj mięśni obejmują: zginacze, prostowniki lub oba rodzaje.³

Skurcze zginaczy zazwyczaj obejmują mięśnie szyi, tułowia i kończyn, w wyniku których następuje zgięcie w pasie (tzw. *jackknife attacks*). Skurcze prostowników powodują naprężenie szyi, tułowia i kończyn. Jednoczesne skurcze zginaczy i prostowników powodują zgięcie szyi, tułowia, zgięcia ramion oraz wyprostowanie nóg lub zgięcie nóg i wyprostowanie ramion. Asymetryczne skurcze występują rzadko i obserwowane są niemal wyłącznie u chorych z objawowymi ogniskowymi uszkodzeniami mózgu.

Skurcze mięśni są nagłe, trwają od ułamka sekundy do 1-2 sekund i przeważnie występują w grupach, a maksymalna przerwa pomiędzy pojedynczymi skurczami nie jest dłuższa niż 60 sekund. Liczba pojedynczych skurczy podczas napadu waha się od 2 do ponad 100, a długość trwania napadu od 1 do 10 minut. Napady występują zwykle przy zasypianiu lub zaraz po przebudzeniu dziecka. Kontakt z dzieckiem podczas napadu jest ograniczony lub występuje brak kontaktu. Inne objawy związane z zespołem Westa, które mogą się od czasu do czasu pojawiać to m.in. nieprawidłowe ruchy oczu, takie jak odchylenie oka lub oczopląs oraz zmiany autonomiczne, w tym zmiany w oddechu i rytmie serca, obfite pocenie się stóp oraz łzawienie oczu.

U dzieci z zespołem Westa często występuje hipsarytmiczny zapis EEG. Hipsarytmia charakteryzuje się wysokonapięciowymi (ogólnie > 200µV), wolnymi falami ze zmienną amplitudą, powstającymi w różnych ogniskach, zmiennymi w czasie oraz brakiem synchronizacji. W zespole Westa występuje również zmodyfikowana forma hipsarytmii.^{9,4,17,18,19}

Wystąpienia napadów zgięciowych często wiąże się z regresją rozwoju psychoruchowego. Zaburzenia rozwoju obserwuje się u około 80–85% dzieci z zespołem Westa.²

3.6 Diagnostyka

Zespół Westa diagnozuje się w przypadku wystąpienia u dziecka co najmniej dwóch z trzech charakterystycznych cech choroby: napadów zgięciowych, hipsarytmii w zapisie EEG oraz zaburzeń rozwoju psychoruchowego. Podczas diagnostyki zespołu Westa brany jest pod uwagę wiek chorego. Największa liczba chorych diagnozowana jest pomiędzy 3. a 14. miesiącem życia.³

3.7 Leczenie

W celu określenia aktualnie obowiązujących zasad postępowania klinicznego w leczeniu zespołu Westa przeszukano bazy medyczne MEDLINE (PubMed), EMBASE i Cochrane oraz strony towarzystw naukowych i agencji opracowujących wytyczne praktyki klinicznej. Odnalezione wyniki wyszukiwania przedstawiono poniżej. Najnowsze

rekomendacje zostały opracowane w 2012 roku przez NICE oraz AAN. Wytyczne leczenia zespołu Westa w Polsce zostały przedstawione na podstawie komentarza do rekomendacji ANN z 2004 roku oraz publikacji dr n. med. Kmiecica z 2006 roku.

3.7.1 Wytyczne National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE, 2012)

W 2012 roku, opublikowano uaktualnione wytyczne NICE. Wigabatryna zalecana jest jako leczenie pierwszego rzutu w przypadku zespołu Westa powiązanego ze stwardnieniem guzowatym. Jeżeli terapia ta okaże się nieskuteczna należy podać steroidy (prednizolon lub tetrakozaktyd). Leczenie zespołu Westa niepowiązanego ze stwardnieniem guzowatym wigabatryną lub innymi dostępnymi lekami nie wykazuje istotnych różnic pomiędzy skutecznością ich działania. W wytycznych NICE nie potwierdzono, że krótkotrwałe stosowanie wigabatryny prowadzi do rozwoju uszkodzenia pola widzenia.

W momencie tworzenia wytycznych, ACTH nie był dopuszczony do obrotu na terenie Wielkiej Brytanii w terapii zespołu Westa. Preparaty ACTH w formie depot nie są wskazane do stosowania u dzieci poniżej 3. roku życia ze względu na obecność alkoholu benzylowego.²⁰

3.7.2 Wytyczne American Academy of Neurology (ANN, 2012)

Przedstawione wytyczne stanowią uaktualnienie rekomendacji opracowanych w 2004 roku. Zarówno ACTH, jak i wigabatryna, mogą być stosowane w krótkotrwałym leczeniu zespołu Westa, jednak jako lek pierwszego rzutu preferowany jest ACTH. U dzieci ze zdiagnozowanym skrytopochodnym zespołem Westa terapia hormonalna (ACTH lub prednizolon) może być zastosowana zamiast wigabatryny, gdyż prowadzi do lepszych wyników w długoterminowym rozwoju dziecka.

W krótkotrwałym leczeniu zespołu Westa lepsze rezultaty uzyskiwane są dzięki terapii z użyciem ACTH w porównaniu do terapii prednizolonem, deksametazonem lub metyloprednizolonem. ANN rekomenduje skrócenie czasu opóźnienia rozpoczęcia podawania leków, co prowadzi do poprawy długoterminowych rezultatów. W wytycznych nie potwierdzono skuteczności krótkotrwałego skojarzonego leczenia zespołu Westa.²¹

3.7.3 Wytyczne leczenia zespołu Westa w Polsce

W Polsce, jako lek pierwszego rzutu w leczeniu napadów uogólnionych (w tym zespołu Westa) oraz w przypadku trudności klasyfikacji padaczki, stosowany jest kwas walproinowy. Wigabatryna jest skuteczna w leczeniu zespołu Westa powiązanego ze stwardnieniem guzowatym oraz postaci objawowej choroby.

Często leczenie wigabatryną łączone jest z podawanym raz w tygodniu (6 dawek) tetrakozaktydem (syntetyczny preparat ACTH znany w Polsce pod nazwą handlową Synacthen depot).^{22,23}

Tab. 5 Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej w terapii zespołu Westa.^{20,21,24,25,26}

Organizacja (kraj/region), rok wydania	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendowane interwencje
NICE (Wielka Brytania), 2012	<i>The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care</i>	Badania RCT porównujące skuteczność interwencji farmakologicznych stosowanych w zespole Westa	Steroidy (prednizolon lub tetrakozaktyd) lub VGB zalecane są jako leki pierwszego rzutu u dzieci z zespołem Westa niezwiązanym ze stwardnieniem guzowatym. W zespole Westa powiązanym ze stwardnieniem guzowatym VGB rekomendowana jest jako lek pierwszego rzutu. W przypadku nieskuteczności VBG, należy zastosować steroidy (prednizolon lub tetrakozaktyd). Podczas przygotowywania wytycznych NICE ACTH nie był dopuszczony do obrotu na terenie Wielkiej Brytanii w terapii zespołu Westa. Preparaty ACTH w formie depot nie są wskazane dla dzieci poniżej 3. roku życia.
American Academy of Neurology (USA), 2012	<i>Evidence-based guideline update: medical treatment of infantile spasms</i>	Analiza badań odnalezionych w wyniku przeszukiwania baz: MEDLINE oraz EMBASE, dotyczących leczenia farmakologicznego zespołu Westa	ACTH i VGB mogą być stosowane w krótkotrwałym leczeniu zespołu Westa, jednak ACTH jest rekomendowany jako lek pierwszego rzutu. W zdiagnozowanym skrytopochodnym zespole Westa terapia hormonalna (ACTH lub prednizolonem) może zastąpić leczenie VGB. Skrócenie czasu od ujawnienia się napadów zgięciowych do rozpoczęcia leczenia prowadzi do lepszych długoterminowych rezultatów.
Infantile Spasms Working Group (USA), 2010	<i>Infantile spasms: a U.S. consensus report</i>	Przegląd dostępnych danych na temat zespołu Westa	ACTH i VGB są jedynymi lekami o udowodnionej skuteczności w opanowywaniu napadów zgięciowych i znoszeniu hipsarytmii w zapisie EEG, stąd są rekomendowane jako leki pierwszego rzutu. Wskazane jest prowadzenie terminowej oceny skuteczności leczenia (po 2 tyg. dla ACTH oraz po 2 tyg. dla VGB) w celu dostosowania dawki leku oraz w celu szybkiej zmiany leczenia jeżeli stosowana długoterminowo terapia (tj. ACTH dłużej niż 2 tyg.; VBG dłużej niż 3 miesiące) jest nieskuteczna lub powoduje poważne działania niepożądane.

Organizacja (kraj/region), rok wydania	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendowane interwencje
Opinia europejskich ekspertów (Europa), 2007	<i>Treatment of pediatric epilepsy: European expert opinion</i>	Opinie lekarzy specjalizujących się w leczeniu padaczki u dzieci i młodzieży	VGB jest rekomendowana jako lek pierwszego rzutu w leczeniu zespołu Westa powiązanego ze stwardnieniem guzowatym. ACTH, prednizon, kwas walproinowy rekomendowane są jako leki drugiego rzutu. VGB, ACTH i prednizon zalecane są jako leki pierwszego rzutu w przypadku objawowego zespołu Westa. Rzadko zaleca się stosowanie kwasu walproinowego jako leku drugiego rzutu. Eksperci zalecają 1-3 próby monoterapii przed zastosowaniem leczenia skojarzonego lekami przeciwpadaczkowymi.
SIGN (Szkocja), 2005	<i>Diagnosis and management of epilepsies in children and young people A national clinical guideline 81</i>	Ustalane na podstawie wszystkich dostępnych danych klinicznych	W zespole Westa ACTH lub kortykosteroidy powinny być stosowane jako leczenie pierwszego rzutu. W przypadku, gdy zespół Westa jest spowodowany stwardnieniem guzowatym terapia VGB wykazuje większą skuteczność. Leczenie wysoką dawką walproinianu sodu (100-300 mg/kg/dzień) i nitrazepamem jest skuteczne w leczeniu lekoopornego zespołu Westa.

3.8 Przebieg naturalny i rokowanie

Zespół Westa u 90% dzieci ujawnia się w 1. roku życia, najczęściej między 3. i 7. miesiącem życia dziecka.⁴ Choroba zazwyczaj samoistnie ustępuje po 5. roku życia, jednak w ok. 50-70% przypadków następuje rozwój innych rodzajów napadów. U ok. 20-50% dzieci choroba przekształca się w zespół Lennox-Gastauta. Raporty wykazują, że ok. 50% pacjentów z zespołem Westa ma aktywną padaczkę w wieku 10 lat.^{9,17,19}

Tylko od 5 do 10% dzieci z zespołem Westa charakteryzuje się prawidłowym rozwojem. Porażenie mózgowe można zaobserwować u ok. 30-50% pacjentów. Śmiertelność dzieci z zespołem Westa wynosi ok. 5-30%. Upośledzenie umysłowe rejestrowane jest w 70-80% przypadków skrytopochodnego zespołu Westa oraz 85-90% w formie objawowej.^{9,17}

Zdecydowanie jednym z najbardziej istotnych czynników rokowania w zespole Westa jest jego etiologia. Zaburzony rozwój psychomotoryczny dziecka oraz wysokie ryzyko rozwoju innych typów padaczki w tym form lekoopornych to najpoważniejsze skutki wystąpienia opisywanej jednostki chorobowej.

Czynniki, które zostały uznane za miarodajne w przewidywaniu lepszego rokowania w zespole Westa są następujące:

- skrytopochodna forma choroby,
- ujawnienie się choroby powyżej 4. miesiąca życia dziecka,
- brak występowania innych typów drgawek przed klinicznymi napadami zespołu Westa,
- brak asymetrii w zapisie EEG,
- wczesna i szybka odpowiedź na leczenie.¹⁸

Czynniki ryzyka dla złego rokowania choroby to m.in.:

- obecność zaburzeń neurologicznych przed wystąpieniem napadów,
- zmiany ogniskowe w EEG,
- nieskuteczność leku przeciwpadaczkowego,
- zatrzymanie rozwoju lub jego regresja,
- nawrót skurczy i hipsarytmii po skutecznej odpowiedzi na lek,
- ujawnienie się choroby przed 4 miesiącem życia,
- obecność podstawowej zmiany strukturalnej oraz nieprawidłowych wyników badań neuroobrazowych.¹⁷

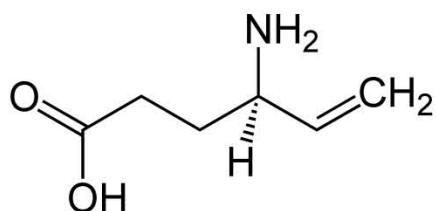
4 INTERWENCJA – WIGABATRYNA (SABRIL®)

Informacje o leku wigabatryna zaczerpnięto z Charakterystyk Produktu Leczniczego Sabril®^{27,28}

Nazwa międzynarodowa	<i>Vigabatrinum</i>
Nazwa handlowa	Sabril®
Kod ATC (grupa farmakoterapeutyczna)	N 03A G04 (leki przeciwpadaczkowe)
Postać	Tabletki powlekane Granulat do sporządzania roztworu doustnego
Dawka	500 mg
Droga podania	doustna
Rodzaj i wielkość opakowania, EAN	Tabletki powlekane- 100 tabl, EAN: 5909990312818 Granulat do przygotowania roztworu doustnego- 50 saszetek, EAN: 5909990832712
Procedura rejestracyjna	niecentralna
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:	Tabletki powlekane: 22.02.1994 Granulat do przygotowania roztworu doustnego: 28.09.2000
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:	Tabletki powlekane: 04.12.2008 Granulat do przygotowania roztworu doustnego: 04.12.2008
Podmiot odpowiedzialny	Sanofi-Aventis France 1-13 boulevard Romain Rolland 75014 Paryż Francja Aventis Pharma Ltd. Aventis House, 50 Kings Hill Avenue, Kings Hill, West Malling Kent ME19 4AH Wielka Brytania

Wigabatryna jest lekiem przeciwpadaczkowym. Leczenie wigabatryną prowadzi do zwiększenia stężenia GABA (kwasu gamma-aminomasłowego), który jest głównym neuroprzekaźnikiem o działaniu hamującym w mózgu. Wigabatryna działa jako selektywny, nieodwracalny inhibitor aminotransferazy GABA (enzymu odpowiedzialnego za rozkład GABA), co wpływa na hamowanie napadów padaczkowych.

Ryc. 1 Budowa cząsteczki wigabatryny.



4.1 Wskazania

Leczenie w skojarzeniu z innymi lekami przeciwpadaczkowymi u pacjentów z napadami częściowymi opornymi na leczenie, które są lub nie są wtórnie uogólnione, w przypadku gdy wszystkie inne leki przeciwpadaczkowe stosowane w skojarzeniu są niewystarczające lub źle tolerowane.

Monoterapia napadów padaczkowych u niemowląt (zespół Westa). W rozdziale 2, na str. 9 omówiono trudności interpretacyjne wynikające z tak przedstawionego sformułowania w polskiej wersji językowej ChPL.^{29,30}

4.2 Dawkowanie

Sabril® przeznaczony jest do stosowania doustnego raz lub dwa razy na dobę. Może być przyjmowany przed lub po posiłku.

Dorośli

Maksymalną skuteczność obserwuje się zwykle po dawce 2 - 3 g na dobę. Wigabatrynę w dawce początkowej 1 g na dobę należy dołączyć do aktualnie stosowanych u pacjenta leków przeciwpadaczkowych. Dawkę dobową należy stopniowo zwiększać o 0,5 g co tydzień w zależności od odpowiedzi klinicznej i tolerancji leku przez pacjenta. Dawka maksymalna wigabatryny wynosi 3 g na dobę.

Dzieci

Zalecana dawka początkowa 40 mg/kg mc. na dobę. Zalecenia dotyczące dawek w zależności od masy ciała przedstawiono w tabeli (Tab. 6). Nie należy przekraczać maksymalnej zalecanej dawki dla każdej z grup.

Tab. 6 Zalecane dawki wigabatryny w zależności od masy ciała.

Masa ciała (kg)	Dawka (g/dobę)
10- 15	0,5-1
15-30	1-1,5
30-50	1,5-3
>50	2-3

Niemowlęta – Monoterapia (zespół Westa)

Zalecana dawka początkowa wynosi 50 mg/kg mc. na dobę. W razie konieczności można ją stopniowo zwiększyć w ciągu jednego tygodnia. Dawki do 150 mg/kg mc. na dobę były dobrze tolerowane.

Pacjenci w podeszłym wieku i pacjenci z niewydolnością nerek

Wigabatryna jest wydalana głównie przez nerki, dlatego lek należy stosować ostrożnie u pacjentów w podeszłym wieku oraz pacjentów, u których klirens kreatyniny wynosi poniżej 60 ml/min. Należy rozważyć dostosowanie dawki lub częstości podawania leku. U takich pacjentów skuteczna może być mniejsza dawka podtrzymująca. Pacjenci ci powinni być poddani ścisłej kontroli pod kątem występowania działań niepożądanych, takich jak uspokojenie lub splątanie.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na wigabatrynę lub jakąkolwiek substancję pomocniczą produktu.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Sabril® nie powinien być stosowany w monoterapii za wyjątkiem leczenia napadów padaczkowych u niemowląt.

Ubytki pola widzenia

U ok. 1/3 pacjentów otrzymujących wigabatrynę zaobserwowano ubytki pola widzenia. Częstości występowania tego działania niepożądanego zaobserwowane w otwartym badaniu klinicznym przedstawiono w rozdziale 4.5. Początek objawów zwykle występuje po kilkumiesięcznym lub kilkuletnim stosowaniu leku. Stopień ograniczenia pola widzenia może być na tyle wysoki, że może mieć praktyczne konsekwencje dla pacjentów. Ubytki pola widzenia można wiarygodnie diagnozować poprzez systematyczne badania perymetryczne możliwe do wykonania tylko u pacjentów powyżej 9. roku życia. U dzieci powyżej 3. roku życia do oceny widzenia obwodowego wykorzystywana jest metoda oparta na badaniu wzrokowych potencjałów wywołanych. Metoda ta nie jest jeszcze oficjalnie zatwierdzona do wykrywania ubytków pola widzenia związanych z zastosowaniem wigabatryny. Elektroretinografia może być

użyteczna, ale może być stosowana tylko u dorosłych, którzy nie współpracują podczas wykonywania perymetrii lub bardzo młodych pacjentów.

Badania wykazały, że ograniczenia pola widzenia są nieodwracalne nawet po zaprzestaniu leczenia wigabatryną, dlatego lek należy stosować jedynie po rozważeniu oceny korzyści i ryzyka w porównaniu do innych leków.

Nie zaleca się stosowania wigabatryny u pacjentów z istniejącymi ubytkami pola widzenia o istotnym znaczeniu klinicznym. Przed rozpoczęciem leczenia wigabatryną u wszystkich pacjentów należy przeprowadzić konsultację okulistyczną z badaniem pola widzenia. Pacjenci rozpoczynający leczenie wigabatryną powinni być poddawani systematycznym badaniom w kierunku ubytków pola widzenia na początku leczenia i w regularnych (6 miesięcznych) odstępach czasu w trakcie leczenia. W przypadku rozpoznania zaburzeń pola widzenia podczas obserwacji w trakcie leczenia, należy podjąć decyzję co do stopniowego przerywania stosowania wigabatryny.

Wigabatryny nie należy stosować jednocześnie z innymi lekami działającymi toksycznie na siatkówkę oka.

W oparciu o dostępne dane można stwierdzić, że ubytek pola widzenia (ang. *Visual Field Defects*, VFD) ma w większości przypadków kształt koncentryczny, dotyczy obydwu oczu i jest większy po stronie nosowej niż skroniowej. W centrum pola widzenia (w promieniu 30°) często obserwuje się obrączkowy VFD w części nosowej. Ostrość widzenia w części centralnej nie ulega osłabieniu. Ubytki pola widzenia opisywane u pacjentów otrzymujących wigabatrynę wahały się od łagodnych do ciężkich. Ciężkie przypadki mogą zaburzać funkcjonowanie. Nie można wykluczyć, że po zakończeniu leczenia wigabatryną ubytki pola widzenia zwiększą się.

Stan neurologiczny oraz psychiczny

Zalecana jest ścisła obserwacja pacjentów leczonych wigabatryną pod kątem działań niepożądanych dotyczących czynności neurologicznych. Wkrótce po rozpoczęciu leczenia wigabatryną opisywano rzadkie przypadki encefalopatii (znaczące uspokojenie, stupor, splątanie wraz z niespecyficznymi wolnymi falami w elektroencefalogramie). Czynniki ryzyka rozwinięcia tych reakcji to: większe niż zalecane dawki początkowe, szybsze niż zalecane zwiększanie dawek, niewydolność nerek. Przypadki te były przemijające po zmniejszeniu dawki lub zaprzestaniu leczenia wigabatryną.

Wigabatrynę należy stosować ostrożnie u pacjentów z psychozą, depresją lub zaburzeniami zachowania w wywiadzie. Podczas leczenia wigabatryną zgłaszano zaburzenia psychiczne (np. pobudzenie, depresja, zaburzenia myślenia, reakcje paranoidalne).

Zgłaszano przypadki nieprawidłowego obrazu z rezonansu magnetycznego mózgu, szczególnie u młodych niemowląt z zespołem Westa leczonych dużymi dawkami wigabatryny. Znaczenie kliniczne tych wyników jest obecnie nieznane.

W leczeniu napadów padaczkowych u niemowląt zgłaszano występowanie zaburzeń ruchowych, w tym dystonii, dyskinezy i hipertonii. Należy indywidualnie u każdego

pacjenta ocenić stosunek korzyści do ryzyka ze stosowania wigabatryny. Jeśli wystąpią nowe zaburzenia ruchowe w trakcie leczenia wigabatryną, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub stopniowe odstawienie leku.

4.5 Działania niepożądane

Ubytki pola widzenia (od łagodnych do ciężkich) były często opisywane u pacjentów otrzymujących wigabatrynę. Pierwsze objawy występują zwykle po kilkumiesięcznym lub kilkuletnim leczeniu wigabatryną. Skumulowane dane z badań dotyczących rozpowszechnienia tych zaburzeń sugerują, że ubytki pola widzenia rozwijają się u 1/3 pacjentów leczonych wigabatryną. Ponadto wyniki badań wskazują na możliwy związek pomiędzy ryzykiem wystąpienia ubytków pola widzenia a stopniem ekspozycji na wigabatrynę, zarówno w odniesieniu do dawki dobowej (od 1 g do więcej niż 3 g), jak i w odniesieniu do długości leczenia (maksymalnie przez pierwsze 3 lata).

Epidemiologię występowania ubytków pola widzenia u pacjentów z napadami częściowymi opornymi na leczenie badano w obserwacyjnych, otwartych, wielośrodkowych, porównawczych badaniach IV fazy z zastosowaniem grup równoległych, u 734 pacjentów w wieku co najmniej 8 lat, z napadami częściowymi opornymi na leczenie w ciągu przynajmniej 1 roku. Pacjenci byli podzieleni na 3 grupy: pacjenci obecnie leczeni wigabatryną (grupa I), pacjenci w przeszłości leczeni wigabatryną (grupa II) i pacjenci nigdy nieleczeni wigabatryną (grupa III).

Poniższa tabela przedstawia główne wyniki uzyskane w momencie włączenia pacjenta do badania oraz w trakcie pierwszej i końcowej oceny w badanej populacji (n=524).

Tab. 7 Epidemiologię występowania ubytków pola widzenia u pacjentów z napadami częściowymi opornymi na leczenie na podstawie wyników badań IV fazy.

Moment oceny obserwowanych ubytków pola widzenia o niewyjaśnionej etiologii	Dzieci (od 8 do 12 roku życia)			Dorośli (>12 roku życia)		
	Grupa I ¹	Grupa II ²	Grupa III	Grupa I ³	Grupa II ⁴	Grupa III
	N=38	N=47	N=41	N=150	N=151	N=97
Włączenie pacjenta do badania	1 (4,4%)	3 (8,8%)	2 (7,1%)	31 (34,1%)	20 (19,2%)	1 (1,4%)
Pierwsza ocena w badaniu	4 (10,5%)	6 (12,8%)	2 (4,9%)	59 (39,3%)	39 (25,8%)	4 (4,1%)
Końcowa ocena w badaniu	10 (26,3%)	7 (14,9%)	3 (7,3%)	70 (46,7%)	47 (31,1%)	5 (5,2%)
¹ Średni czas trwania leczenia: 44,4 miesiące, średnia dawka dobowe 1,48 g ² Średni czas trwania leczenia: 20,6 miesiące, średnia dawka dobowe 1,39 g ³ Średni czas trwania leczenia: 48,8 miesiące, średnia dawka dobowe 2,10 g ⁴ Średni czas trwania leczenia: 23,0 miesiące, średnia dawka dobowe 2,18 g						

Działania niepożądane występowały u około 50% pacjentów stosujących wigabatrynę w badaniach klinicznych. U dorosłych były to głównie działania dotyczące ośrodkowego układu nerwowego (tj. sedacja, senność, zmęczenie, zaburzenie koncentracji). U dzieci natomiast często obserwowano podniecenie lub niepokój psychoruchowy.

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpadaczkowych, podczas stosowania wigabatryny u niektórych pacjentów może wystąpić zwiększenie częstości napadów, w tym stan padaczkowy. Pacjenci z napadami mioklonicznymi mogą być szczególnie podatni na ten efekt. W rzadkich przypadkach może dochodzić do pojawienia się nowych lub zaostrzenia wcześniej występujących napadów mioklonicznych.

Poniżej zastawiono odnotowane w badaniach klinicznych działania niepożądane wigabatryny. Działania niepożądane uszeregowano według częstości występowania z zastosowaniem następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tab. 8 Działania niepożądane zaobserwowane podczas stosowania wigabatryny.

Badania diagnostyczne*	
często	zwiększenie masy ciała
Zaburzenia układu nerwowego	
bardzo często	senność
często	zaburzenia mowy, bóle głowy, zawroty głowy, parestezje, zaburzenia koncentracji i pamięci, drżenie, upośledzenie umysłowe (zaburzenia myślenia)
niezbyt często	niezborność ruchów (ataksja); zaburzenia ruchów, włączając dystonię, dyskinezę i hipertonię występujące samodzielnie lub w połączeniu z nieprawidłowościami w obrazie z rezonansu magnetycznego
rzadko	objawy encefalopatyczne (sedacja, stupor i splątanie z towarzyszącą niespecyficzną aktywnością fal wolnych w zapisie EEG)
bardzo rzadko	zapalenie nerwu wzrokowego
częstość nieznana	nieprawidłowości w obrazie z rezonansu magnetycznego mózgu, które mogą być objawem obrzęku cytotoksycznego
Zaburzenia oka	
bardzo często	ubytki pola widzenia (VFD)
często	nieostre widzenie, podwójne widzenie, oczopląs
rzadko	zaburzenia siatkówki (takie jak obwodowy zanik siatkówki)
bardzo rzadko	zanik nerwu wzrokowego
Zaburzenia żołądka i jelit	
często	nudności, bóle brzucha
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
niezbyt często	wysypka
rzadko	obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
bardzo często	zmęczenie
często	obrzęki, drażliwość
Zaburzenie wątroby i dróg żółciowych	
bardzo rzadko	zapalenie wątroby
Zaburzenia psychiczne**	
bardzo często	podniecenie (dzieci) i niepokój psychoruchowy (dzieci)
często	niepokój psychoruchowy, agresja, nerwowość, depresja, reakcja paranoidalna
niezbyt często	hipomania, mania, psychoza
rzadko	próba samobójcza
bardzo rzadko	omamy
<p>* Dane laboratoryjne wskazują, że leczenie wigabatryną nie prowadzi do toksycznego uszkodzenia nerek. Obserwowano zmniejszenie aktywności AlAT i AspAT, uważane za efekt hamowania tych aminotransferaz przez wigabatrynę. Długotrwałe leczenie wigabatryną może być związane z niewielkim zmniejszeniem stężenia hemoglobiny, co rzadko miało znaczenie kliniczne.</p> <p>**W trakcie leczenia wigabatryną opisywano występowanie zaburzeń psychicznych. Reakcje takie występowały u pacjentów z zaburzeniami psychicznymi w wywiadzie i bez takiego wywiadu; ustępowały one przeważnie po zmniejszeniu dawki wigabatryny lub jej stopniowym odstawieniu. Częstą reakcją w badaniach klinicznych była depresja, rzadko jednak wymagająca odstawienia wigabatryny</p>	

4.6 Wstępnie zidentyfikowane badania skuteczności i bezpieczeństwa wigabatryny (Sabril®) we wskazaniu zespół Westa

[Redacted content]

Tab. 9 Wstępnie zidentyfikowane badania kliniczne wigabatryny.^{31,32,31,34}

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

5 KOMPARATORY

[Redacted content]

Ryc. 2 Scenariusz istniejący ([REDACTED]).



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

5.1.2 Dawkowanie

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Tab. 10 [Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

5.1.3 Przeciwwskazania

[Redacted text]

[Redacted text block]

5.1.4 Działania niepożądane

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

6 EFEKTY ZDROWOTNE

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA). Wersja 2.1, w analizie klinicznej powinny być oceniane efekty zdrowotne, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej.³⁶ Punktami końcowymi, które zostaną uwzględnione w analizie efektywności klinicznej będą:

[Redacted text block containing 8 lines of blacked-out content]

[Redacted text block containing 2 lines of blacked-out content]

7 REKOMENDACJE

28 kwietnia 2014 roku, Rada Przejrzystości uznała za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną vigabatrinum określonych w piśmie MZ-PLA-460-15020-944/ISU/14, we wskazaniu odmiennym niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj.: leczenie stanów napadowych w przebiegu stwardnienia guzowatego - monoterapia.³⁹ Znaczna część pacjentów z zespołem Westa, ma napady o etiologii stwardnienie guzowate.

AOTM w 2013 roku wydało zgodę na refundację produktu leczniczego Synacthen Depot (Tetracosactidum) we wskazaniach: 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. Rada uzasadnia swoją decyzję istnieniem naukowego dowodu potwierdzającego skuteczność Synacthen Depot w zespole Westa. Stosowanie tetrakozaktydu pozwala na lepszą kontrolę napadów zgięciowych w przebiegu choroby. W powyższych dokumentach wskazano również trudności związane z terapią napadów zgięciowych. Stosowanie typowych leków przeciwpadaczkowych jest nieskuteczne. Najczęściej stosowane są preparaty ACTH, a następnie wigabatryna (np. Sabril®) lub pochodne kwasu walproinowego. Około 10% dzieci z napadami skłonów umiera, a u około 25% występuje mózgowie porażenie dziecięce.^{40,41}

Opinie innych agencji HTA w sprawie finansowania wigabatryny (Sabril®) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 11. Rekomendacje innych agencji HTA w sprawie finansowania wigabatryny (Sabril®) ze środków publicznych.

Organizacja (kraj/region), rok wydania	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
HAS (Francja, 2011) ⁴²	Ponowna ocena zasadności finansowania wigabatryny (Sabril®)	Zalecenia: Podtrzymanie refundacji wigabatryny (Sabril®) w zarejestrowanych wskazaniach. Poziom refundacji: 65%. Sposób refundacji: lek wydawany na receptę. Uzasadnienie: Wigabatryna jest lekiem I linii w terapii napadów zgięciowych (zespół Westa) oraz lekiem drugiej linii w skojarzeniu z innymi lekami przeciwpadaczkowymi w terapii napadów częściowych, opornych na leczenie.

8 DOTYCHCZASOWE FINANSOWANIE

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dn. 23.04.2014 w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 01.05.2014 Sabril® jest lekiem refundowanym w leczeniu padaczki odpornej na leczenie.

9 PROBLEM DECYZYJNY WG PICO. ZAKRES ANALIZ OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH

Celem analizy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa wigabatryny (Sabril®) w zespole Westa. Tab. 12 przedstawia strategię wykonania analizy HTA według schematu PICO.

Tab. 12 Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Populacja	Dzieci z zespołem Westa. Wskazanie <i>Monoterapia napadów padaczkowych u niemowląt (zespół Westa)</i> , [redacted] [redacted] • [redacted]
Interwencja	Wigabatryna (dawkowana zgodnie z ChPL)
Komparatory	[redacted] • [redacted]
Wyniki zdrowotne	[redacted] [redacted] [redacted] [redacted] [redacted] [redacted] [redacted] [redacted] [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[Redacted text block]

Wymaganie	Rozdział/ Tabela
§ 4.4 Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.	[REDACTED]

SPIS TABEL

Tab. 1 Zestawienie oryginalnych zapisów wskazania zespół Westa w ChPL Sabril w językach: polskim, angielskim oraz francuskim.....	10
Tab. 2 [REDACTED]	11
Tab. 3 Podział czynników etiologicznych padaczki według ILAE. ¹¹	13
Tab. 4 Wybrane czynniki etiologiczne zespołu Westa według podziału ILAE oraz badania UKISS. ^{2,12}	13
Tab. 5 Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej w terapii zespołu Westa. ^{20,21} ,	17
Tab. 6 Zalecane dawki wigabatryny w zależności od masy ciała.....	22
Tab. 7 Epidemiologię występowania ubytków pola widzenia u pacjentów z napadami częściowymi opornymi na leczenie na podstawie wyników badań IV fazy.	24
Tab. 8 Działania niepożądane zaobserwowane podczas stosowania wigabatryny.	25
Tab. 9 Wstępnie zidentyfikowane badania kliniczne wigabatryny. ^{31,32,31,34}	27
Tab. 10 [REDACTED]	32
Tab. 11. Rekomendacje innych agencji HTA w sprawie finansowania wigabatryny (Sabril®) ze środków publicznych.	37
Tab. 12 Kontekst kliniczny wg schematu PICO.....	39

SPIS RYCIN

Ryc. 1 Budowa cząsteczki wigabatryny.	21
Ryc. 2 Scenariusz istniejący ([REDACTED]).....	29

PIŚMIENNICTWO

[Redacted text block containing multiple paragraphs of text, all obscured by black bars.]

[REDACTED]

²² Kmieć T. Leczenie padaczki u dzieci, Opieka paliatywna nad dziećmi 2006, wydanie XIV: 103-1008

²³ Marszał E. Praktyczne wytyczne dotyczące farmakologicznego leczenia napadów zgięciowych, Neurology - Wyd.Polskie2004; nr 5 (8), s.11-12.

[REDACTED]

²⁷ http://leki.urpl.gov.pl/files/Sabril_granulat_500mg.pdf [dostęp 19.05.2014]

²⁸ http://leki.urpl.gov.pl/files/Sabri_tablpowl_500mg.pdf [dostęp 19.05.2014]

²⁹ http://en.wikipedia.org/wiki/Epileptic_spasms [dostęp 28.04.2014]

³⁰ http://fr.wikipedia.org/wiki/Syndrome_de_West [dostęp 28.04.2014]

[REDACTED]

