



**Agencja Oceny Technologii Medycznych**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Wniosek o objęcie refundacją**  
**leku Sabril (wigabatryna)**  
**we wskazaniu: monoterapia napadów**  
**padaczkowych u niemowląt (zespół Westa)**  
Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTM-OT-4350-19/2014

Data ukończenia: 18 lipca 2014 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy – Sanofi-Aventis sp. z.o.o.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Sanofi-Aventis sp. z.o.o. 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. Nr 112, poz. 1198, z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503, z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych.

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Sanofi-Aventis sp. z.o.o

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198, z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust. 1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2002 r., Nr 101, poz. 926, z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych.

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** osoba fizyczna.

## Wykaz skrótów

€-euro
<b>ACTH</b> – hormon adrenokortykotropowy
<b>AE</b> – analiza ekonomiczna
<b>Agencja</b> – Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>AKL</b> – analiza kliniczna
<b>AOTM</b> – Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>AWA</b> – analiza weryfikacyjna Agencji
<b>BIA</b> - ocna wpływu na budżet
<b>CEA</b> (ang. <i>Cost-effectiveness analysis</i> ) – analiza kosztów efektywności
<b>ChPL</b> – Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b> (ang. <i>Confidence Interval</i> ) – przedział ufności
<b>CUA</b> (ang. <i>Cost-utility analysis</i> ) – analiza kosztów użyteczności
<b>CZD</b> – Centrum Zdrowia Dziecka
<b>CZK</b> – korona czeska
<b>CZN</b> – cena zbytu netto
<b>DKr</b> – korona duńska
<b>DPL</b> – Departament Gospodarki Lekami
<b>EEG</b> – elektroencefalografia
<b>EFTA</b> – Europejskie Stowarzyszenie Wolnego Handlu
<b>EMA</b> – <i>European Medicines Agency</i>
<b>FDA</b> – <i>Food and Drug Administration</i>
<b>GNP</b> – <i>Gesellschaft für Neuropädiatrie</i>
<b>HAS</b> – <i>Haute Autorité de Santé</i>
<b>HTA</b> (ang. <i>Health Technology Assessment</i> ) – Ocena Technologii Medycznych
<b>ICER</b> (ang. <i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i> ) – Inkrementalny współczynnik efektywności kosztów
<b>ICUR</b> (ang. <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i> ) – Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
<b>IMiD</b> – Instytut Matki i Dziecka
<b>INAHTA</b> – <i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i>
<b>ITT</b> – analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem
<b>IU (j.m.)</b> (ang. <i>international unit</i> ) – jednostka międzynarodowa (j.m.)
<b>Komparator</b> – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>KW</b> – kwas walproinowy
<b>Lek</b> – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)
<b>LEV</b> – lewetiracetam
<b>MD</b> (ang. – <i>Mean Difference</i> ) średnia różnic uzyskanych w badaniach włączonych do metaanalizy (wynik metaanalizy wyników stanowiących zmienne ciągłe)
<b>MZ</b> – Ministerstwo Zdrowia
<b>NFZ</b> – Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b> – <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
<b>NNT</b> (ang. – <i>Number Needed to Treat</i> ) oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie albo uniknąć wystąpienia badanego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym
<b>NOK</b> – korona norweska
<b>NZP</b> – nitrazepam
<b>OR</b> (ang. <i>Odds Ratio</i> ) – iloraz szans
<b>PICO</b> (ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i> ) – Populacja, interwencja wnioskowana, komparator (technologia opcjonalna), wynik zdrowotny (ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i> )
<b>PKB</b> – Produkt Krajowy Brutto
<b>PLC</b> – placebo
<b>PTAC</b> – <i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>
<b>QALY</b> (ang. <i>quality-adjusted life year</i> ) – liczba lat życia skorygowanych o jakość
<b>QALYG</b> (ang. <i>quality-adjusted life years gained</i> ) – liczba zyskanych lat życia skorygowanych o jakość
<b>RCT</b> (ang. <i>Randomised controlled trial</i> ) – randomizowane badanie kliniczne
<b>RD</b> (ang. <i>Risk Difference</i> ) – różnica ryzyka
<b>REMS</b> – <i>Risk Evaluation &amp; Mitigation Strategy</i>
<b>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej</b> – rozporządzenie określające sposób i procedury przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji, o którym mowa w art. 35 ust. 10 pkt 1 ustawy o refundacji
<b>Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań</b> – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r.

Nr 0, poz. 388)

**RR** (ang. *Relative Risk, Risk Ratio*) ryzyko względne; określa, o ile razy zastosowanie ocenianej interwencji zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia badanego zdarzenia w porównaniu z prawdopodobieństwem wystąpienia tego zdarzenia w przypadku zastosowania komparatora

**RSS** – instrument podziału ryzyka

**SEK** – korona szwedzka

**SHARE** – *Support, Help And Resources for Epilepsy*

**SIGN** – *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*

**Technologia** - technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji

**Technologia** – technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji

**TPM** – topiramata

**UE** – Unia Europejska

**URPL** – Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

**Ustawa o refundacji** – Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)

**Ustawa o świadczeniach** – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)

**VPA** – kwas walproinowy

**Wytyczne** – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

**ZNS** – zonisamid

**ZW** – Zespół Westa

## Spis treści

<b>1. Podstawowe informacje o wniosku</b> .....	<b>7</b>
<b>2. Problem decyzyjny</b> .....	<b>9</b>
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	9
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii ...	10
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych .....	10
2.4. Problem zdrowotny.....	11
2.5. Wnioskowana technologia medyczna .....	11
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej .....	11
2.5.2. Status rejestracyjny .....	12
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	12
<b>3. Ocena analizy klinicznej</b> .....	<b>13</b>
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	13
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu .....	13
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy .....	18
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne .....	19
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	20
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	20
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania .....	20
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia .....	20
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	22
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	26
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	27
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności .....	28
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	30
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa .....	32
3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej .....	33
<b>4. Ocena analizy ekonomicznej</b> .....	<b>34</b>
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne .....	34
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy .....	34
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	37
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	38
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej .....	38
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy .....	38
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	39
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy .....	40
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	41
4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	41
<b>5. Ocena analizy wpływu na budżet</b> .....	<b>41</b>
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	41
5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	45

---

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	46
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy .....	46
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	46
5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet .....	49
<b>6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka .....</b>	<b>50</b>
<b>7. Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>50</b>
<b>8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>50</b>
<b>9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....</b>	<b>50</b>
9.1. Rekomendacje kliniczne .....	50
9.2. Rekomendacje refundacyjne.....	52
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji .....	52
<b>10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach .....</b>	<b>54</b>
<b>11. Opinie ekspertów.....</b>	<b>57</b>
<b>12. Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>58</b>
<b>13. Źródła.....</b>	<b>61</b>
<b>14. Załączniki .....</b>	<b>63</b>

## 1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami (DD.MM.RRRR) 03.06.2014 r., MZ-PLR-460-21066-1/MKR/14 i MZ-PLR-460-21066-2/MKR/14

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku  
 podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

Lek: Sabril (wigabatryna) tabl. powł., 500 mg, 100 tabl., kod EAN: 5909990312818  
Sabril (wigabatryna) granuląt do sporządzania roztworu doustnego, 500 mg, 50 saszetek, kod EAN: 5909990832712

Wnioskowane wskazanie: monoterapia napadów padaczkowych u niemowląt (zespół Westa)

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji)

- lek, dostępny w aptece na receptę:  
 w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń  
 we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach programu lekowego
- lek stosowany w ramach chemioterapii:  
 w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń  
 we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych, innych niż wyżej wymienione

Deklarowany poziom odpłatności (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 2 ustawy o refundacji)

■

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)

■  
■

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

■ ■ ■ ■

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna  
 analiza ekonomiczna  
 analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych  
 analiza racjonalizacyjna  
 inne: analiza problemu decyzyjnego

---

*Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną*

*Wnioskodawca:*

Sanofi-Aventis sp z.o.o, ul. Bonifraterska 17, 00-203 Warszawa (przedstawiciel podmiotu odpowiedzialnego)

*Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:*

- Aventis Pharma Ltd. Aventis House, 50 Kings Hill Avenue, Kings Hill, West Malling Kent ME19 4AH, Wielka Brytania [ChPL Sabril]
- Sanofi-Aventis France 1-13 boulevard Romain Rolland 75014 Paryż, Francja [wniosek firmy].

*Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną:*

Nie dotyczy.

*Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:*

Poniżej podano podmioty odpowiedzialne właściwe dla produktów leczniczych, aktualnie refundowanych ze środków publicznych we wskazaniu padaczka, które nie mają przeciwwskazań (zgodnie z ChPL) do stosowania u niemowląt:

- Desitin Arzneimittel GmbH (Orfiril), G.L. Pharma GmbH (Convulex), PharmaSwiss Ceska Republika s.r.o. (Dipromal), Sanofi-Aventis France (Depakine) – walproinian magnezu,
- Sanofi-Aventis Sp. z o.o. (Depakine Chronosphere) – kwas walproinowy + walproinian sodu,
- Novartis Pharma GmbH (Tegretol) – karbamazepina,
- Warszawskie Zakłady Farmaceutyczne POLFA S.A. (Relsed) – diazepam,
- Warszawskie Zakłady Farmaceutyczne POLFA S.A. (Phenytoinum WZF) – fenytoina.

[http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM\\_MZ/2014/45/akt.pdf](http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2014/45/akt.pdf) data dostępu 16.05.2014 r.

---



## 2. Problem decyzyjny

### 2.1. Przedmiot i historia wniosku

Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktów leczniczych: Sabril (wigabatryna) tabl. powł., 500 mg, 100 tabl., kod EAN: 5909990312818 i Sabril (wigabatryna) granulaty do sporządzania roztworu doustnego, 500 mg, 50 saszetek, kod EAN: 5909990832712 we wskazaniu: monoterapia napadów padaczkowych u niemowląt (zespół Westa), wpłynął do AOTM dnia 03 czerwca 2014 r., pismami znak: MZ-PLR-460-21066-1/MKR/14 i MZ-PLR-460-21066-2/MKR/14, w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji. Do wniosku dołączono komplet analiz:

- [REDAKTED] Analiza problemu decyzyjnego, Wigabatryna (Sabril®) w zespole Westa, [REDAKTED] Warszawa 2014,
- [REDAKTED] Analiza kliniczna, Wigabatryna (Sabril®) w zespole Westa, [REDAKTED], Warszawa 2014,
- [REDAKTED] Analiza ekonomiczna, Wigabatryna (Sabril®) w zespole Westa, [REDAKTED] Warszawa 2014,
- [REDAKTED] Analiza wpływu na budżet, Wigabatryna (Sabril®) w zespole Westa, [REDAKTED] Warszawa 2014,
- [REDAKTED] Analiza racjonalizacyjna, Wigabatryna (Sabril®) w zespole Westa, [REDAKTED] Warszawa 2014.

W związku z rozbieżnościami przedłożonych analiz względem rozporządzenia ws. minimalnych wymagań, Prezes Agencji przekazał do Ministra Zdrowia stosowne uwagi pismem z dnia 20 czerwca 2014 r., znak: AOTM-OT-4350-19(4)/JM\_TG/2014. Ministerstwo Zdrowia (MZ) pismami z dnia 23 czerwca 2014 r., znak: MZ-PLR-460-21066-3/MKR/14 i MZ-PLR-460-21066-4/MKR/14 poinformowało wnioskodawcę o zakresie niespełnianych przez analizy dołączone do wniosku wymagań minimalnych, wyznaczając jednocześnie termin ich uzupełniania na 14 dni od otrzymania pisma. Do tego czasu Minister Zdrowia zawiesił bieg procesu oceny wniosku. Poinformował również, że w przypadku upływu terminu uzupełnienia wniosku, postępowanie zostanie podjęte i procedowane w oparciu o zgromadzone dokumenty.

Dnia 10 lipca 2014 r. Agencja otrzymała od MZ, pismami z dnia 10 lipca 2014 r. znak: MZ-PLR-460-21066-5/MKR/14 i MZ-PLR-460-21066-6/MKR/14, uzupełnienia analiz względem wymagań minimalnych, przekazane przez wnioskodawcę:

- [REDAKTED] Wigabatryna (Sabril) w zespole Westa – uzupełnienie. [REDAKTED] Warszawa 2014.

W przedmiotowym dokumencie wnioskodawca uzupełnił brakujące informacje, z wyjątkiem § 5. ust. 6 pkt 1-3 Rozporządzenia, dla którego przedstawił jedynie wyjaśnienie:

[REDAKTED]

Aktualnie wnioskowane leki znajdują się w obwieszczeniu MZ z dnia 24 czerwca 2014 r. jako leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań lub przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym w zakresie wskazań objętych refundacją, tj. padaczka oporna na leczenie oraz w zakresie wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją, tj.: stany napadowe w przebiegu stwardnienia guzowego – monoterapia.

## 2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

W 2014 r. niniejsza substancja czynna była już oceniana w AOTM we wskazaniu innym niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL), tj.: leczeniu stanów napadowych w przebiegu stwardnienia guzowatego - monoterapia.

**Tabela 1. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące wnioskowanego leku [AOTM 2014: [http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2014/092/ORP/U\\_15\\_224\\_140428\\_opinia\\_91\\_vigabatrinum\\_Sabril\\_off\\_label\\_art\\_4\\_0.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/092/ORP/U_15_224_140428_opinia_91_vigabatrinum_Sabril_off_label_art_4_0.pdf) data dostępu 11.07.2014 r.].**

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
Opinia Rady Przejrzystości (RP) Nr 91/2014 z dnia 28 kwietnia 2014 r.	<p><b>Zalecenia:</b> RP uważa za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych Sabril (tabl. powł. 500 mg, 100 tabl., 5909990312818, tabl. powł. 500 mg, 100 tabl., 5909990501236, granulat do sporządzania roztworu doustnego, 500 mg, 50 sas., 5909990832712, tabl. powł. 500 mg, 100 tabl., 5909997215129) zawierających substancję czynną vigabatrinum we wskazaniu odmiennym niż określone w ChPL tj.: leczenie stanów napadowych w przebiegu stwardnienia guzowatego - monoterapia.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> Stwardnienie guzowate jest chorobą dziedziczną, charakteryzującą się postępującym przebiegiem. U większości pacjentów ze stwardnieniem guzowatym stwierdza się napady padaczkowe. Napady padaczkowe często są liczne i słabo odpowiadają na leczenie. Dostępne dane kliniczne umiarkowanej jakości wskazują, że wigabatryna charakteryzuje się szczególnie wysoką skutecznością w leczeniu napadów padaczkowych w populacji pacjentów ze stwardnieniem guzowatym, w szczególności w leczeniu napadów zgięciowych. W analizach Cochrane (Hancock, 2008 i Hancock, 2013) zwraca się uwagę, że wigabatryna może być traktowana jako lek pierwszego rzutu w leczeniu napadów zgięciowych u pacjentów ze stwardnieniem guzowatym. Podobnie według opinii europejskich ekspertów opublikowanych w 2007 roku, wigabatryna powinna być lekiem z wyboru w leczeniu napadów zgięciowych u pacjentów ze stwardnieniem guzowatym (Wheless, 2007).</p>	Nie dotyczy.

## 2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

W 2013 r. Prezes Agencji wydał pozytywną rekomendację odnośnie: wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Synacthen Depot (tetrakozaktyd, ampułki á 1 mg/ml) we wskazaniu, m.in.: padaczka lekooporna pod postacią: Zespołu Westa.

Dodatkowo w tym samym roku Prezes AOTM wydał dwie rekomendacje w sprawie objęcia refundacją leków we wskazaniu: leczenie padaczki w I rzucie (szersze wskazanie od ocenianego), w tym dla produktu leczniczego Lamitrin (lamotrygina) była ona pozytywna, a dla produktu leczniczego: Levetiracetam GSK (lewetiracetam) – negatywna. Ponadto Rada Przejrzystości uznała za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancje czynne: etosuksymid, gabapentyna, lamotrygina, okskarbazepina, tiagabina, topiramát, lewetyracetam, karbamzepina, fenobarbital, klonazepam, diazepam<sup>1</sup> w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w ChPL (powyższe leki są stosowane m.in. w leczeniu różnych rodzajów napadów padaczkowych u dzieci). Natomiast w 2012 r. Rada Przejrzystości uznała za zasadne objęcie refundacją leków generycznych w zakresie wskazań do stosowania odmiennych niż w ChPL, m.in.: lamotyginę m.in.: w padaczce odpornej na leczenie u dzieci do 2 r.ż., lewetiracetamu w napadach mioklonicznych w padaczce odpornej na leczenie w leczeniu podtrzymującym w monoterapii u dzieci do 12 r.ż., topiramatu w lekoopornych napadach padaczkowych – do 12 r.ż.

[http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2013/089/REK/RP\\_61\\_2013\\_AL\\_synacthen\\_depot.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/089/REK/RP_61_2013_AL_synacthen_depot.pdf)

[http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2012/098/REK/RP\\_6\\_2013\\_Lamitrin.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/098/REK/RP_6_2013_Lamitrin.pdf)

[http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2012/097/REK/RP\\_7\\_2013\\_Lewetiracetam.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/097/REK/RP_7_2013_Lewetiracetam.pdf)

<sup>1</sup> Wskazanie pozarejestrycyjne dla etosuksymidu: padaczka z napadami nieświadomości dla dzieci do 3 r.ż., gabapentyny: lekooporne napady odogniskowe – do 6 r.ż., lamotyginę: postępowanie wspomagające u chorych po epizodzie padaczkowym indukowanym przerzutami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego, padaczka oporna na leczenie u dzieci do 2 r.ż., okskarbazepiny: lekooporne odogniskowe napady padaczkowe – do 6 r.ż., tiagabiny: lekooporne napady padaczkowe – do 12 r.ż., topiramatu: lekooporne napady padaczkowe – do 12 r.ż., lewetyracetamu: napady miokloniczne w padaczce odpornej na leczenie w leczeniu podtrzymującym w monoterapii u dzieci do 12 r.ż., karbamzepiny: stan po epizodzie padaczkowym indukowanym przerzutami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego, zapobieganie napadom padaczkowym w bezobjawowych przerzutach do kory ruchowej mózgu, fenobarbitalu: padaczka u dzieci lub u dzieci do 30 m.ż., klonazepamu: padaczka u dzieci do 1 r.ż., diazepam: leczenie doraźne drgawek i napadów padaczkowych u dzieci o wadze < 10 kg.

[http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2013/025/ORP/U\\_35\\_546\\_131118\\_opinia\\_313\\_lecz\\_padaczki\\_dalsza\\_ref\\_off-label.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/025/ORP/U_35_546_131118_opinia_313_lecz_padaczki_dalsza_ref_off-label.pdf) [http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/Rada/Opinie\\_Rady/2012/U\\_11\\_73\\_RP\\_20120423\\_opinia\\_54.pdf](http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/Rada/Opinie_Rady/2012/U_11_73_RP_20120423_opinia_54.pdf) data dostępu 11.07.2014 r

## 2.4. Problem zdrowotny

### Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

Zespół Westa (ZW) jest nietypowym zespołem padaczkowym wieku dziecięcego [Mazurkiewicz-Beldzińska 2011]. Należy on do encefalopatii padaczkowych [Mojs 2007].

### Epidemiologia

Zapadalność na ZW wynosi 2-3 na 10 000 żywych urodzeń, a chorobowość wynosi 1,5-2 na 10 000 dzieci. ZW występuje trochę częściej u mężczyzn a w wywiadzie rodzinnym u 3-6% przypadków [AMN 2012].

### Etiologia i patogeneza

ZW powstaje zwykle na podłożu organicznych zmian w obrębie mózgu, w przebiegu fkomatoz, zaburzeń migracji lub encefalopatii niedotlenieniowo-niedokrwiennej. Nie zawsze jednak ustalenie etiologii jest możliwe. Opisane są także idiopatyczne przypadki ZW [Mazurkiewicz-Beldzińska 2010].

### Obraz kliniczny

Pierwsze objawy pojawiają się w okresie niemowlęcym, najczęściej między 4.-7. miesiącem życia, w postaci stopniowo zwiększającej się liczby serii napadów zgięciowych (napadów skłonów, skurczów niemowlęcych). Są to nagłe symetryczne zgięcia lub wyprosty tułowia z jednoczesnym wyprostem i uniesieniem kończyn górnych i kończyn dolnych [Mazurkiewicz-Beldzińska 2011, Steinborn 2008]. Napady zgięciowe występują nawet do 100 i więcej w ciągu doby [Czochońska 2008] i trwają ok 10 minut [Mojs 2007]. Do charakterystycznych cech ZW należą także: tzw. hipsarytmia w zapisie EEG oraz opóźnienie rozwoju.

### Diagnostyka

ZW rozpoznaje się na podstawie oceny neurologicznej i badania EEG [Steinborn 2008].

### Leczenie i cele leczenia

Celem leczenia jest nie tylko minimalizacja napadów, ale i optymalizacja funkcjonowania emocjonalnego i społecznego dziecka. W leczeniu w ZW najczęściej stosuje się farmakoterapię [Mojs 2007]. Lekami pierwszego wyboru są: wigabatryna, hormon adrenokortykotropowy (ACTH), II wyboru: kwas walproinowy, topiramát. Można rozważyć także użycie: benzodiazepin, pirodoksyny, lamotryginy, zonisamidu, lewetyracetamu lub diety ketogennej [Mazurkiewicz-Beldzińska 2011].

### Przebieg naturalny i rokowanie

Rokowanie jest raczej niepomyślne, często obserwuje się ewolucję do zespołu Lennox-Gastauta lub innych typów padaczki, niejednokrotnie trudno poddających się leczeniu. U większości pacjentów pozostają objawy upośledzenia umysłowego, a także objawy ogniskowe. U pacjentów z zespołem Westa przedwczesna śmierć występuje u 5–31% [Mazurkiewicz-Beldzińska 2010].

U około 25% dzieci napady padaczkowe nie udaje się opanować jednym lekiem i dochodzi do rozwoju padaczki lekoopornej [Jóźwiak 2010].

W tzw. łagodnym zespole skłonów, w którym napady nie są tak nasilone, występują w późniejszych latach życia, a rozwój psychoruchowy zasadniczo nie odbiega od normy lub wykazuje niewielkie zaburzenia, rokowanie jest pozytywne. Zazwyczaj ustąpienie napadów wiąże się z normalizacją czynności bioelektrycznej mózgu oraz prawidłowym rozwojem psychoruchowym, a dzięki intensywnej stymulacji i terapii neuropsychologicznej może nastąpić akceleracja rozwoju poszczególnych funkcji, np. mowy [Mojs 2007].

## 2.5. Wnioskowana technologia medyczna

### 2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 2. Charakterystyka wnioskowanego/ych produktu/ów leczniczego/ych [ChPL Sabril].

Nazwa(y), postać farmaceutyczna, rodzaj i wielkość opakowania, EAN13	Sabril, tabl. powł., 500 mg, 100 tabl., 5909990312818 Sabril, granulát do sporządzania roztworu doustnego, 500 mg, 50 saszetek, 5909990832712
Substancja czynna	wigabatryna
Droga podania	doustna
Mechanizm działania	Leczenie wigabatryną prowadzi do zwiększenia stężenia GABA (kwasu gamma-aminomastłowego), który jest głównym neuroprzekaźnikiem o działaniu hamującym w mózgu. Wigabatryna to selektywny, nieodwracalny inhibitor aminotransferazy GABA

	(enzymu odpowiedzialnego za rozkład GABA).
--	--

## 2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 3. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego [ChPL Sabril].

Procedura rejestracyjna	niecentralna
1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	22.02.1994 r.
2. Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu	04.12.2008 r.
Wnioskowane wskazanie	Monoterapia napadów padaczkowych u niemowląt (zespół Westa).
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	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. Leczenie produktem Sabril powinien rozpoczynać wyłącznie lekarz specjalizujący się w leczeniu padaczki, neurolog lub neurolog dziecięcy. Kontrole w trakcie leczenia powinny się odbywać pod nadzorem wymienionych specjalistów. Jeżeli po przeprowadzeniu odpowiedniej próby leczenia nie stwierdza się istotnej poprawy pod względem skuteczności kontroli napadów padaczkowych, nie należy kontynuować leczenia wigabatryną. Lek należy stopniowo odstawić pod ścisłym nadzorem lekarza.
Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego	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.
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na wigabatrynę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
Lek sierocy (TAK/NIE)	NIE

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages%2Fmedicines%2Flanding%2Fforphan\\_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d12b&searchkwByEnter=false&alreadyLoaded=true&isNewQuery=true&status=Positive&status=Negative&status=Withdrawn&status=Expired&startLetter=V&keyword=Enter+keywords&searchType=Disease](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages%2Fmedicines%2Flanding%2Fforphan_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d12b&searchkwByEnter=false&alreadyLoaded=true&isNewQuery=true&status=Positive&status=Negative&status=Withdrawn&status=Expired&startLetter=V&keyword=Enter+keywords&searchType=Disease) data dostępu 06.07.2014 r.

Amerykańska FDA w 2009 r. zatwierdziła produkt leczniczy Sabril do stosowania w opornych napadach częściowych u pacjentów w wieku  $\geq 10$  lat, a następnie w 2013 r. rozszerzyła wskazania do stosowania w zespole Westa – monoterapia u niemowląt w wieku od 1 miesiąca do 2 lat.

[http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2013/020427s010s011s012\\_022006s011s012s013lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/020427s010s011s012_022006s011s012s013lbl.pdf)  
<http://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm179855.htm> data dostępu 06.07.2014 r.

## 2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 4. Wnioskowane warunki objęcia refundacją [wniosek refundacyjny].

Cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	
Poziom odpłatności	
Grupa limitowa	
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	

### 3. Ocena analizy klinicznej

#### 3.1. Alternatywne technologie medyczne

##### 3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

Tabela 5. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu: zespół Westa [opracowanie własne].

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Europa	European Paediatric Neurology Society, 2012	Wiegabatryna jest rekomendowana jako lek pierwszego rzutu w zespole Westa powiązonym ze stwardnieniem guzowatym. Powinna zostać przepisana ze świadomością możliwych skutków ubocznych i próbą ich minimalizacji (niskie dawki dla krótkich okresów). Jako leki drugiego rzutu rekomendowane są kortykosteroidy lub terapia hormonalna, jeśli występuje hipsarytmia. W przypadku gdy hipsarytmia nie występuje, ale występują ogniskowe bądź wielogniskowe zaburzenia zalecane jest leczenie topiramatem. W trzecim rzucie zaleca się dietę ketogeniczną bądź inne leki przeciwpadaczkowe. Operacja również powinna zostać wcześniej rozważona.
	Opinia europejskich ekspertów, 2007	U noworodków z zespołem Westa eksperci rekomendują 1-3 próby monoterapii przed zastosowaniem leczenia skojarzonego lekami przeciwpadaczkowymi. Wiegabatryna jest zalecana jako lek pierwszego rzutu w leczeniu zespołu Westa spowodowanego stwardnieniem guzowatym. Jako leki drugiego rzutu zalecane są ACTH, prednizon oraz kwas walproinowy. W przypadku objawowego zespołu Westa zaleca się stosowanie wiegabatryny, ACTH oraz prednizonu jako leków pierwszego rzutu. Jako lek drugiego rzutu czasami zaleca się kwas walproinowy.
Wielka Brytania	NICE, 2012	Jako leki pierwszego rzutu u dzieci z zespołem Westa niezwiązanym ze stwardnieniem guzowatym, zalecane są steroidy (prednizon lub tetrakozaktyd) lub wiegabatryna. U dzieci z zespołem Westa powiązonym ze stwardnieniem guzowatym zaleca się wiegabatrynę, a w przypadku jej nieskuteczności steroidy (prednizon lub tetrakozaktyd).
	British Epilepsy Association, 2012	W leczeniu zespołu Westa zalecane są steroidy lub wiegabatryna. Stosowane mogą być również nitrazepam lub walproinian sodu. Podawane mogą być również różne steroidy: prednizon, hydrokortyzon lub tetrakozaktyd. Steroidy oraz wiegabatryna mogą powodować skutki uboczne.
Szwecja	Läkemedelsverket, 2011	W zespole Westa przy zdiagnozowanym stwardnieniu guzowatym jako lek pierwszego rzutu zalecana jest wiegabatryna. W innych przypadkach rekomendowane jest leczenie tetrakozaktydem (podawanym co drugi dzień przez dwa tygodnie i następnie odstawianym przez dwa do trzech tygodni). Jeśli efekty po tygodniu są nieodpowiednie lub niewystarczające zaleca się dodanie wiegabatryny. Przy dobrych efektach wiegabatryny, leczenie powinno być kontynuowane najniższą możliwą dawką przez maksymalnie sześć miesięcy przy stwardnieniu guzowatym i maksymalnie trzy miesiące przy innych stanach. Zespół Westa może być czasami skutecznie leczony witaminą B6.
Szkocja	SIGN, 2005	W zespole Westa spowodowanym stwardnieniem guzowatym wiegabatryna jest skuteczniejsza od kortykosteroidów. Przy innych etiologiach, skuteczniejsze są kortykosteroidy lub kortykotropina (ACTH), które powinny być stosowane w I linii leczenia. Wysoka dawka walproinianu sodu (100-300 mg/kg/dzień) i nitrazepamu są skuteczne w leczeniu lekoopornego zespołu Westa. Topiramatem również może przynieść efekt w kontrolowaniu napadów zgięciowych opornych na inne leki.
Belgia	ACTA Neurologica Belgica, 2011	W zespole Westa jako lek pierwszego rzutu zalecana jest wiegabatryna. Jeśli dwutygodniowa terapia wiegabatryną nie przynosi oczekiwanych rezultatów należy zmniejszać jej dawkę i rozpocząć podawanie drugiego leku, którego wybór zależy od etiologii. W przypadku skrytopochodnego zespołu Westa, ogniskowej dysplazji korowej, stwardnienia guzowatego lub przy anomaliach chromosomowych zaleca się stosowanie kortykosteroidów. Niektóre badania wskazują, że wysokie dawki ACTH są skuteczniejsze niż kortykosteroidy. Ze względu na to, że niskie dawki ACTH również mogą być skuteczne z ograniczonymi działaniami niepożądanymi zaleca się zwiększanie dawki ACTH w zależności od reakcji. W przypadku zespołu Westa połączonego z ostrą encefalopatią jako lek drugiego rzutu zalecany jest topiramatem. W trzecim kroku powinna zostać rozważona operacja, jeśli ogniskowe zaburzenia zostały zidentyfikowane lub podejrzewane jest ich występowanie. W innych przypadkach powinno rozważyć się kombinacje leków. Terapia powinna być prowadzona dwoma lekami, które zostały wcześniej podane, aby zapewnić częściową kontrolę objawów (TPM lub VGB) lub innymi lekami przeciwpadaczkowymi, np. VPA lub lekami benzodiazepinowymi.

USA	American Academy of Neurology, 2012	Niskie dawki ACTH powinny być rozważone przy leczeniu napadów zgięciowych. ACTH lub wigabatryna mogą być użyteczne w krótkoterminowym leczeniu napadów zgięciowych, z ACTH rozważanym preferencyjnie ponad wigabatryną. Terapia hormonalna (ACTH lub prednizolon) może zastąpić leczenie wigabatryną w przypadku dzieci ze skrytopodchodnym zespołem Westa. Krótszy czas od ujawnienia się napadów do rozpoczęcia leczenia zarówno w przypadku leczenia hormonalnego jak i wigabatryną prowadzi do lepszych długoterminowych rezultatów. Brak jest wystarczających dowodów aby zalecać w leczeniu zespołu Westa inne terapie (VPA, witaminy B6, NZP, LEV, ZNS, TPM, diety ketogenicznej i/lub nowych/skojarzonych terapii).
	Infantile Spasms Working Group, 2010	ACTH i wigabatryna są jedynymi lekami o udowodnionej skuteczności w opanowywaniu napadów zgięciowych oraz znoszeniu hipsarytmii w zapisie EEG. Z tego powodu są rekomendowane jako leki pierwszego rzutu. Wskazana jest ocena skuteczności leczenia (2 tyg. dla ACTH oraz 2 tyg. lub mniej dla wigabatryny) w celu szybkiej zmiany leczenia, jeśli długoterminowa terapia (dla ACTH powyżej 2 tyg., dla wigabatryny powyżej 3 miesięcy) wydaje się być nieskuteczna lub może prowadzić do poważnych skutków niepożądanych.

Odnaleziono także wytyczne Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP) z 2009 r., które obowiązywały do marca 2014 r. (w leczeniu zespołu Westa zaleca się: ACTH, kortykosteroidy oraz wigabatrynę oraz wigabtrynę jako lek pierwszego rzutu u dzieci ze stwardnieniem guzowatym), natomiast ich aktualizacja zaplanowano na dzień 30.07.2014 r. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/anmeldung/1/II/022-022.html> data dostępu 01.07.2014 r.

Tabela 6. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu: monoterapia napadów padaczkowych u niemowląt (zespół Westa) w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych.

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
Prof. dr hab. n.med. Sergiusz Józwiak	„Obecnie stosowane są z braku wigabatryny, pochodne kwasu walproinowego”.	„Obecnie, wobec braku dostępności wigabatryny, w monoterapii niemowląt z zespołem Westa stosowany jest kwas walproinowy, jednak ze znacznie mniejszą skutecznością”.	„Nie ma obecnie innej równoważnej technologii w tym wskazaniu”.	„Wigabatryna jest najskuteczniejszą technologią w długoterminowym leczeniu w zespole Westa. W krótkim okresie czasu (do 2 miesięcy) skuteczny jest także ACTH. Lek ten jest dostępny jedynie na import docelowy”.	„Wszystkie rekomendacje podają wigabatrynę jako lek zalecany w monoterapii zespołu Westa”.
[REDAKTOWANE]	„ACTH – Synacthen (~30%)”.	„Synacthen, Benzodwuzepiny (Nitrazepam)”.	„Walproiniany”.	„Sabril”	„Sabril”
[REDAKTOWANE]	„Sterydy (ACTH syntetyczne, hydrocortizon, Encorton) – u ok 70%,”	„Sabril i ACTH są lekami pierwszego rzutu, jeśli są nieskuteczne, stosuje się po kolei pozostałe technologie”.	„Nitrazepam, ale jest to lek II rzutu, rzadko stosowany w monoterapii, częściej jako	ACTH syntetyczny (Synacten) i Sabril <sup>2</sup>	W padaczce z napadami skłonów u pacjentów chorujących na stwardnienie

<sup>2</sup> „ACTH syntetyczny (Synacten): skuteczność leczenia, jak wykazują różne badania, wynosi od 60 do 85%, i jest większa w skrytopodchodnym zespole Westa niż objawowym [Eke i wsp.1997, Lawden i wsp 1999, Strafstrom i wsp.1993, Nabbout i wsp. 2001, Oguni i wsp. 2005]. W porównaniu z doustnymi kortykosterydami, których skuteczność oceniona jest na ok. 50% , jest ona zdecydowanie większa [Snead i wsp.1989, Fejerman i wsp.2000 Yanagaki i wsp.1999 Hrachowy i wsp. (1994).]

**Sabril:** Skuteczność VGB stosowanej w dawce 100-150mg/kg/dobę porównano z ACTH w dawce 10 IU/dobę w badaniu randomizowanym, w grupie 42 chorych, z nowozdiagnozowanym zespołem Westa [Vigevano i Cilio 1997]. VGB okazała się skuteczniejsza niż ACTH u chorych ze stwardnieniem guzowatym oraz wadami mózgu, natomiast ACTH była skuteczniejsza u chorych z encefalopatią niedotlenieniowo-niedokrwinną. Wskaźnik nawrotu napadów był niższy u chorych leczonych VGB. Natomiast poprawa zapisu EEG była porównywalna w obu grupach. VGB miała przewagę jednak co do objawów niepożądanych, które rzadziej występowały w grupie leczonej VGB niż ACTH (13% vs 37%). W innym badaniu randomizowanym obejmującym chorych z zespołem Westa w przebiegu stwardnienia guzowatego, VGB w dawce 100-500mg/kg/dobę była skuteczniejsza i lepiej tolerowana niż hydrocortyzon stosowany w dawce 15mg/kg/dobę [Chiron i wsp.1997]. Wydaje się, że w niektórych przypadkach VGB i ACTH mogą działać synergistycznie [Nabbout i wsp.2001].”

	Nitrazepam – b.rzadko, Kwas walproinowy – 5-10%, Topamax – u kilku procent, Levetiracetam – b .rzadko, Immunoglobuliny – sporadycznie”.		lek dodany w zespole Westa lekoopornym”.		guzowate zaleca się wigabatrynę jako lek I rzutu i ACTH jako lek II rzutu. W padaczkę z napadami skłonów u pacjentów niechorujących na stwardnienie guzowate zaleca się wigabatrynę i ACTH jako leki I rzutu.
--	---	--	--	--	---

Poniżej podano leki aktualnie finansowane ze środków publicznych, które w swoich ChPL nie mają przeciwwskazań do stosowania u noworodków (dzieci < 12 r.ż.).

Tabela 7. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w danym wskazaniu [Obwieszczenie MZ – 24.06.2014 r., URPL 2014].

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej: Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym</b>										
Walproinian magnezu	Convulex, syrop, 50 mg/ml	100 ml	5909990023912	161.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego – kwas walproinowy i jego sole - postacie farmaceutyczne o normalnym uwalnianiu	8,48	10,37	4,56	padaczka	ryczałt	8,92
	Depakine, syrop, 288,2 mg/5 ml	150 ml	5909990307418		12,84	15,89	8,05			11,04
	Dipromal, tabl. powł., 200 mg	40 tabl.	5909990167111		9,18	11,91	7,45			7,66
	Orfiril 150, tabl., 150 mg	50 tabl.	5909990414116		9,18	11,80	6,98			8,02
	Orfiril 300, tabl., 300 mg	50 tabl.	5909990414314		13,07	17,43	13,97			6,66
	Orfiril 600, tabl., 600 mg	50 tabl.	5909990414512		22,68	29,63	27,93			4,90
Kwas walproinowy + walproinian sodu	Depakine Chronosphere 100, granulat o przedłużonym uwalnianiu, 66,66+29,03 mg	30 sasz. po 303 mg	5909990425693	161.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego – kwas walproinowy i jego sole - postacie farmaceutyczne o przedłużonym uwalnianiu	5,02	6,76	4,76	padaczka	ryczałt	5,17
	Depakine Chronosphere 1000, granulat o przedłużonym uwalnianiu, 666,60+290,27 mg	30 sasz. po 3030 mg	5909990425754		42,23	52,45	47,90			7,75
	Depakine Chronosphere 250, granulat o przedłużonym uwalnianiu, 166,76+72,61 mg	30 sasz. po 758 mg	5909990425709		12,56	16,50	11,98			7,72
	Depakine Chronosphere 500, granulat o przedłużonym uwalnianiu, 333,30+145,14 mg	30 sasz.po 1515 mg	5909990425730		21,11	27,41	23,95			6,66
	Depakine Chronosphere 750, granulat o	30 sasz.po 2273 mg	5909990425747		31,67	39,96	35,93			7,23

	przedłużonym uwalnianiu, 500,06+217,75 mg									
Karbamazepina	Tegretol, zawiesina doustna, 20 mg/ml	100 ml	5909990341917	159.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - karbamazepina - płynne postaci farmaceutyczne	6,48	9,21	8,22	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji <sup>A</sup> ; Stan po epizodzie padaczkowym indukowanym przerzutami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego; napady padaczkowe w bezobjawowych przerzutach do kory ruchowej mózgu profilaktyka; ból u chorych z rozpoznaniem nowotworu leczenie wspomagające; Bólowa polineuropatia cukrzycowa.	ryczałt	4,19
	Tegretol, zawiesina doustna, 20 mg/ml	250 ml	5909990341924		15,12	20,56	20,56			3,20
Diazepam	Relsed, mikrowlewka doodbytnicza, roztwór, 2 mg/ml	5 wlew.a 2,5 ml	5909990751518	181.1, Leki przeciwlękowe - diazepam do podawania doodbytniczego (wlewki )	16,09	20,11	11,64	Padaczka Drgawki inne niż określone w ChPL	ryczałt	11,67
	Relsed, mikrowlewka doodbytnicza, roztwór, 4 mg/ml	5 wlew.a 2,5 ml	5909990751617		18,58	24,63	23,27			4,56
Fenytoina	Phenytoinum WZF, tabl., 100 mg	60 tabl. (4 blist. po 15 szt.	5909990093519	156.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - fenytoina	10,80	15,11	15,11	padaczka <sup>B</sup>	ryczałt	3,20

<sup>A</sup> – m.in.: padaczka: napady częściowe złożone lub proste lub napady uogólnione toniczno-kloniczne. Mieszane postaci napadów. Można go stosować zarówno w monoterapii jak i w leczeniu skojarzonym; <sup>B</sup> w ChPL podano, że lek można stosować u dzieci, ale nie wskazano wieku.

Na liście leków refundowanych we wskazaniu padaczka lub we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji (m.in. padaczka) znajdują się także inne produkty lecznicze, które zgodnie z ChPL nie są zalecane do stosowania u noworodków ze względu na nieodpowiednią postać farmaceutyczną lub brak doświadczenia w tej grupie pacjentów. Są to leki zawierające następujące substancje czynne: kwas walproinowy (Convulex, kapsułki miękkie – ta postać farmaceutyczna leku nie jest odpowiednia dla dzieci < 20 kg), walproinian sodu+kwas walproinowy (Depakine Chrono, tabletki o przedłużonym uwalnianiu – zalecany u dzieci od 6 r.ż.; ValproLek, tabletki o przedłużonym uwalnianiu – niezalecany w tej postaci farmaceutycznej u dzieci <20 kg ze względu na konieczność dostosowywania dawki produktu), karbamazepina (Amizepin, Finlepsin, Finlepsin retard, Neurotop retard, Tegretol CR tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, Timonil, Timonil retard – zalecane u dzieci od 3-4 lub 6 r.ż.), klonazepam (Clonazepamum TZF – zalecany u dzieci od 1 r.ż.), diazepam (Diazepam Desitin, Relanium – nie są zalecane u dzieci < 1 r.ż.), etosuksymid



(Petinimid – zalecany od 3 r.ż.), lamotrygina (Lamilept, Lamitrin, Lamitrin S – zalecane od 2 lub 13 r.ż.), lewetyracetam<sup>3</sup> (Cezarius, Eliptus, Eprilexan, Levebon, Levetiracetam Actavis, Levetiracetam Apotex, Levetiracetam Bluefish, Levetiracetam GSK, Levetiracetam NeuroPharma, Levetiracetam Orion, Levetiracetam PharmaSwiss, Levetiracetam STADA, LevetiracetamTeva, Levetiracetam Zdrovit, Normeg, Symetra, Trund, Vetira, Zelta – zalecane od 16 r.ż.), walproinian sodu (Absenor, tabletki o przedłużonym uwalnianiu – niezalecana postać farmaceutyczna u dzieci < 20 kg, Convival Chrono - może być stosowany u dzieci o masie ciała > 17 kg, pod warunkiem możliwości połknięcia tabletki, Orfiril long – nie zalecany u dzieci <1 r.ż. ze względu na brak doświadczeń tej postaci farmaceutycznej), fenobarbital (Luminalum tabletki i czopki, Luminlum UNIA, tabletki – tabletki nie są przeznaczone do stosowania u dzieci, czopki mogą być stosowane od 30 m.ż.), pirymidon (Mizodin – zalecany u dzieci > 9 lat).

Ponadto aktualnie w ramach importu docelowego sprowadzany jest produkt leczniczy, zawierający tetrakozaktyd, tj.: Synacthen Depot, który może być stosowany u noworodków w zespole Westa [korespondencja z MZ, [http://www.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=8202&tipo\\_doc=fi](http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=8202&tipo_doc=fi) data dostępu 16.07.2014 r.].

Tabela 8. Sposób i poziom finansowania Synacthen Depot [wg. tab 3 uzupełnienia wnioskodawcy].

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Koszt opakowania	Wartość refundacji	Wysokość dopłaty pacjenta

<sup>3</sup> Może być stosowany u niemowląt (od 1 miesiąca), ale jako terapia wspomagająca w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych z padaczką.

### 3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Jako komparatory dla wigabatryny w populacji dzieci z zespołem Westa w analizie wnioskodawcy wskazano [redacted]. Zestawienie wybranych komparatorów, kluczowe argumenty, którymi wnioskodawca uzasadnił wybór każdego z komparatorów, wraz z komentarzem Agencji przedstawia tab. 9.

Tabela 9. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru.

Komparator w AKL wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

Europejskie wytyczne kliniczne zalecają do stosowania w leczeniu zespołu Westa, oprócz wigabatryny, kortykosteroidy, ACTH, nitrazepam, kwas walproinowy, walproinian sodu, topiramát, witaminę B6.

Eksperti kliniczni jako technologie aktualnie stosowane we wnioskowanym wskazaniu wymieniali: kwas walproinowy i jego sole oraz ACTH i inne sterydy oraz inne rzadziej stosowane leki (nitrazepam, topiramát: Topamax, lewetiracetam, immunoglobuliny).

Aktualnie w refundacji w szerszym wskazaniu niż wnioskowane (padaczka) znajdują się leki zawierające: sole walproinianu, karbamazepinę, diazepam, fenytoinę. Są to leki, które zgodnie z ChPL można stosować u noworodków (nie ma przeciwwskazań). Zgodnie z informacjami z przeglądu systematycznego Hancock 2013, nie odnaleziono badań dotyczących stosowania: karbamazepiny, diazepamu, czy fenytoiny w zespole Westa.

W Polsce nitrazepam oraz witamina B6 nie są finansowane ze środków publicznych, kortykosteroidy nie są refundowane do stosowania w padaczce, natomiast topiramát jest refundowany w leczeniu padaczki lekoopornej, a zgodnie z ChPL może być zastosowany w monoterapii dopiero u osób > 6 lat.

W związku z powyższym za najodpowiedniejsze komparatory dla wigabatryny we wnioskowanym wskazaniu należy uznać: kwas walproinowy i jego sole oraz ACTH.

Według autorów analiz wnioskodawcy [redacted]

[redacted]

Agencja zgadza się z wnioskodawcą, że wigabatryna może wypierać z rynku głównie [redacted], jednak mając na uwadze polskie wytyczne HTA, w których zaleca się porównanie również z innymi komparatorami, autorzy AKL wnioskodawcy mogli przeprowadzić porównanie wigabatryny z technologią skuteczną (wg ekspertów klinicznych) oraz zalecaną do stosowania w wytycznych klinicznych, czyli ACTH. Ponadto jak sami autorzy BIA wnioskodawcy podali, jest to technologia stosowana [redacted] pacjentów z zespołem Westa. Dodatkowo dwóch z trzech ekspertów klinicznych wskazali ACTH jako terapię, która będzie częściowo zastępowana przez wigabatrynę.

3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

[Redacted text]

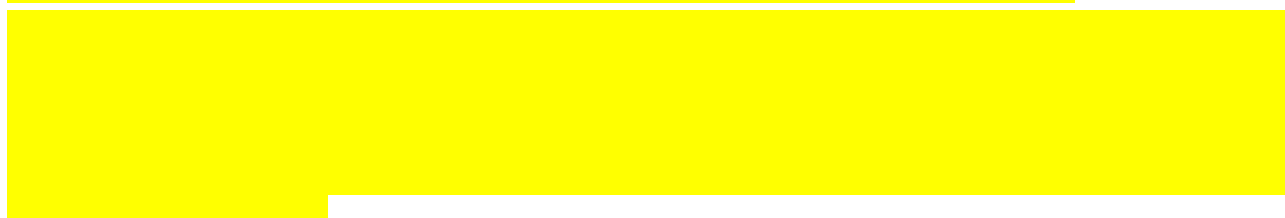
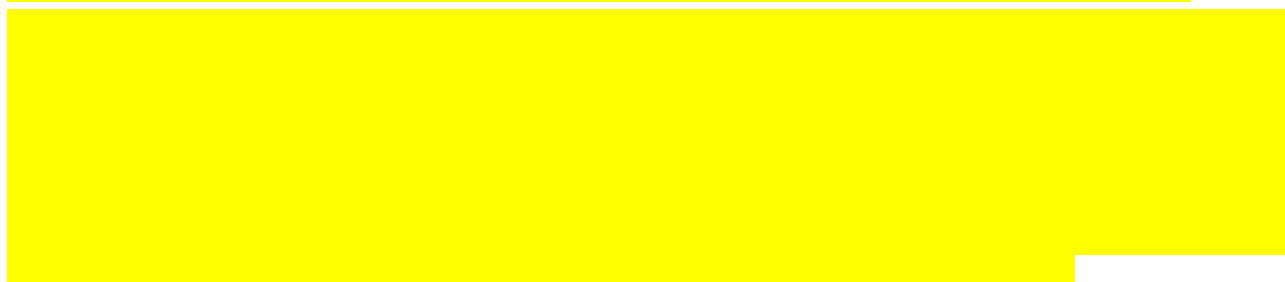
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]



### 3.3. *Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy*

#### 3.3.1. *Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy*

##### 3.3.1.1. *Strategia wyszukiwania*



W AOTM przeprowadzono kontrolno-aktualizujące wyszukiwanie badań pierwotnych i wtórnych dotyczących stosowania wigabatryny w zespole Westa. W dniu 06.06.2014 r. przeszukano bazę PubMed a w dniu 09.06.2014 r. bazę Embase i Cochrane Library. W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono innych badań niż te uwzględnione w AKL wnioskodawcy. Należy mieć jednak na uwadze, że do dnia zakończenia prac nad niniejszą AWA nie pozyskano przeglądu Verrotti 2007 w pełnym tekście, w związku z czym nie można było stwierdzić czy spełnia on wymogi przeglądu systematycznego, a co za tym idzie czy powinien zostać włączony do AKL wnioskodawcy.

##### 3.3.1.2. *Kryteria włączenia/wykluczenia*



---

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

---

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

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

3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

[REDACTED]

[Redacted text block]

3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Synteza wyników AKL wnioskodawcy była wystarczająco czytelna, podano ją zarówno tabelarycznie, jak i w formie opisowej.

W AKL wnioskodawcy nie podano, dlaczego nie opisano wyników bezpieczeństwa z badania Aicardi 1996 (w niniejszej AWA podano je, mając na uwadze, że w publikacji przedstawiono wyniki łącznie dla wszystkich pacjentów włączonych do badania, z czego m.in.: 24 osoby miało niepotwierdzony zespół Westa, 16 miało atypowy zespół Westa, a 2 – brak okresu wymywania po wcześniejszym leczeniu).

### 3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[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]	[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]

[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 text block]

3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

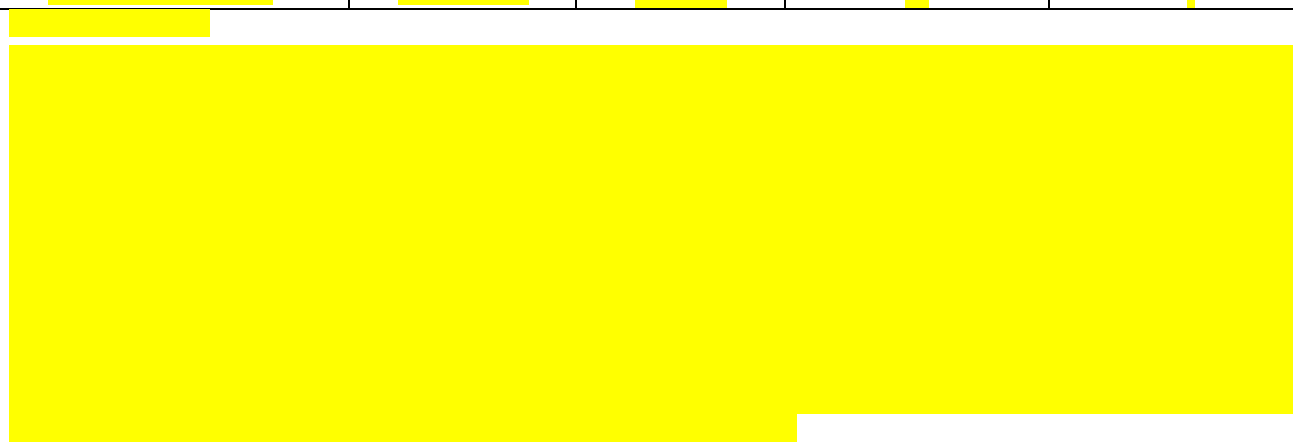
[Redacted text line]



[Redacted text block]

[Redacted text line]

[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]	[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]	[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]	[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]



Dodatkowo w badaniu Ibrahim 2010 podano, że u 1 pacjenta rozwinął się deficyt pola widzenia wtórnie do wigabatryny. Natomiast w badaniu Aicardi 1996 (patrz uwaga w pkt 3.3.1.5.) u 33 z 250 niemowląt oceniono bezpieczeństwo wigabatryny raportując 42 zdarzenia niepożądane, w tym 15 przypadków senności (6%), 8 – hiperkinezy (3,2%), 5 – bezsenności (2%), 4 – hipotonii (1,6%), 3 – nerwowości (1,2%) oraz pojedyncze przypadki: pobudzenia, astenii, śpiączki, zapalenia krtani, mioklonii, biegunki, zwiększenia masy ciała (0,4%).

### Charakterystyka Produktu Leczniczego Sabril

Do bardzo częstych ( $\geq 1/10$ ) działań niepożądanych występujących po leczeniu wigabatryną należą: senność, ubytki pola widzenia, zmęczenie oraz u dzieci – podniecenie i niepokój psychoruchowy. Częstymi ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) działaniami niepożądanymi są: zwiększenie masy ciała, zaburzenia mowy, bóle głowy, zawroty głowy, parestezje, zaburzenia koncentracji i pamięci, upośledzenie umysłowe (zaburzenia myślenia), drżenie, nieostre widzenie, podwójne widzenie, oczopląs nudności, bóle brzucha, obrzęki, drażliwość, niepokój psychoruchowy, agresja, nerwowość, depresja, reakcja paranoidalna.

Pierwsze objawy związane z ubytkiem pola widzenia występują zwykle po kilkumiesięcznym lub kilkuletnim leczeniu wigabatryną u ok 1/3 pacjentów.

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.

#### 3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa



Analitik Agencji na stronie EMA odnalazł dokument dotyczący programu REMS z 2013 r. Podano w nim cele programu, z których najważniejsze to: zredukowanie ryzyka utraty wzroku związanego z produktem leczniczym Sabril, przeprowadzanie ocen okulistycznych (50% pacjentów po 2 tygodniach od rozpoczęcia leczenia i 100% w ciągu 4 tygodni) oraz informowanie pacjentów/rodziców lub opiekunów prawnych o poważnym ryzyku związanym z wigabatryną, w tym utraty wzroku oraz podwyższonego ryzyka myśli i zachowań samobójczych.

<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/UCM187533.pdf> data dostępu 06.06.2014 r.

W październiku 2013 r. FDA poinformowała o działaniach niepożądanych raportowanych po wprowadzeniu produktu Sabril do obrotu, związanych z zaburzeniami skóry i tkanki podskórnej, takich jak: obrzęk naczynioruchowy, wysypka grudkowo-plamista, świąd, zespół Stevens-Johnsona, toksyczna nekroliza naskórka (zespół Lyella).

<http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm335401.htm> data dostępu 06.06.2014 r.

Dodatkowo w 2000 r. i 2002 r. w Prescrire informowano, że wigabatryna może powodować ciężkie, objawowe zwężenie pola widzenia. Zaburzenia te w większości przypadków są nieodwracalne. W 2000 r. podano, że leki przeciwpadaczkowe, w tym wigabatryna, są związane z występowaniem koszmarów nocnych, a w 2014 r., że mogą wywołać przemoc. W 2011 r. poinformowano, że po leczeniu wigabatryną



występowały przypadki przerostu dziąseł. W 2013 r. podano, że m.in. wigabatryna powoduje neuropatię nerwu wzrokowego, a w 2012 r., że należy do leków indukujących przyrost masy ciała (w badaniach klinicznych u 4% pacjentów raportowano występowanie tego zdarzenia niepożądanego).

<http://english.prescrire.org/en/Summary.aspx> data dostępu 11 i 14.07.2014 r.

### 3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej

Celem AKL wnioskodawcy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa wigabatryny (Sabril) stosowanej w monoterapii w leczeniu napadów padaczkowych u dzieci z zespołem Westa,

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Według ChPL Sabril najczęstszymi działaniami niepożądanymi występującymi po leczeniu wigabatryną są: senność, ubytki pola widzenia, zmęczenie oraz u dzieci – podniecenie i niepokój psychoruchowy.

Zgodnie z dodatkowymi informacjami wigabatryna znajduje się w programie monitorującym jej bezpieczeństwo stosowania (REMS), szczególnie ze względu na ryzyko utraty wzroku. Po jej stosowaniu raportowano działania niepożądane skóry i tkanki podskórnej (obrzęk naczynioruchowy, wysypka grudkowo-plamista, świąd, zespół Stevens-Johnsona, toksyczna nekroliza naskórka), koszmary nocne, przemoc, przerost dziąseł, neuropatię nerwu wzrokowego, przyrost masy ciała.

## 4. Ocena analizy ekonomicznej

### 4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

[Redacted]

### 4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

#### Cel analizy według wnioskodawcy

[Redacted]

#### Technika analityczna

[Redacted]

#### Porównywane interwencje

[Redacted]

#### Perspektywa

Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej (płatnika publicznego i chorego).

#### Horyzont czasowy

[Redacted]

#### Dyskontowanie

[Redacted]

#### Koszty

W analizie ekonomicznej uwzględniono następujące kategorie kosztów:

[Redacted]

#### Model

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

Założenia modelu:

[Redacted]

- satysfakcjonujące jest jedynie całkowite ustąpienie napadów zgięciowych,

[Redacted]

W opisie analizy ekonomicznej brak jest informacji na temat walidacji modelu przeprowadzonej przez jej autorów.

[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]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

#### 4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 27. Ocena metodyki analizy ekonomicznej.

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	natomiast wnioskowane wskazanie dotyczy monoterapii,
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	Brak uwag
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	Brak uwag
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK/?	
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Brak uwag
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	?	Autorzy AE porównali wigabatrynę z , mogli także rozważyć ACTH (patrz uwagi pkt 3.1.2. niniejszej AWA).
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	?	
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	Brak uwag
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Brak uwag
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	NIE	
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywotnim (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	TAK/?	
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	Brak uwag
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym	TAK	Brak uwag

<b>problemie zdrowotnym kategorii kosztów?</b>		
<b>Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?</b>	TAK	Brak uwag
<b>Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?</b>	TAK/?	
<b>Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?*</b>	TAK	Brak uwag

\* - parametry jakości określono na podst. kontrolnej listy pytań stosowanej w raportach ERG dla NICE (modyfikacja własna Agencji)

\*\* - nie dotyczy struktury i danych wejściowych do modelu (wyniki oceny modelu zostały przedstawione w kolejnym rozdziale AW)

#### 4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

W AOTM przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu poprzez:

1. sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu,
2. sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w kalkulatorze z wartościami zawartymi w opisie analizy ekonomicznej wnioskodawcy,
3. sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym,
4. sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące efektów klinicznych i użyteczności są zgodne z deklarowanymi źródłami.

W analizie wrażliwości nie został opisany wpływ zmiany horyzontu czasowego analizy na otrzymane wyniki.

#### 4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

##### 4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

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

[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]

[redacted]

4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

[redacted]

4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

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



#### 4.5.4. Obliczenia własne Agencji

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

#### 4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

[Redacted]

Wykonano ją z perspektywy płatnika (NFZ) oraz wspólnej (NFZ i pacjenta).

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

### 5. Ocena analizy wpływu na budżet

#### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

##### **Cel analizy według wnioskodawcy**

Celem analizy była ocena obciążeń budżetowych Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) związanych z finansowaniem ze środków publicznych preparatu Sabril (wigabatryna) stosowanego w monoterapii leczeniu napadów padaczkowych u dzieci z zespołem Westa.

##### **Populacja i wielkość sprzedaży**

Wnioskowane wskazanie refundacyjne to „monoterapia napadów padaczkowych u niemowląt (zespół Westa).”

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[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]

**Perspektywa**

Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej.

**Horyzont czasowy**

[Redacted text block]

**Kluczowe założenia**

Scenariusz istniejący

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Scenariusz nowy

[Redacted text block]

**Analiza wrażliwości**

[Redacted text block]

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

**Koszty**

[Redacted text block]

**Tabela 35. Parametry użyte w modelu BIA wnioskodawcy [na podst. Tab. 12 BIA wnioskodawcy].**

[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]	[Redacted]	[Redacted]


### Ograniczenia według wnioskodawcy

”

## 5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

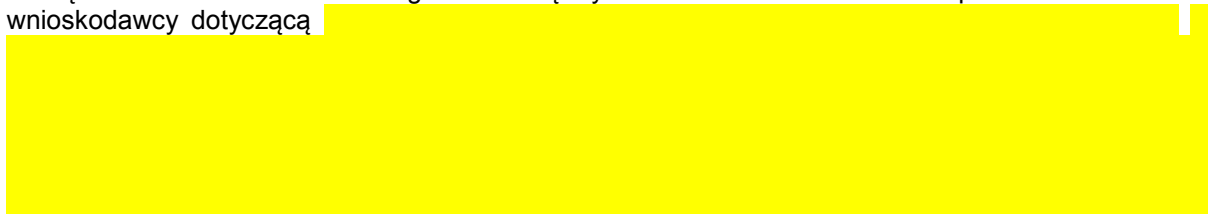
Tabela 36. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	?	Sposób obliczenia wielkości nie budzi zastrzeżeń, natomiast populacja docelowa wskazana we wniosku refundacyjnym jest nieco inna niż ta przedstawiona w analizach wnioskodawcy. w ocenie Agencji jest zbędne.
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK/?	Dla populacji noworodków w analizie klinicznej autorzy analizy przedstawili Dodatkowo wnioskodawca mógł przeprowadzić porównanie wigabatryny z ACTH (patrz uwaga pkt 3.1.2. niniejszej AWA).
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	Nie dotyczy	-
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Obecnie Sabril finansowany jest z ryczałtowym poziomem odpłatności

Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	Nie dotyczy	Sabril znajduje się obecnie na liście leków refundowanych.
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK	-
Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	Nie dotyczy	-
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	NIE	Niektóre założenia oparto na niewiarygodnych i nieweryfikowalnych źródłach (patrz opis pod tabelą).
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	-

Model załączony do analizy wnioskodawcy został przygotowany w programie Microsoft Excel.

Model nie pozwala na pełną weryfikację przyjętych założeń i obliczeń. Brak formuł umożliwiających ocenę sposobu obliczania poszczególnych parametrów jak również brak komentarzy ułatwiających ich ocenę. Stwierdzono również niezgodność między komentarzem w modelu a opisem w analizie BIA wnioskodawcy dotyczącą



Agencja uznaje za niewiarygodne. Analiza powinna być oparta na źródłach możliwych do weryfikacji przez analityków AOTM.

Opis analizy BIA został wykonany w sposób niewystraszający do jej pełnej weryfikacji. Autorzy analizy często przyjmowali założenia nie uzasadniając takiego postępowania.

### 5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

#### 5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy



Tabela 37. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej [na podst. tab. 3-4 BIA wnioskodawcy].

Populacja	Roczna liczba pacjentów
Pacjenci, u których <b>może być stosowany</b> wnioskowany lek	
Pacjenci ze wskazaniem określonym <b>we wniosku</b>	
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest <b>obecnie</b> stosowana	
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku <b>negatywnego</b> rozpatrzenia wniosku (sc. istniejący)	
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku <b>pozytywnego</b> rozpatrzenia wniosku (sc. nowy)	

Tabela 38. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz istniejący [na podst. Tab. 13 BIA wnioskodawcy]


Tabela 39. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz nowy [na podst. Tab. 14, Tab. 16 BIA wnioskodawcy].



Tabela 40. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – wariant podstawowy [na podst. Tab. 15, Tab. 17 BIA wnioskodawcy].




Tabela 41. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – warianty skrajne [na podst. Tab. 19, Tab. 21, Tab. 23, Tab. 25 BIA wnioskodawcy].





[Redacted text]

Analiza BIA wnioskodawcy była niskiej jakości, opisy oraz model dołączony do analizy nie pozwalały na pełną weryfikację przedstawionych wyników.

## 6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[Redacted text]

## 7. Uwagi do zapisów programu lekowego

[Redacted text]

## 8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

[Redacted text]

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

## 9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

W AOTM przeprowadzono wyszukiwanie aktualnych rekomendacji postępowania klinicznego i rekomendacji refundacyjnych, dotyczących zastosowania wigabatryny w zespole Westa, w bazach bibliograficznych i serwisach internetowych instytucji i towarzystw naukowych. Nie stosowano ograniczeń czasowych ani językowych.

### 9.1. Rekomendacje kliniczne

Tabela 43. Rekomendacje kliniczne [opracowanie własne].

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
European Paediatric Neurology Society,	Postępowanie przy epilepsji	Opinia grupy ekspertów	Wigabatryna jest rekomendowana jako lek I rzutu przy zespole Westa powiązany ze stwardnieniem

Europa, 2012 <u>Źródła finansowania:</u> brak danych/grant Novartis.	powiązanej ze stwardnieniem guzowatym		guzowatym Powinna zostać przepisana ze świadomością możliwych skutków ubocznych i próbą ich minimalizacji (niskie dawki dla krótkich okresów).
Opinia europejskich ekspertów, Europa, 2007 <u>Źródła finansowania:</u> Shainberg Foundation	Leczenie epilepsji u dzieci	Opinia grupy ekspertów	Wigabatryna jest rekomendowana jako lek pierwszego rzutu w leczeniu zespołu Westa spowodowanego stwardnieniem guzowatym. Może być również lekiem z wyboru w objawowym zespole Westa.
NICE, Wie ka Brytania, 2012 <u>Źródła finansowania:</u> brak danych.	Diagnozowanie i postępowanie w epilepsji u dorosłych i dzieci w podstawowej opiece zdrowotnej oraz opiece specjalistycznej	Przegląd systematyczny	U dzieci z zespołem Westa powiązanych ze stwardnieniem guzowatym zaleca się w pierwszej kolejności wigabatrynę, a w przypadku zespołu Westa niezwiązanego ze stwardnieniem guzowatym wigabatryna jest jedną z alternatyw. Podczas leczenia należy rozważyć korzyść do ryzyka.
British Epilepsy Association, Wie ka Brytania 2012 <u>Źródła finansowania:</u> brak danych.	Zespół Westa	Nie określono	Wigabatryna jest jednym z rekomendowanych leków w zespole Westa. Może być związana z występowaniem pewnych zdarzeń niepożądanych.
Läkemedelsverket, Szwecja, 2011 <u>Źródła finansowania:</u> brak danych.	Leczenie farmakologiczne epilepsji	Nie określono	Przy zdiagnozowanym stwardnieniu guzowatym jako lek pierwszego rzutu zalecana jest wigabatryna. W innych przypadkach po niepowodzeniu leczenia tetrakozaktydem zaleca się ją jako terapię dodaną. Przy dobrych efektach wigabatryny, leczenie powinno być kontynuowane najniższą możliwą dawką przez maksymalnie sześć miesięcy przy stwardnieniu guzowatym i maksymalnie trzy miesiące przy innych stanach.
SIGN, Szkocja, 2005 <u>Źródła finansowania:</u> brak danych.	Diagnozowanie i postępowanie w epilepsji u dzieci i młodzieży	Rekomendacja kat. B (1+, czyli dobrze przeprowadzona metaanaliza, przegląd systematyczny RCT lub RCT z małym ryzykiem błędu)	W syndromie Westa spowodowanym stwardnieniem guzowatym wigabatryna jest skuteczniejsza od kortykosteroidów.
ACTA Neurologica Belgica, Belgia, 2011 <u>Źródła finansowania:</u> brak danych.	Zespoły padaczkowe: różnice w leczeniu u niemowląt, dzieci i młodzieży	Przegląd systematyczny	Wigabatryna jest rozważana jako lek pierwszego rzutu w zespole Westa.
American Academy of Neurology, USA, 2012 <u>Źródła finansowania:</u> American Academy of Neurology and the Child Neurology Society.	Leczenie napadów zgięciowych	Przegląd systematyczny	Wigabatryna może być rozważana w krótkookresowym leczeniu napadów zgięciowych. Krótszy czas od ujawnienia się napadów do rozpoczęcia leczenia wigabatryną prowadzi do lepszych długoterminowych rezultatów.
Infantile Spasms Working Group, USA, 2010 <u>Źródła finansowania:</u> granty z Questcor Pharmaceuticals, Union City CA i Lundbeck Incorporated, Deerfield IL (wcześniej Ovation Pharmaceuticals)	Napady zgięciowe	Przegląd systematyczny	Wigabatryna (obok ACTH) jest jedynym lekiem o udowodnionej skuteczności w opanowywaniu napadów zgięciowych oraz znoszeniu hipsarytmii w zapisie EEG. Wskazana jest ocena skuteczności leczenia wigabatryną (po 2 tyg. lub mniej) w celu szybkiej zmiany leczenia, jeśli długoterminowa terapia (powyżej 3 miesięcy) wydaje się być nieskuteczna lub może prowadzić do poważnych skutków niepożądanych.

W 1998 r. w Prescrire podano, że wigabatryna może hamować napady zgięciowe, szczególnie wynikające ze stwardnienia guzowatego (oznaczenie: oferująca korzyść<sup>5</sup>). U dzieci z zespołem Westa wigabatrynę w monoterapii oceniono w 3 badaniach porównawczych. Jednak mała liczba pacjentów, włączona do nich, utrudnia wnioskowanie dotyczące skuteczności. Jednak kilkudniowe leczenie

<sup>5</sup> Taki produkt ma potencjalną wartość, ale prawdopodobnie nie będzie miał dużego wpływu w tym obszarze.

wigabatryną zmniejszało napady zgięciowe u większego odsetka pacjentów niż placebo lub steroidy. W związku z tym, wigabatryna wydaje się być skuteczniejsza w stwardnieniu guzowatym. Efekty czasem przemijają pomimo kontynuowania terapii, napady lub inne typy padaczki mają miejsce u ok 50% osób, u których wystąpiła wcześniej poprawa. W badaniu porównującym wigabatrynę do ACTH, jej mniejsza początkowa skuteczność została częściowo skompensowana przez mniejszą częstość nawrotów i innych typów napadów. Wigabatryna jest skuteczna u niektórych dzieci, które wykazały oporność na ACTH lub steroidy. Podobnie jak steroidy i ACTH, nie ma dowodów, że wigabatryna poprawia psychomotoryczny rozwój u dzieci w długoterminowej obserwacji. W badaniach porównawczych częstość zdarzeń niepożądanych była znamienne statystycznie niższa w grupie wigabatryny w porównaniu do steroidów. Większość stanowiły relatywnie łagodne neuropsychiczne zdarzenia niepożądane, ale wątpliwości wzbudza również prawdopodobna neurotoksyczność lub toksyczność związana ze wzrokiem podczas długoterminowego podawania wigabatryny. <http://english.prescrire.org/en/Summary.aspx> data dostępu 11.07.2014 r.

Wigabatryna jest zalecana w I linii leczenia zespołu Westa, szczególnie w wypadku gdy jest on powiązany ze stwardnieniem guzowatym. Może być także stosowana jako jedna z opcji w objawowym zespole Westa. Wiele wytycznych zwraca jednak uwagę na możliwe skutki uboczne i konieczność minimalizacji dawki.

## 9.2. Rekomendacje refundacyjne

Tabela 44. Rekomendacje refundacyjne [opracowanie własne].

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
HAS (Francja), 1998, 2001, 2006, 2011	Przedłużenie obecności na liście leków refundowanych	<b>Zalecenia:</b> Pozostanie leku Sabril na liście leków refundowanych. <b>Uzasadnienie:</b> Nie ma alternatywy terapeutycznej w pełni porównywalnej do wigabatryny we wskazaniu napadów zgięciowych, ale istnieją inne metody leczenia padaczki częściowo lekoopornej.
PTAC (Nowa Zelandia), 2008	Vigabatrin (Sabril) w leczeniu napadów zgięciowych	<b>Zalecenia:</b> Rekomendowane jest rozszerzenie dostępu do wigabatryny, w celu włączenia leczenia pierwszego rzutu w napadach zgięciowych. <b>Uzasadnienie:</b> Wigabatryna ma wysoką skuteczność w leczeniu napadów zgięciowych powiązanych ze stwardnieniem guzowatym. Liczba pacjentów korzystających z rozszerzenia refundacji byłaby mniejsza niż 20 osób na rok. Z tego powodu ryzyko finansowe byłoby niskie.

Francuski HAS co kilka lat rekomenduje przedłużenie refundacji wigabatryny w leczeniu napadów zgięciowych, ze względu na brak alternatywy terapeutycznej w ich leczeniu. Nowozelandzka PTAC w 2008 roku rekomendowała rozszerzenie refundacji wigabatryny, tak aby objęła ona leczenie w pierwszym rzucie napadów zgięciowych tym właśnie lekiem.

## 9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Tabela 45. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące wigabatryny w zespole Westa – podsumowanie [opracowanie własne].

Rekomendacje	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
			Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	
kliniczne	Europa	European Paediatric Neurology Society, 2012	+			Wigabatryna w I linii leczenia ZW (stwardnienie guzowate) – toksyczność oczu
	Europa	Opinia europejskich ekspertów, 2007	+			Wigabatryna w I linii leczenia ZW (stwardnienie guzowate) i jedna z opcji w objawowym ZW
	Wielka Brytania	NICE, 2012	+			Wigabatryna w I linii leczenia ZW (stwardnienie guzowate) i jedna z opcji w ZW (niewynikającym ze stwardnienia guzowatego)
	Wielka Brytania	British Epilepsy Association, 2012	+			Wigabatryna w ZW.
	Szwecja	Läkemedelsverket, 2011	+			Wigabatryna w I linii leczenia ZW (stwardnienie guzowate) lub w II linii leczenia jako terapia dodana (inne etiologie).
	Szkocja	SIGN, 2005	+			Wigabatryna w I linii leczenia ZW (stwardnienie guzowate).

	Belgia	ACTA Neurologica Belgica, 2011	+			Wigabatryna w I linii leczenia ZW
	USA	American Academy of Neurology, 2012	+			Wigabatryna jedna z opcji w ZW
	USA	Infantile Spasms Working Group, 2010	+			Wigabatryna jedna z opcji w I linii leczenia ZW.
refundacyjne	Francja	HAS, 1998, 2001, 2006, 2011	+			Brak alternatyw w ZW.
	Nowa Zelandia	PTAC, 2008	+			Technologia skuteczna, rozszerzenie wskazania – mała populacja, niskie koszty.

ZW – zespół Westa.

## 10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

Tabela 46. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA [wg wniosków refundacyjnych].

	Kraj					Kraj				
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

[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]	[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]	[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]	[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]	[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]



<sup>6</sup> <http://www.aotm.gov.pl/www/index.php?id=830>



## 11. Opinie ekspertów

### Opinie ekspertów klinicznych

Tabela 47. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania Sabril (wigabatryna) w monoterapii napadów padaczkowych u niemowląt (zespół Westa).

Ekspert	Argumenty za finansowaniem	Argumenty przeciw finansowaniu	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
Prof. dr hab. n. med. Sergiusz Józwiak	„Wigabatryna zarejestrowana jest do leczenia w monoterapii w zespole Westa. W tym wskazaniu, jako lek od którego należy rozpoczynać leczenie zespołu Westa, rekomendowana jest ona do stosowania także przez większość rekomendacji w epileptologii dziecięcej. Obecnie w Polsce wigabatryna nie jest refundowana jako lek pierwszego rzutu w zespole Westa. (...) Wigabatryna jest szczególnie skuteczna w napadach padaczki związanych z zespołem Westa i jest we wszystkich rekomendacjach zalecana jako lek pierwszego wyboru w tym rodzaju padaczki. Wcześniej włączona pozwala niejednokrotnie na stosowanie w monoterapii, a zatem, poza niewątpliwymi korzyściami dla zdrowia chorych dzieci, ogranicza także koszty związane z wdrażaniem dalszych leków, a potem leczeniem skutków lekoopornej padaczki. Związane z brakiem refundacji ograniczenie stosowania wigabatryny w leczeniu zespołu Westa przyczynia się zapewne do wzrostu odsetka lekoopornej padaczki u niemowląt i późniejszego upośledzenia umysłowego tych dzieci”.	„Nie ma przeciwwskazań do finansowania”.	„Stosowanie wigabatryny jako pierwszego leku w monoterapii zespołu Westa wiąże się ze skutecznym, niż w przypadku innych leków leczeniem. Szybciej dochodzi do opanowania napadów, a co za tym idzie, mniejsze jest prawdopodobieństwo rozwoju padaczki lekoopornej i jej konsekwencji w postaci opóźnienia rozwoju umysłowego (dotyczy dzieci poniżej 2 roku życia). Skuteczniejsze leczenie, możliwe opanowanie napadów jednym lekiem, obniża także koszty leczenia, które w przypadku padaczek lekoopornych i politerapii są bardzo wysokie”.
	„Sabril (wigabatryna) jest skuteczny w leczeniu napadów skłonów u około 70% dzieci”.	Nie podano.	„Własne dane empiryczne również wskazują na skuteczność Sabrilu u większości dzieci z zespołem Westa”.
	„Lek ten stosowany od ok II dekady, jako lek I rzutu w leczeniu zespołu Westa jest lekiem o wysokiej skuteczności. Oceniając jego skuteczność w zespole Westa, można z całą pewnością stwierdzić, że z chwilą wprowadzenia VGB w latach 90-tych, leczenie napadów zgięciowych uległo istotnej poprawie. Skuteczność VGB porównywalna jest z ACTH, przy mniejszym odsetku objawów niepożądanych [Nabbout i wsp. 2001]. Nad sterydami ma tę przewagę, że jest tani, daje mniej objawów niepożądanych, skraca czas hospitalizacji, wykazuje szybko skuteczność (w ciągu 1-14 dni). Jest lekiem I-go wyboru u dzieci ze stwardnieniem guzowatym (fakomatozą). Sabril okazał się skuteczniejszy niż ACTH u chorych ze stwardnieniem guzowatym oraz wadami mózgu. Aktualny koszt leku nierefundowanego jest dość znaczny dla młodych rodziców i nie powinien stanowić bariery w skutecznym leczeniu dzieci z zespołem Westa. Nie leczony lub źle leczony zespół Westa prowadzi nieuchronnie do upośledzenia rozwoju umysłowego chorego, zwiększając tym samym koszty bezpośrednie i pośrednie leczenia chorego na padaczkę. Rachunek ekonomiczny, poza innymi powodami, przemawia za finansowaniem leku ze środków publicznych	„Zdecydowanie należy lek refundować”.	Uzasadnienie podane obok, jest tożsame ze stanowiskiem eksperta, „dla dobra chorego, jego rodziny i dobra społecznego”.

Wszyscy eksperci kliniczni są za finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Sabril (wigabatryna) we wnioskowanym wskazaniu. Eksperti zwracali uwagę na skuteczność przedmiotowego leczenia oraz fakt, że jest ono zalecane w wytycznych postępowania klinicznego.

### Opinie organizacji reprezentujących pacjentów

Nie dotyczy.

## 12. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktów leczniczych: Sabril (wigabatryna) tabl. powł., 500 mg, 100 tabl. i granulat do sporządzania roztworu doustnego, 500 mg, 50 saszetek we wskazaniu: monoterapia napadów padaczkowych u niemowląt (zespół Westa), wpłynął do AOTM, w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji.

Aktualnie produkt leczniczy Sabril jest refundowany ze środków publicznych we wskazaniach: padaczka oporna na leczenie (zgodnie z rejestracją) oraz stany napadowe w przebiegu stwardnienia guzowatego – monoterapia (poza rejestracją). Lek jest dostępny w aptece na receptę z odpłatnością ryczałtową. Wnioskodawca ubiega się o rozszerzenie wskazań refundacyjnych, [REDAKTOWANE]

### Problem zdrowotny

Zespół Westa (ZW) jest nietypowym zespołem padaczkowym wieku dziecięcego. Zapadalność na niego wynosi 2-3 na 10 000 żywych urodzeń, a chorobowość: 1,5-2 na 10 000 dzieci. Pierwsze objawy pojawiają się w okresie niemowlęcym (4-7 m.ż.) w postaci stopniowo zwiększającej się liczby serii napadów zgięciowych. Charakterystyczne jest także wystąpienie: hipsarytmia w zapisie EEG oraz różny stopień opóźnienia rozwoju. Celem leczenia jest głównie minimalizacja napadów, a także optymalizacja funkcjonowania emocjonalnego i społecznego dziecka. W leczeniu stosuje się najczęściej: wigabatrynę lub hormon adrenokortykotropowy (ACTH).

### Alternatywne technologie medyczne

W analizach wnioskodawca jako komparator przyjął [REDAKTOWANE]

Biorąc pod uwagę polskie wytyczne HTA wnioskodawca mógł się porównać także z ACTH, który jest technologią skuteczną, stosowaną we wnioskowanym wskazaniu, zalecaną w wytycznych klinicznych oraz może być częściowo zastąpiona przez wigabatrynę.

### Skuteczność kliniczna

### Skuteczność praktyczna

### Bezpieczeństwo stosowania

Według ChPL Sabril najczęstszymi działaniami niepożądanymi występującymi po leczeniu wigabatryną są: senność, ubytki pola widzenia, zmęczenie oraz u dzieci – podniecenie i niepokój psychoruchowy.

Zgodnie z dodatkowymi informacjami wigabatryna znajduje się w programie monitorującym jej bezpieczeństwo stosowania (REMS), szczególnie ze względu na ryzyko utraty wzroku. Po jej stosowaniu raportowano działania niepożądane skóry i tkanki podskórnej (obrzęk naczynioruchowy, wysypka grudkowo-plamista, świąd, zespół Stevens-Johnsona, toksyczna nekroliza naskórka), koszmary nocne, przemoc, przerost dziąseł, neuropatię nerwu wzrokowego, przyrost masy ciała.

#### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa**

Należy mieć na uwadze, że wyniki mają ograniczenia, z których najważniejsze to:

#### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Analiza wpływu na budżet oceniała obciążenia budżetowe NFZ związane z finansowaniem ze środków publicznych preparatu Sabril (wigabatryna) stosowanego w monoterapii leczenia napadów padaczkowych u dzieci z zespołem Westa.

Analiza BIA wnioskodawcy była niskiej jakości, opisy oraz model dołączony do analizy nie pozwalały na pełną weryfikację przedstawionych wyników.

#### **Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

#### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

#### **Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Odnaleziono 9 wytycznych klinicznych (2 europejskie, 2 brytyjskie, szwedzką, szkocką, belgijską i 2 amerykańskie), w których zaleca się stosowanie wigabatryna jako jednej z opcji w zespole Westa. Lek ten jest rekomendowany w I linii leczenia zespołu Westa powiązanego ze stwardnieniem guzowatym.

Odnaleziono również 2 rekomendacje refundacyjne (francuską i nowozelandzką) zalecające finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Sabril, m.in. w monoterapii zespołu Westa (francuska) lub w I linii leczenia zespołu Westa (nowozelandzka). W rekomendacjach zwracano uwagę na brak alternatyw lub też skuteczność terapii i niedużą populację pacjentów (nie za wysokie ryzyko finansowe).

#### **Uwagi dodatkowe**

Należy mieć na uwadze, że zarówno analizę ekonomiczną, jak i wpływu na budżet wykonano [redacted] zespołu Westa, natomiast wnioskowane wskazanie dotyczy monoterapii, [redacted]. Jest to zatem uproszczenie, ponieważ zgodnie z danymi wnioskodawcy, lek może być także podawany [redacted] w monoterapii (patrz pkt. 5.1. niniejszej AWA).

## 13. Źródła

### Piśmiennictwo

<b>ACTA NB 2011</b>	M. Foulon et al., Epileptic syndromes: differential treatment in infants, children, and adolescents, Acta Neurologica Belgica, 2011
<b>ANN 2012</b>	Go CY., Mackay MT., Weiss SK., Adams-Webber T., Ashwal S., Snead OC., Evidence-based guideline update: Medical treatment of infantile spasms Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. Neurology 2012;78;1974-1980
<b>BEA 2012</b>	British Epilepsy Agency, West syndrome (infantile spasms) <a href="https://www.epilepsy.org.uk/info/syndromes/west-syndrome-infantile-spasms">https://www.epilepsy.org.uk/info/syndromes/west-syndrome-infantile-spasms</a>
<b>Czochańska 2008</b>	Czochańska J. Choroby układu nerwowego i zaburzenia psychiczne, Kubicka K. Kawalec W. (red) Pediatria. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, tom 2, Warszawa 2008, str. 499
<b>DPL NFZ</b>	Dane NFZ o wartości refundacji cen leków od stycznia do grudnia 2013 roku: <a href="http://nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&amp;dzialnr=2&amp;artnr=6043">http://nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&amp;dzialnr=2&amp;artnr=6043</a> [dostęp: 26.03.2014].
<b>EMA</b>	Strona internetowa European Medicines Agency <a href="http://www.ema.europa.eu/ema/">http://www.ema.europa.eu/ema/</a>
<b>EPNS 2012</b>	Curatolo P, et al., Management of epilepsy associated with tuberous sclerosis complex (TSC): Clinical recommendations, European Paediatric Neurology Society, European Journal of Paediatric Neurology (2012), doi:10.1016/j.ejpn.2012.05.004
<b>FDA</b>	Strona internetowa U.S. Food and Drug Administration <a href="http://www.fda.gov/">http://www.fda.gov/</a>
<b>GNP 2009</b>	Bernhard Schmitt et al., Therapie der Blitz-Nick-Salaam-Epilepsie (West-Syndrom), Gesellschaft für Neuropädiatrie, 2009
<b>HAS 1998</b>	Haute Autorité de Santé COMMISSION DE LA TRANSPARENCE AVIS DE LA COMMISSION 8 avril 1998 Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de trois ans par arrêté 5 mai 1995 (JO du 7 mai 1995). SABRIL 500 mg, comprimé pelliculé (B/60) SABRIL 0,5 g, poudre pour solution buvable en sachets (B/60) <a href="http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/bdm/fiche/index_fic_sp_avis.php?p_code_cip=3400955690061&amp;p_menu=FICHE&amp;p_site=">http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/bdm/fiche/index_fic_sp_avis.php?p_code_cip=3400955690061&amp;p_menu=FICHE&amp;p_site=</a>
<b>HAS 2001</b>	Haute Autorité de Santé AVIS DE LA COMMISSION 9 mai 2001 Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de trois ans par arrêté du 6 juillet 1998 - (J.O. du 25 juillet 1998) SABRIL 500mg comprimé pelliculé - Boîte de 60 SABRIL 0,5g, poudre pour solution buvable en sachets - Boîte de 60
<b>HAS 2006</b>	Haute Autorité de Santé COMMISSION DE LA TRANSPARENCE AVIS 04 octobre 2006 Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans à compter du 25 juillet 2001 (JO du 24 octobre 2001). SABRIL 500 mg, comprimé pelliculé Boîte de 60 comprimés (CIP : 337 804.1) SABRIL 500 mg, granulés pour solution buvable en sachet-dose Boîte de 60 sachets de 0,5 g (CIP : 337 806.4)
<b>HAS 2011</b>	Haute Autorité de Santé COMMISSION DE LA TRANSPARENCE AVIS 21 septembre 2011 Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans à compter du 25 juillet 2006 (JO du 28 octobre 2008). SABRIL 500 mg, comprimé pelliculé B/60 CIP : 337 804-1 SABRIL 500 mg, granulés pour solution buvable en sachet-dose 60 sachets CIP : 337 806-4

[REDACTED]	[REDACTED]
<b>ISWG 2010</b>	J.M. Pellock et al., Infantile spasms: a U.S. consensus report., 2010
<b>Jóźwiak 2010</b>	Jóźwiak S., Kotulska K., Aktualne rekomendacje w leczeniu padaczki i zespołów padaczkowych u dzieci i młodzieży. Vol. 19/2010, nr 38
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Läkemedelsverket 2011</b>	Läkemedelsverket, Läkemedelsbehandling av epilepsi – ny recommendation, 2011
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Mazurkiewicz-Beldzińska 2010</b>	Mazurkiewicz-Beldzińska M., Zespoły dziecięce – ewolucja i rokowanie. Polski Przegląd neurologiczny, 2010, tom 6, supl. A, <a href="http://czasopisma.viamedica.pl/ppn/article/viewFile/19900/15603">http://czasopisma.viamedica.pl/ppn/article/viewFile/19900/15603</a> data dostępu 30.06.2014 r.
<b>Mazurkiewicz-Beldzińska 2012</b>	Mazurkiewicz-Beldzińska M., Leczenie padaczki u dzieci i młodzieży. Padaczka Tom 1, Termedia wydawnictwa medyczne <a href="http://www.termedia.pl/f/docs/Padaczka.pdf">http://www.termedia.pl/f/docs/Padaczka.pdf</a> data dostępu 01.07.2014 r.
[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Mojs 2007</b>	Mojs E., Gajewska E., Samborski W., Problemy diagnostyczne i terapeutyczne dzieci z zespołem Westa. Roczniki Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie. 2007, 53, 1, 68-71 <a href="http://www.pum.edu.pl/_data/assets/pdf_file/0017/13283/3476_10.pdf">http://www.pum.edu.pl/_data/assets/pdf_file/0017/13283/3476_10.pdf</a> data dostępu 01.07.2014 r.
<b>NICE 2012</b>	National Institute for Health and Clinical Excellence, Pharmacological Update of Clinical Guideline 20 The diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care, 2012
<b>Obwieszczenie MZ</b>	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U.14.42).
<b>Opinia europejskich ekspertów 2007</b>	James W. Wheless, Dave F. Clarke, Alexis Arzimanoglou, Daniel Carpenter, Treatment of pediatric epilepsy: European expert opinion, 2007
<b>Prescrire PTAC 2008</b>	Strona internetowa Prescrire <a href="http://english.prescrire.org/en/">http://english.prescrire.org/en/</a> Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee meeting held 23 & 24 July 2008
<b>SIGN 2005</b>	Scottish Intercollegiate Guidelines Network, Diagnosis and management of epilepsies in children and young people. A national clinical guideline, 2005
<b>Steinborn 2008</b>	Steinborn B., Wybrane zagadnienia z neurologii dziecięcej: padaczka wieku rozwojowego i mózgowie porażenie dziecięce – możliwości diagnostyczne i lecznicze. Family Medicine & Primary Care Review 2008, 10, 1: 107-115
<b>Uchwała NFZ</b>	Uchwała Rady NFZ nr 5/2014/II z 20 marca 2014 roku w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2013 r. <a href="http://nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&amp;dzialnr=7&amp;artnr=6041">http://nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&amp;dzialnr=7&amp;artnr=6041</a> [dostęp: 27.03.2014].
<b>URPL</b>	Strona internetowa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych <a href="http://www.urpl.gov.pl/">http://www.urpl.gov.pl/</a>
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Zarządzenie Prezesa NFZ</b>	Zarządzenie Prezesa NFZ nr 82/2013/DSOZ z dnia 17 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna

## 14. Załączniki

- Zal. 1. [redacted] Analiza problemu decyzyjnego, Wigabatryna (Sabril®) w zespole Westa, [redacted] Warszawa 2014
- Zal. 2. [redacted] Analiza kliniczna, Wigabatryna (Sabril®) w zespole Westa, [redacted] Warszawa 2014
- Zal. 3. [redacted] Analiza ekonomiczna, Wigabatryna (Sabril®) w zespole Westa, [redacted] Warszawa 2014
- Zal. 4. [redacted] Analiza wpływu na budżet, Wigabatryna (Sabril®) w zespole Westa, [redacted] Warszawa 2014
- Zal. 5. [redacted] Analiza racjonalizacyjna, Wigabatryna (Sabril®) w zespole Westa, [redacted] Warszawa 2014
- Zal. 6. [redacted] Wigabatryna (Sabril) w zespole Westa – uzupełnienie. [redacted] Warszawa 2014