



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Vigabatrinum
we wskazaniu:
stany napadowe w przebiegu stwardnienia guzowego
– monoterapia

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniu innym niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Opracowanie nr: OT.4220.6.2022
(Aneks do opracowania nr: OT.4321.8.2019)

Data ukończenia: 24 lutego 2022 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy: *nie dotyczy.*

Zakres wyłączenia jawności: *nie dotyczy.*

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: *nie dotyczy.*

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców: *nie dotyczy.*

Zakres wyłączenia jawności: *nie dotyczy.*

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: *nie dotyczy.*

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

Zakres wyłączenia jawności: *nie dotyczy.*

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: *nie dotyczy.*

Spis treści

1. Przedmiot i historia zlecenia	4
2. Rekomendacje kliniczne	5
3. Wskazanie dowodów naukowych	8
3.1. Stany napadowe w przebiegu stwardnienia guzowatego	8
3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych.....	8
3.1.2. Opis badań włączonych do analizy.....	8
3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu.....	11
3.2. Podsumowanie.....	14
4. Źródła.....	16
5. Załączniki.....	17
5.1. Wykaz leków zawierających wigabatrynę finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania	17
5.2. Strategia wyszukiwania publikacji	17

1. Przedmiot i historia zlecenia

W związku z art. 40 ust. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523, z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr OT.4321.8.2019. Na podstawie ww. opracowania wydano pozytywną Opinię Rady Przejrzystości nr [103/2019](#) w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych substancji czynnej vigabatrinum we wskazaniu innym niż wymienione w charakterystyce produktu leczniczego, tj.: stany napadowe w przebiegu stwardnienia guzowatego - monoterapia.

Szczegółowy wykaz leków zawierających ocenianą substancję finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania znajduje się w załączniku 5.1 do niniejszego aneksu.

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednim opracowaniu w zakresie:

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

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 lutego 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2022 r. we wskazaniu stany napadowe w przebiegu stwardnienia guzowatego, refundowane są obecnie 2 produkty lecznicze zawierające substancję czynną vigabatrinum:

- Sabril, tabl. powł., 500 mg (grupa limitowa: 162.2 Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego – wigabatryna – stałe postacie farmaceutyczne)
- Sabril, granuląt do sporządzania roztworu doustnego, 500 mg (grupa limitowa: 162.1 Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego – wigabatryna – płynne postacie farmaceutyczne)

oraz są obecnie finansowane ze środków publicznych i dostępne w aptece na receptę za odpłatnością ryczałtową we wskazaniach:

- padaczka oporna na leczenie;
- zespół Westa;
- we wskazaniu pozarejestryjnym: stany napadowe w przebiegu stwardnienia guzowatego – monoterapia.

Produkt leczniczy Sabril posiada pozwolenie wydane przez Prezesa Urzędu w procedurach narodowej. Zgodnie z ChPL Sabril ma wskazania rejestracyjne:

- leczenie w skojarzeniu z innymi lekami przeciwpadaczkowymi u pacjentów z napadami częściowymi opornymi na leczenie, które są lub nie są wtórnie uogólnione, w przypadku, gdy wszystkie inne leki przeciwpadaczkowe stosowane w skojarzeniu są niewystarczające lub źle tolerowane;
- monoterapia napadów padaczkowych u niemowląt (zespół Westa).

W Polsce dopuszczony do obrotu jest także produkt leczniczy zawierający wigabatrynę: Kigabeq, posiadający pozwolenie wydane przez Komisję Europejską w procedurze scentralizowanej¹. Zgodnie z ChPL produkt leczniczy Kigabeq (wigabatryna) jest wskazany do stosowania u niemowląt i dzieci w wieku od 1 miesiąca do poniżej 7 roku życia w: monoterapii napadów padaczkowych wieku niemowlęcego (zespół Westa); leczeniu w skojarzeniu z innymi przeciwpadaczkowymi produktami leczniczymi napadów częściowych opornych na leczenie (ogniskowe napady padaczkowe), które są lub nie są wtórnie uogólnione, w przypadku gdy wszystkie inne właściwe skojarzenia przeciwpadaczkowych produktów leczniczych okazały się niewystarczające lub źle tolerowane.

Biorąc pod uwagę powyższe informacje oraz zakres wskazań rejestracyjnych dla produktu Sabril, w niniejszym opracowaniu uwzględniono populację pacjentów ze stwardnieniem guzowatym, u których stosowano wigabatrynę w monoterapii w leczeniu napadów innych niż napady zgięciowe w przebiegu zespołu Westa.

¹ URPL (strona: <https://rejestrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> - dostęp 23.02.2022 r.)

2. Rekomendacje kliniczne

W dniu 16.02.2022 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w opracowaniu AOTMiT z 2019 roku.

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej opublikowanych od 2019 roku przeszukano następujące źródła:

- polskie: Polskie Towarzystwo Neurologów Dziecięcych (www.ptnd.pl), Polskie Towarzystwo Epileptologii (www.epilepsy.org.pl).
- ogólnoeuropejskie: European Tuberous Sclerosis Associations (<http://e-tsc.eu/>), European Paediatric Neurology Society (www.epns.info)
- światowe: International League Against Epilepsy (www.ilae.org), Tuberous Sclerosis International (<https://www.tscinternational.org>), Tuberous Sclerosis Alliance (www.tsalliance.org)
- inne: Guidelines International Network (<http://www.g-i-n.net/>), National Institute for Health and Care Excellence (<https://www.nice.org.uk/guidance>), Scottish Intercollegiate Guidelines Network (<http://www.sign.ac.uk>), Royal Collage of Paediatrics and Child Health (<https://www.rcpch.ac.uk/>), Child Neurology Society (<https://www.childneurologysociety.org>), American Academy of Neurology (www.aan.com), American Epilepsy Society (<https://www.aesnet.org>).

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych: tuberous sclerosis complex.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
<p>ITSCCG 2021 (Międzynarodowe)</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące leczenia stwardnienia guzowego</u></p> <p>Istnieją mocne dowody na skuteczność wigabatryny w leczeniu napadów zgięciowych związanych z TSC, dlatego jako leczenie 1. rzutu zalecana jest wigabatryna.</p> <p>Osoba przepisująca lek powinna być świadoma możliwych działań niepożądanych, zwłaszcza potencjalnej toksyczności siatkówkowej związanej z utratą widzenia peryferyjnego.</p> <p>Jeśli w ciągu dwóch tygodni nie nastąpi ustąpienie wzorca hipsarytmii w zapisie EEG (jeśli jest obecny) i napadów zgięciowych, jako leczenie 2. rzutu należy zastosować: hormon adrenokortykotropowy (ACTH), syntetyczny hormon adrenokortykotropowy lub prednizolon (kategoria 1).</p> <p>Poza napadami zgięciowymi, wybór leków przeciwpadaczkowych lub terapii dietetycznej w przypadku TSC powinien być taki sam, jak w przypadku innych padaczek. Inhibitor mTOR, ewerolimus i kannabidiol, zostały ocenione w badaniach RCT w leczeniu napadów padaczkowych w TSC i stwierdzono, że są skuteczne i dobrze tolerowane (kategoria 1).</p> <p>Zarówno ewerolimus jak i kannabidiol są obecnie zatwierdzone przez wiele organów regulacyjnych do wspomagającego leczenia napadów związanych z TSC. Jednak nie istnieją żadne dane porównawcze dotyczące skuteczności, które zalecałyby stosowanie konkretnych leków przeciwpadaczkowych, ewerolimusu lub kannabidiolu.</p> <p>Klinicyści powinni mieć świadomość, że zarówno ewerolimus, jak i kannabidiol mają istotne interakcje z innymi lekami przeciwpadaczkowymi, w tym między sobą. Interwencje dietetyczne, w tym dieta ketogenna lub leczenie o niskim indeksie gl kemicznym, mogą być skuteczną terapią nefarmakologiczną u pacjentów z TSC z nieuleczalną padaczką, w tym napadami zgięciowymi opornymi na wigabatrynę i terapię hormonalną. Operację padaczki należy rozważyć u pacjentów z opornym na leczenie TSC, szczególnie po niepowodzeniu trzech leków.</p> <p>Szczególną uwagę należy zwrócić na dzieci w młodszy wieku doświadczające regresji neurologicznej, a ocenę pod kątem operacji należy przeprowadzić w wyspecjalizowanych ośrodkach leczenia padaczki z doświadczeniem i wiedzą w zakresie TSC (kategoria 2A). Stymulację nerwu błędnego można zastosować w przypadku TSC w przypadku padaczki medycznie opornej, jeśli zabieg chirurgiczny jest nieskuteczny lub nie stanowi opcji. Istnieją wczesne dane sugerujące, że neurostymulacja może być skuteczna u wybranych dorosłych z TSC i nieuleczalnymi napadami.</p> <p><u>Kategorie rekomendacji i klasyfikacja dowodów naukowych:</u></p> <p>1 - W oparciu o dowody wysokiego poziomu istnieje jednolity konsensus, że interwencja jest właściwa (co najmniej jedno przekonujące badanie klasy I lub dwa przekonujące i spójne badania klasy II lub trzy przekonujące i spójne badania klasy III)</p> <p>2A - W oparciu o dowody niższego poziomu istnieje jednolity konsensus, że interwencja jest właściwa (co najmniej jedno przekonujące badanie klasy II lub co najmniej dwa przekonujące i spójne badania klasy II)</p> <p>2B - W oparciu o dowody niższego poziomu istnieje konsensus, że interwencja jest właściwa (co najmniej jedno przekonujące badanie klasy III lub co najmniej dwa przekonujące i spójne badania klasy IV)</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	<p>3 - W oparciu o dowody z dowolnego poziomu, nie jest możliwe osiągnięcie konsensusu, co do wyboru właściwej interwencji (badania klasy I-IV, które są sprzeczne lub nieodpowiednie, by sformułować konsensus)</p> <p>Klasa I: dowody dostarczone przez prospektywne, randomizowane, kontrolowane badania kliniczne z zamaskowaną oceną wyników, w reprezentatywnej populacji.</p> <p>Klasa II: dowody dostarczone przez prospektywne badanie kohortowe z dopasowaną grupą w reprezentatywnej populacji z zamaskowaną oceną wyników.</p> <p>Klasa III: dowody dostarczone przez wszystkie inne kontrolowane badania (w tym dobrze zdefiniowane kontrole historii naturalnej choroby lub pacjentów służących jako kontrole własne) w reprezentatywnej populacji, gdzie ocena wyniku jest niezależna od leczenia pacjenta.</p> <p>Klasa IV: dowody dostarczone przez niekontrolowane badania, serie przypadków, opisy przypadków lub opinię eksperta.</p>
SIGN 2021 (Szkocja)	<p><u>Leczenie epilepsji u dzieci i młodych pacjentów</u> <u>Napady zgięciowe związane z TSC</u></p> <p>NICE zaleca wigabatrynę jako leczenie 1. rzutu u niemowląt z napadami zgięciowymi spowodowanymi stwardnieniem guzowatym. Jeśli wigabatryna jest nieskuteczna, należy podać steroid (prednizolon lub ACTH), po starannym rozważeniu stosunku ryzyka do korzyści. Zalecenie to było oparte na dowodach niskiej jakości, które wykazały, że wigabatryna była bardziej skuteczna w powstrzymaniu napadów zgięciowych niż sterydy. U pacjentów przyjmujących wigabatrynę zaobserwowano również ustąpienie hipsarytmii. [4]</p> <p>W przeglądzie Cochrane dotyczącym leczenia napadów zgięciowych zidentyfikowano dwa małe, słabej jakości badania, w których stwierdzono, że wigabatryna jest skuteczniejsza niż hydrokortyzon w powstrzymaniu napadów [1++]</p> <p>Wigabatryna wiąże się z istotnymi zdarzeniami niepożądanymi i wymaga starannego dawkowania i monitorowania. [4]</p> <p>Wigabatryna powinna być traktowana jako lek 1. rzutu w napadach zgięciowych u dzieci ze stwardnieniem guzowatym. Dzieci, którym przepisano wigabatrynę, należy ściśle monitorować pod kątem zdarzeń niepożądanych. [R]</p> <p><u>Poziom dowodów:</u></p> <p>1++ Wysokiej jakości metaanalizy, systematyczne przeglądy RCT lub RCT z bardzo niskim ryzykiem błędu systematycznego</p> <p>1+ Dobrze przeprowadzone metaanalizy, przeglądy systematyczne lub RCT z niskim ryzykiem błędu systematycznego</p> <p>1– Metaanalizy, przeglądy systematyczne lub RCT o wysokim ryzyku błędu systematycznego</p> <p>2++ Wysokiej jakości przeglądy systematyczne badań kliniczno-kontrolnych lub badań kohortowych</p> <p>Wysokiej jakości badania kliniczno-kontrolne lub badania kohortowe o bardzo niskim ryzyku czynników zakłócających lub błędów i wysokim prawdopodobieństwem, że związek jest przyczynowy</p> <p>2+ Dobrze przeprowadzone badania kliniczno-kontrolne lub badania kohortowe z niskim ryzykiem czynników zakłócających lub błędów i umiarkowanym prawdopodobieństwem, że związek jest przyczynowy</p> <p>2 – Badania kliniczno-kontrolne lub badania kohortowe o wysokim ryzyku czynników zakłócających lub błędów oraz znaczącym ryzykiem, że związek nie jest przyczynowy</p> <p>3 Badania nieanalityczne, np. opisy przypadków, serie przypadków</p> <p>4 Opinia eksperta</p> <p><u>Rekomendacje:</u></p> <p>R - W przypadku „mocnych” zaleceń dotyczących interwencji, które „powinny” być zastosowane, grupa opracowująca wytyczne jest przekonana, że w przypadku zdecydowanej większości pacjentów interwencja (lub interwencje) przyniesie więcej pożytku niż szkody. W przypadku „mocnych” zaleceń dotyczących interwencji, których „nie należy” stosować, grupa opracowująca wytyczne jest przekonana, że w przypadku zdecydowanej większości pacjentów interwencja (lub interwencje) przyniesie więcej szkody niż pożytku.</p> <p>R - W przypadku „warunkowych” zaleceń dotyczących interwencji, które należy „rozpatrzyć”, grupa opracowująca wytyczne jest przekonana, że interwencja przyniesie więcej pożytku niż szkody dla większości pacjentów. W związku z tym wybór interwencji jest bardziej prawdopodobny w zależności od wartości i preferencji danej osoby, dlatego pracownik służby zdrowia powinien poświęcić więcej czasu na omawianie opcji z pacjentem.</p>
CNS-PERC 2020 (USA)	<p><u>Leczenie napadów zgięciowych w trakcie pandemii COVID-19</u></p> <p>W przypadku TSC preferowana jest wigabatryna, o ile jest natychmiast dostępna. Jeśli dostęp jest opóźniony, czekając na wigabatrynę, można zainicjować leczenie doustnym prednizolonem i wykonać echokardiogram. [zalecenie „trwałe”]</p> <p>Napady zgięciowe towarzyszące TSC szczególnie dobrze reagują na wigabatrynę. Jednak dostęp do leków z aptek specjalistycznych może być opóźniony podczas pandemii COVID-19, a wczesne leczenie napadów zgięciowych jest niezbędne. Prednizolon jest powszechnie dostępny i można go łatwo rozpocząć w oczekiwaniu na otrzymanie wigabatryny. Istnieją doniesienia, że ACTH zwiększa rozmiar mięśniaków prążkowanych serca, dlatego stosowanie terapii hormonalnej w zespole stwardnienia guzowatego powinno obejmować ocenę echokardiograficzną.</p> <p><u>Brak klasyfikacji rekomendacji i dowodów naukowych.</u></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	Autorzy wskazali, czy każde zalecenie jest „ograniczone” (tj. przeznaczone tylko na kryzys zdrowotny związany z pandemią COVID-19) czy „trwałe” (tj. przeznaczone do przetrwania pandemii). Zalecenia są ukierunkowane na obecną pandemię, ale mogą mieć zastosowanie do przyszłych zakłóceń w świadczeniu opieki zdrowotnej.

Skróty: CNS - Child Neurology Society, ITSCCG - International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group, mTOR – ssaczy cel rapamycyny (ang. mammalian target of rapamycin), PERC - Pediatric Epilepsy Research Committee, SIGN - Scottish Intercollegiate Guidelines Network.

W wyniku wyszukiwania, odnaleziono 3 nowe wytyczne (ITSCCG 2021, SIGN 2021, CNS-PERC 2020) względem wytycznych przedstawionych w poprzednim opracowaniu z 2019 r.

Odnalezione wytyczne są zgodne z wytycznymi przedstawionymi we wcześniejszym opracowaniu i zalecają stosowanie wigabatryny w I linii w analizowanym wskazaniu.

3. Wskazanie dowodów naukowych

3.1. Stany napadowe w przebiegu stwardnienia guzowego

3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Analitycy Agencji przeprowadzili aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2019 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających wigabatrynę w leczeniu stanów napadowych w przebiegu stwardnienia guzowego. Wyszukiwanie przeprowadzono w 16.02.2022 r. w bazach medycznych MEDLINE (via Pubmed), EMBASE oraz Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 29.03.2019 r., tj. do aneksu włączano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w ramach prac nad raportem nr OT.4321.8.2019.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

Populacja: chorzy ze stanami napadowymi w przebiegu stwardnienia guzowego (innymi niż napady zgięciowe (zespół Westa) lub napadami w przebiegu padaczki lekoopornej

Interwencja: wigabatryna

Komparator: bez ograniczeń.

Punkty końcowe: dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania wigabatryny w analizowanej populacji pacjentów.

Typ badań: przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez; randomizowane, kontrolowane badania kliniczne; badania kliniczne nierandomizowane lub jednoramienne; badania obserwacyjne; serie przypadków i opisy przypadków. W przypadku wielu dowodów zdecydowano o kwalifikowaniu w pierwszej kolejności badań o najwyższym poziomie wiarygodności (najwyższej jakości).

Inne: publikacje w języku angielskim i polskim, dostępne w postaci pełnego tekstu.

Przeprowadzoną strategię wyszukiwania przedstawiono w załączniku nr 5.2. do niniejszego opracowania.

3.1.2. Opis badań włączonych do analizy

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono i włączono do analizy 4 badania pierwotne, w których stosowano wigabatrynę w leczeniu napadów u pacjentów ze stwardnieniem guzowym:

- **Kotulska 2021** – badanie RCT/OLT (kohorta łączy ramiona randomizowane i obserwacyjne badania EPISTOP) będące częścią projektu EPISTOP. Przeprowadzono je od marca 2014 do października 2018 r. Planowano przeprowadzić badanie RCT we wszystkich 10 ośrodkach rekrutacyjnych. Jednakże, badanie RCT nie zostało zatwierdzone przez Komisję ds. Etyki w 4 lokalizacjach, stąd badani w tych miejscach byli zapisani do równoległego badania otwartego (OLT), z leczeniem zgodnie z lokalną praktyką kliniczną: postępowanie profilaktyczne w 2 ośrodkach i leczenie konwencjonalne w 2 innych. W badaniu tym porównano bezpieczeństwo i skuteczność profilaktycznego leczenia przeciwpadaczkowego wigabatryną, stosowaną przy pierwszym wykryciu aktywności padaczkopodobnej na wideo-EEG z konwencjonalnym leczeniem przeciwpadaczkowym rozpoczętym po wystąpieniu napadów, zarówno klinicznych, jak i elektrograficznych.
- **De Ridder 2021** – badanie RCT/OLT (kohorta łączy ramiona randomizowane i obserwacyjne badania EPISTOP), w ramach długoterminowej, prospektywnej wieloośrodkowej epileptogenezy, prowadzonej przez zespół stwardnienia guzowego EPISTOP (NCT02098759). Głównym celem projektu EPISTOP była identyfikacja klinicznych i molekularnych biomarkerów epileptogenezy w prospektywnym badaniu klinicznym niemowląt z TSC. Drugim celem projektu EPISTOP było zbadanie potencjalnych korzyści z profilaktycznego leczenia wigabatryną po pojawieniu się wieloogniskowych międzynaopadawych wyładowań padaczkowych IED (ang. interictal epileptiform discharges) w EEG w porównaniu z leczeniem konwencjonalnym, w którym wigabatryna (80-150 mg/kg/dobę) została rozpoczęta dopiero po wystąpieniu klinicznych lub elektrograficznych napadów padaczkowych. Rekrutacja niemowląt do tego badania miała miejsce od listopada 2013 r. do sierpnia 2016 r. w 10 ośrodkach. Mediana wieku w momencie rejestracji wyniosła 28 dni (IQR 14–54 dni).

- **Moavero 2020** – badanie prospektywne mające na celu ocenę skuteczności leczenia wigabatryną rozpoczętego po wystąpieniu napadów padaczkowych (grupa konwencjonalna) lub po pierwszym zarejestrowanym IED w EEG przed pojawieniem się napadów (grupa leczenia wczesnego/prewencyjna). Początkowo zaplanowano randomizowane badanie kliniczne (RCT) we wszystkich ośrodkach, ale niektórzy uczestnicy zostali włączeni do równoległego otwartego badania OLT (ang. open-label trial), z ustalonym leczeniem zgodnie z lokalną praktyką kliniczną. Pacjenci w dwóch ośrodkach otrzymali leczenie profilaktyczne, a w dwóch innych leczenie konwencjonalne. Zarówno w badaniu RCT, jak i OLT kryteria leczenia profilaktycznego i/lub konwencjonalnego, diagnostyka IED oraz system punktacji EEG były identyczne. Pacjenci z napadami klinicznymi i/lub elektrograficznymi we wszystkich ośrodkach otrzymywali leczenie wigabatryną, ale badanie nie było randomizowane. Rekrutacja niemowląt do tego badania miała miejsce od listopada 2013 r. do sierpnia 2016 r. Średni wiek pacjentów w momencie włączenia wynosił 34 dni (0–120 dni), mediana wieku 25,5 dnia.
- **Jóźwiak 2019** – badanie długoterminowe, prospektywne, nierandomizowane, kontrolowane przeprowadzone w Klinice Neurologii i Epileptologii w Centrum Zdrowia Dziecka w Warszawie. Niniejsze badanie jest kontynuacją badania opisanego w publikacji z 2011 r., gdzie raportowano wyniki osiągnięte w ciągu pierwszych 24 miesięcy życia pacjentów. U wszystkich dzieci zdiagnozowano TSC do końca drugiego miesiąca życia według kryteriów Roche et al. Dzieci włączone przed 2006 rokiem były leczone zgodnie ze standardowymi wytycznymi dotyczącymi padaczki i otrzymywały leczenie przeciwpadaczkowe wigabatryną w ciągu tygodnia po pierwszych napadach klinicznych zgłoszonych przez opiekunów lub zarejestrowanych przez personel medyczny (grupa leczenia standardowego). W tej grupie rutynowo wykonywano EEG po wystąpieniu napadu. Niemowlętom włączonym w latach 2006-2008 zaoferowano nowe podejście i włączono je do grupy profilaktycznej. U dzieci przeprowadzono seryjne jednogodzinne nagrania wideo-EEG i leczenie wigabatryną zostało wprowadzone w ciągu tygodnia po zaobserwowaniu wyładowań padaczkowych i przed wystąpieniem jakichkolwiek napadów klinicznych. Pacjenci byli leczeni wigabatryną w dawce 100 do 150 mg/kg/dzień. Jeśli do końca drugiego roku życia nie wykryto napadów klinicznych, leczenie zostało ograniczone i przerwane. Po ukończeniu badania prospektywnego (w wieku 24 mies.) opisanego w artykule opublikowanym w 2011 roku, opiekunowie pacjentów zostali poproszeni o udział w bieżącym długoterminowym badaniu prospektywnym. Wszystkie dzieci były obserwowane co najmniej raz w roku podczas wizyty zgodnie z zaleceniami rutynowego postępowania klinicznego u pacjentów z TSC.

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę badania włączonego do niniejszego opracowania.

Tabela 2. Skrócowa charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego – przykładowa tabela

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Kotulska 2021 <u>Źródło finansowania:</u> <ul style="list-style-type: none"> • 7. Program Ramowy Komisji Europejskiej w ramach projektu EPISTOP (No: 602391-2); • środki Polskich Ministerstw przeznaczone na naukę (2014 – 2018) 	<ul style="list-style-type: none"> - badanie RCT/OLT; - dwuramiennie; - potrójnie zaślepienie (RCT) / otwarte; - kontrolowane; - wieloośrodkowe (RCT - 6 ośrodków, OLT - 4 ośrodki); - okres obserwacji: 2 lata - interwencje: <ul style="list-style-type: none"> • konwencjonalne leczenie przeciwpadaczkowe (rozpoczęcie po 1. napadzie): wigabatryna; • profilaktyczne postępowanie przeciwpadaczkowe: wigabatryna 	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> • dzieci w wieku ≤4 miesięcy z diagnozą TSC wg kryteriów opisanych w Northrup et al. 2013, którzy nie doświadczyli wcześniej napadów klinicznych i napadów elektrograficznych w wyjściowym wideo-EEG. <u>Liczba pacjentów</u> RCT Grupa profilaktyczna: 13 Grupa konwencjonalna: 14 OLT Grupa profilaktyczna: 12 Grupa konwencjonalna: 15	<u>1-rzędowe:</u> <ul style="list-style-type: none"> • czas od urodzenia do 1. klinicznego napadu <u>2-rzędowe (ocena w 2 rż):</u> <ul style="list-style-type: none"> • odsetek pacjentów z napadami klinicznymi • pojawienie się padaczki lekoopornej, • napady zgięciowe lub hipsarytmia na EEG, • dowolne zakłócenia w EEG, • objawy autystyczne • opóźnienie neurorozwojowe • odsetek dni z napadami

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>De Ridder 2021 <u>Źródło finansowania:</u> 7. Program Ramowy Komisji Europejskiej w ramach projektu EPISTOP (umowa Grantowa nr 602391).</p>	<p>- liczba ośrodków: wieloośrodkowe (10 ośrodków) - liczba ramion: 2 - prospektywne badanie kohortowe RCT/OLT (kohorta łączy ramiona randomizowane i obserwacyjne badania EPISTOP) - okresu obserwacji: od 11.2013 r. do 08.2016 r. - interwencja: wigabatryna w obu ramionach</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Grupa konwencjonalna: rozpoczęcie stosowania wigabatryny po wystąpieniu napadu ▪ Grupa profilaktyczna: rozpoczęcie stosowania wigabatryny przed napadami, ale po wystąpieniu międzypadowych wyładowań padaczkowych 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ niemowlęta w wieku do 4 miesięcy z jednoznacznym rozpoznaniem stwardnienia guzowatego TSC (ang. tuberous sclerosis complex), bez wcześniejszych napadów klinicznych obserwowanych przez opiekunów lub zarejestrowanych podczas początkowego EEG ▪ pisemna zgoda opiekunów <p><u>Kryteriami wykluczenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ niemowlęta z napadami klinicznymi przed i podczas wizyty początkowej ▪ leczenie przeciwpadaczkowe przed włączeniem do badania ▪ przeciwwskazania do obrazowania metodą rezonansu magnetycznego (MRI) ▪ ciężki lub niekontrolowany stan chorobowy, który uznano za mogący mieć wpływ na analizy EPISTOP lub procedury. <p><u>Liczba pacjentów:</u> 83 Grupa konwencjonalna: n=60 Grupa profilaktyczna: n=23</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ wiek w momencie pierwszego napadu elektrograficznego lub klinicznego ▪ padaczka lekooporna <p>Wyniki neurorozwojowe w wieku 24 miesięcy:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ryzyko zaburzeń ze spektrum autyzmu ASD (ang. autism spectrum disorder) w oparciu o kryteria kliniczne ▪ współczynniki rozwoju poznawczego, językowego i motorycznego DQ (ang. developmental quotients) w skali Bayleya rozwoju niemowląt i małych dzieci BSID-III (ang. Bayley Scales of Infant and Toddler Development III)
<p>Moavero 2020 <u>Źródło finansowania:</u> 7. Program Ramowy Komisji Europejskiej (FP7/2007–2013) w ramach Umowy o dotację nr 602391</p>	<p>- liczba ośrodków (wieloośrodkowe), - liczba ramion: 2 - prospektywne badanie kortowe RCT/OLT (początkowo zaplanowano randomizowane we wszystkich ośrodkach, ale niektórzy uczestnicy zostali włączeni do równoległego otwartego badania OLT) - okres obserwacji: od 1.11.2013 r. do 31.08.2016 r. - interwencja: wigabatryna w obu ramionach</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Grupa konwencjonalna: wigabatryna po wystąpieniu napadów padaczkowych, ▪ Grupa wcześniej leczona /profilaktyczna: wigabatryna po pierwszym zarejestrowaniu IED na EEG przed pojawieniem się napadów. 	<p><u>Kryteria włączenia:</u> Noworodki z rozpoznaniem TSC, w wieku poniżej 4 miesięcy, bez napadów zgłoszonych przez opiekunów i bez wcześniejszego leczenia LPP.</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 94 Grupa konwencjonalna: n=33 Grupa wcześniej leczona (profilaktyczna): n=43</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ historia napadów ▪ historia napadów zgięciowych ▪ wiek w momencie wystąpienia napadu ▪ odpowiedź na leczenie przeciwpadaczkowe – ryzyko ASD ▪ wczesne leczenie w porównaniu z konwencjonalnym leczeniem wigabatryną
<p>Jóźwiak 2019 <u>Źródło finansowania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 7 Program Ramowy Komisji Europejskiej w ramach projektu EPISTOP (No: 602391-2); • środki Polskich Ministerstw przeznaczone na naukę (2013 - 2019); • grant EPIMARKER Narodowego Centrum Badań i Rozwoju (No. STRATEGMED3/306306/4/2016) 	<ul style="list-style-type: none"> - prospektywne - dwuramienne - otwarte - bez randomizacji - kontrolowane - jednoośrodkowe - okres obserwacji: osiągnięcie przez pacjenta minimum 5 lat (mediana wieku w grupie profilaktycznej - 8,8 lat, w 	<p><u>Kryteria włączenia:</u> dzieci z diagnozą TSC do końca 2. miesiąca życia według kryteriów Roach et al.</p> <p><u>Liczba pacjentów</u> Grupa profilaktyczna: 14 Grupa konwencjonalna: 25</p>	<p><u>1-rzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ocena neuropsychologiczna <p><u>2-rzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Częstość klinicznej epilepsji i napadów lekoopornych; • Odsetek pacjentów bez napadów; • Pacjenci z poprawnym EEG;

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	grupie konwencjonalnej 8,0 lat) - interwencje: • konwencjonalne leczenie przeciwpadaczkowe (rozpoczęcie po 1. napadzie): wigabatryna; • postępowanie profilaktyczne: wigabatryna		▪ Skuteczne odstawienie LPP (leków przeciwpadaczkowych)

3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

Wyniki zamieszczone w niniejszym rozdziale dotyczą punktów końcowych odnoszących się do stanów napadowych, tj. objawów wymienionych w analizowanym wskazaniu.

Badanie Kotulska 2021

Punkt 1-rzędowy

W RCT mediana czasu od urodzenia do pierwszego klinicznego napadu padaczkowego była około 4 razy dłuższa przy postępowaniu profilaktycznym niż przy leczeniu konwencjonalnym (614 dni [95%CI: 364; ∞] vs 151 dni, [95%CI: 99; 215]; dla pacjentów, u których wystąpiły napady: 364 dni, [95%CI: 223; 535] vs 124 dni, [95%CI: 33; 149]). W badaniu OLT czas ten był również około 4 razy dłuższy w przypadku postępowania profilaktycznego w porównaniu z leczeniem konwencjonalnym (602 dni [95%CI: 463; ∞] vs 124 dni [95%CI: 78; 242]; u pacjentów, u których wystąpiły napady 426 dni [95%CI: 258; 628] vs 106 dni [95%CI: 11; 149]). W zbiorczej analizie badań RCT i OLT mediana wystąpienia napadów padaczkowych wyniosła 614 dni [95%CI: 474; ∞] u niemowląt, które otrzymały leczenie profilaktyczne i 124 dni [95%CI: 114; 200] u dzieci leczonych konwencjonalnie (dla pacjentów, u których wystąpiły napady: dzień 390 [95%CI: 275; 550] dla pacjentów leczonych profilaktycznie vs. dzień 118. [95%CI: 44; 139] dla standardowej ścieżki leczenia).

W badaniach RCT i OLT pacjenci w grupie postępowania profilaktycznego mieli około 3 razy większe prawdopodobieństwo, że nie wystąpią napady kliniczne w okresie badania niż pacjenci w grupie leczenia konwencjonalnego (46% vs 15% w RCT, 50% vs 17% w OLT; log-rank p=0,011).

Kluczowe 2-rzędowe punkty kliniczne

Mediana liczby dni z napadami do ukończenia 2 roku życia była znacznie niższa u osób otrzymujących wigabatrynę profilaktycznie w porównaniu z leczeniem konwencjonalnym w RCT (17% vs 62%, p=0,022), w OLT (7% vs 35%, p=0,030) oraz w analizie zbiorczej (8% vs 39%, p=0,002). W wieku 2 lat częstość padaczki lekoopornej była istotnie niższa u pacjentów otrzymujących leczenie profilaktyczne niż konwencjonalne leczenie w RCT (31% vs 77%, OR=0,15 [95%CI: 0,02; 0,98], p=0,047), z tendencją do istotności w OLT (23% vs 50%, OR=0,35 [95%CI: 0,04; 2,45], p=0,40) i była istotna w analizie zbiorczej (28% vs 64%, OR=0,23 [95%CI: 0,06; 0,83], p=0,025).

Zarówno w RCT, jak i OLT u żadnego z pacjentów, którzy otrzymali leczenie profilaktyczne, nie wystąpiły napady zgięciowe, w porównaniu do 4 z 13 (31%) pacjentów leczonych konwencjonalnie w RCT i 6 z 12 (50%) pacjentów w OLT). Ta różnica była istotna statystycznie zarówno w OLT, jak i w analizie zbiorczej (p=0,015 i odpowiednio p<0,001).

Wnioski

Według autorów profilaktyczne leczenie wigabatryną było bezpieczne i zmodyfikowało naturalną historię napadów w TSC, zmniejszenie ryzyka i nasilenia padaczki.

Ograniczenia:

- mała liczebność populacji (wg autorów utrudniona rekrutacja do badania)
- populację stanowiły niemowlęta
- wysoki odsetek „drop-out” – ok. 10%
- strategia profilaktyczna nie jest możliwa u noworodków z napadami klinicznymi (ok. 5% pacjentów z TSC)
- utrudniona interpretacja EEG, szczególnie u młodych niemowląt

Badanie De Ridder 2021

Pierwsze wyładowania padaczkowe w EEG

Do badania zakwalifikowano 83 niemowlęta z TSC, których mediana wieku wynosiła 28 dni (IQR: 14–54). U 79 z 83 pacjentów (95%) wystąpiły wyładowania padaczkowe ED w medianie wieku 77 dni (IQR: 23; 111). Nie wykonano pełnej obserwacji dla 9 pacjentów. U 4 pacjentów w badaniach EEG nigdy nie było wyładowań padaczkowych. U 1 z tych 4 pacjentów podczas obserwacji wystąpił napad, natomiast u 3 pacjentów nie pojawiły się napady. U 34 z 83 pacjentów (41%) w momencie włączenia w pierwszym zarejestrowanym zapisie EEG były wyładowania padaczkowe ED (ang. epileptiform discharges). W 4 miesiącu życia 78% (65/83) pacjentów miało co najmniej jedno badanie EEG z wyładowaniami padaczkowymi, w 5 miesiącu 83% (69/83) pacjentów, w 6 miesiącu 87% (72/83) pacjentów, w 12 miesiącu 93% (77/83) pacjentów, w 18 miesiącu 95% (79/83) pacjentów.

U 27 z 79 (34%) niemowląt, pierwsze wyładowania padaczkowe były ogniskowe, a u 50 z 79 (63%) wyładowania padaczkowe były wieloogniskowe.

Na pierwszym badaniu EEG niemowlęta z wieloogniskowymi międzynaopadowymi wyładowaniami padaczkowymi IED (ang. interictal epileptiform discharges) były młodsze niż niemowlęta z ogniskowymi IED (mediana wieku 68 dni (IQR 19-105) u 50/77 pacjentów vs 93 dni (IQR 40-157) u 27/77 pacjentów, p-wartość 0,049). Podczas pierwszego EEG niemowlęta z napadami elektrograficznymi ES (ang. electrographic seizures) z wyładowaniami padaczkowymi ED były istotnie statystycznie młodsze w porównaniu z niemowlętami u których nie było wyładowań padaczkowych (mediana wieku 25,5 dnia (IQR 5,25–75,50) vs 85 dni (IQR 34–115), p-wartość 0,034).

Grupa konwencjonalna

Do grupy konwencjonalnej włączono 60 pacjentów (w tym 4 niemowlęta bez wyładowań padaczkowych podczas obserwacji). Mediana wieku 56 pacjentów z wyładowaniami padaczkowymi wyniosła 72,5 dnia (IQR 19,50-114). Podczas obserwacji u 20% (12/60) pacjentów nie wystąpiły napady elektrograficzne lub kliniczne. U 80% (48/60) pacjentów wystąpiły napady elektrograficzne lub kliniczne w medianie wieku 92 dni (IQR 43,25; 159,75).

U 42% (20/48) pacjentów pierwszy napad był napadem elektrograficznym, a następnie spośród tych 20 pacjentów u 10 pacjentów wystąpiły napady kliniczne w medianie wieku 75 dni (IQR 51; 355,25).

U 14 z 48 pacjentów, pierwszy napad wystąpił w tym samym dniu co pierwszy zapis wyładowań padaczkowych ED w EEG. U 7 z 48 pacjentów pierwszy napad kliniczny wystąpił przed wyładowaniami padaczkowymi ED w EEG. U 27 z 48 pacjentów wystąpiły pierwsze napady kliniczne lub elektrograficzne po pierwszych wyładowaniach padaczkowych ED w EEG w medianie wieku 36 dni (IQR 19–110).

Średni odstęp czasu bez napadów u 27 pacjentów z wieloogniskowymi IED podczas pierwszego EEG z ED wynosił 153,9 dni (95%CI: 51,3; 256,7) i był krótszy w porównaniu z grupą pacjentów z ogniskowym IED 394 dni (95%CI: 97; 500,7). Różnica pomiędzy grupami nie była istotnie statystyczna p=0,075.

Grupa profilaktyczna

W ramach leczenia profilaktycznego 23 pacjentów ukończyło EPISTOP. Mediana wieku dzieci z wyładowaniami padaczkowymi ED w pierwszym EEG wyniosła 78 dni (IQR 41; 111). U 9 pacjentów (39%) nie wystąpiły napady kliniczne ani elektrograficzne podczas obserwacji. U 4 z 14 pacjentów pierwszym napadem był napad elektrograficzny, natomiast u 2 z tych 4 pacjentów wystąpiły napady kliniczne w wieku 65 i 376 dni. U 10 z 14 pacjentów pierwszy napad był napadem klinicznym. U 14 pacjentów, u których wystąpiły napady elektrograficzne lub kliniczne, mediana wieku przy pierwszym napadzie padaczkowym wyniosła 305,5 dnia (IQR 188,25; 473,50). Mediana odstępu czasu między pierwszym EEG z wyładowaniami padaczkowymi a pierwszym napadem klinicznym lub elektrograficznym wyniosła 184,5 dnia (IQR 85; 400,5).

Grupa konwencjonalna vs grupa profilaktyczna

Spośród 36 dzieci, które miały wieloogniskowe IED podczas pierwszego EEG z ED, u 16 dzieci leczonych profilaktycznie średni odstęp czasu bez napadów był istotnie statystycznie dłuższy 451,8 dni (95%CI: 321,4;582,2) w porównaniu z grupą konwencjonalną 20 dzieci 154 dni (95%CI: 51,3; 256,7), p< 0,001. Średni odstęp czasu bez napadów nie różnił się istotnie statystycznie między dziećmi, które po raz pierwszy miały ogniskowe IED i tymi, które były leczone profilaktycznie. Średni odstęp bez napadów w grupie profilaktycznej (n=7) wynosił 353,7 dni (95%CI: 184,4; 523,1), w grupie konwencjonalnej (n=16) wynosił 349 dni (95%CI: 197,4; 500,7), p=0,527.

Wnioski

Zdaniem autorów międynapadowe wyładowania padaczkowe (IED) poprzedzały wystąpienie klinicznych napadów o 1–8 dni. Istnieje odstęp czasowy między pojawieniem się IED w EEG a rozwojem napadów klinicznych, co daje możliwość zastosowania leczenia profilaktycznego. W kilku badaniach stwierdzono, że profilaktyczne leczenie lekiem przeciwpadaczkowym wigabatryną po pojawieniu się IED w EEG, ale przed wystąpieniem napadu, wiązało się z lepszymi wynikami w porównaniu z wigabatryną rozpoczętą po pojawieniu się napadów. Autorzy badania postawili hipotezę, że wczesne pojawienie się wyładowań jest związane z większą epilepsją i gorszymi wynikami neurorozwojowymi.

Ograniczenia:

- padaczka lekooporna rozwinęła się u 28 z 51 (55%) pacjentów w grupie konwencjonalnej i u 7/23 (30%) pacjentów w grupie profilaktycznej.
- populację stanowiły niemowlęta
- mała liczebność populacji

Badanie Moavero 2020

U 41/51 (80,4%) dzieci, u których rozwinęła się epilepsja w pierwszych 2 latach życia, występowały napady ogniskowe, podczas gdy u 10/51 (19,6%) odnotowano dziecięce napady zgięciowe ogniskowe (ang. infantile spasms with focal seizures). U 4 z 80 (5,0%) dzieci nigdy nie wystąpiły nieprawidłowości w zapisie EEG w ciągu pierwszych 24 miesięcy życia. Leczenie wczesne zastosowano u 43 niemowląt a leczenie konwencjonalne u 33 niemowląt. U dzieci otrzymujących leczenie wczesne, napady wystąpił później (27 tygodni \pm 30) w porównaniu z dziećmi otrzymującymi leczenie konwencjonalne (24 tygodnie \pm 19), $p=0,08$. W wieku 24 miesięcy napady zgięciowe (ang. infantile spasms) wystąpiły u 10/33 (30%) dzieci w grupie leczenia konwencjonalnego, w porównaniu z żadnym napadem w grupie leczenia wczesnego $p<0,001$.

Ograniczenia:

- padaczkę oporną na leczenie miało 19/33 (57,6%) pacjentów w grupie konwencjonalnej i 13/43 (30,2%) w grupie leczenia wczesnego, $p=0,02$.
- populację stanowiły niemowlęta
- mała liczebność populacji
- brak precyzyjnej informacji w zakresie dawkowania i sposobu stosowania wigabatryny u pacjentów z napadami
- w populacji pacjentów ze stwardnieniem guzowatym stosowano wigabatrynę w leczeniu napadów zgięciowych.

Badanie Józwiak 2019

Grupa profilaktyczna

Siedmiu z 14 pacjentów (50%) nigdy nie miało napadów klinicznych podczas obserwacji, w tym trzech, którzy otrzymywali leczenie profilaktyczne w ciągu pierwszych 24 miesięcy życia, jeden leczony z powodu nieprawidłowości w EEG w wieku 29 miesięcy i trzech, którzy nie mieli ani żadnych nieprawidłowości w EEG ani napadów. U pozostałych siedmiu pacjentów (50%), pomimo wprowadzenia profilaktycznego leczenia wigabatryną, wystąpiły napady kliniczne. U sześciorga dzieci wystąpiły one w ciągu pierwszych dwóch lat życia, a u jednego pacjenta w wieku 9,5 roku po odstawieniu wigabatryny.

W czasie ostatniej obserwacji pięcioro z 14 dzieci (36%) nadal miało napady padaczkowe, w tym czworo z 14 (29%), które cierpiały na padaczkę lekooporną. Wśród pacjentów, u których rozpoczęto leczenie przeciwpadaczkowe (11 pacjentów, 79%), leki przeciwpadaczkowe (LPP) zostały skutecznie odstawione u sześciu (sześciu z 11; 55%). Na ostatniej wizycie kontrolnej tylko pięciu pacjentów (pięciu z 14; 35%) z tej grupy wymagało leczenia przeciwpadaczkowego.

Grupa leczenia standardowego

Tylko u jednego pacjenta (4%) w grupie standardowej nigdy nie wystąpiły napady kliniczne. U pozostałych 24 dzieci (96%) zdiagnozowano padaczkę, 11 z nich (44%) miało aktywne napady padaczkowe podczas ostatniej wizyty, w tym 10 pacjentów (40%) z padaczką lekooporną. Wśród pacjentów z padaczką skuteczne odstawienie LPP było możliwe u 4 (17%) z 24 dzieci w średnim wieku 6,25 lat (średnia wieku 7,1 lat). Dwudziestu z 25 pacjentów (80%) wymagało leczenia przeciwpadaczkowego podczas ostatniej wizyty kontrolnej.

Grupa standardowa vs grupa profilaktyczna

Na ostatniej wizycie kontrolnej u istotnie większej liczby dzieci leczonych zgodnie ze standardowym podejściem rozwinęły się napady kliniczne w porównaniu z pacjentami objętymi opieką profilaktyczną (96% vs 50%; $p=0,001$);

jednak nie było istotnej różnicy w częstości występowania lekooporności lub remisji napadów między grupami (odpowiednio $p=0,5$ i $0,2$). Dzieci z grupy profilaktycznej miały większe prawdopodobieństwo skutecznego odstawienia LPP w perspektywie długoterminowej (55% vs 17%; $p < 0,03$), a liczba zastosowanych LPP była mniejsza w grupie profilaktycznej niż w grupie standardowa grupa leczona (średnia: 0,9 vs 1,6; $p < 0,04$).

Wnioski:

Według autorów, badanie dostarcza dowodów na to, że profilaktyczne leczenie przeciwpadaczkowe u niemowląt z TSC poprawia długotrwałą kontrolę padaczki i wyniki poznawcze w wieku szkolnym.

Ograniczenia:

- badanie otwarte
- mała liczebność populacji

3.2. Podsumowanie

W ramach przeglądu systematycznego poszukiwano badań pierwotnych i wtórnych, dotyczących pacjentów cierpiących na stany napadowe w przebiegu stwardnienia guzowego. Ze względu na dostępność refundacyjną, z przeglądu wykluczono badania dotyczące stosowania wigabatryny w leczeniu padaczki lekoopornej i zespołu Westa. Postępowanie to było zgodne z założeniami analizy wykonanej w 2019 r.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono wysokiej jakości badań (przeглядów systematycznych, badań RCT) spełniających kryteria włączenia do przeglądu, co stanowi jedno z głównych ograniczeń niniejszej analizy. Ostatecznie w ramach analizy skuteczności uwzględniono 4 badania: De Ridder 2021, Kotulska 2021, Moavero 2020 i Józwiak 2019.

W badaniu **Kotulska 2021** mediana czasu od urodzenia do pierwszego klinicznego napadu padaczkowego była około 4 razy dłuższa przy leczeniu profilaktycznym niż przy leczeniu konwencjonalnym (614 dni [95%CI: 364; ∞] vs 151 dni [95%CI: 99; 215]; u pacjentów, u których wystąpiły napady: 364 dni [95%CI: 223; 535] vs 124 dni [95%CI: 33; 149]). W OLT czas ten był również około 4 razy dłuższy w przypadku leczenia profilaktycznego w porównaniu z leczeniem konwencjonalnym (602 dni [95%CI: 463; ∞] vs 124 dni [95%CI: 78; 242]; u pacjentów, u których wystąpiły napady: 426 dni [95%CI: 258; 628] vs 106 dni [95%CI: 11; 149]). W zbiorczej analizie zarówno RCT, jak i OLT mediana wystąpienia napadów padaczkowych wyniosła 614. dzień [95%CI: 474; ∞] u niemowląt, które otrzymały leczenie profilaktyczne i 124. dzień [95%CI: 114; 200]) u dzieci leczonych konwencjonalnie (dla pacjentów, u których wystąpiły napady: dzień 390. [95%CI: 275; 550] dla pacjentów leczonych profilaktycznie vs. dzień 118. [95%CI: 44; 139] dla standardowej ścieżki leczenia). W badaniach z randomizacją i OLT pacjenci w grupie leczenia profilaktycznego mieli około 3 razy większe prawdopodobieństwo, że nie wystąpią napady kliniczne w okresie badania niż pacjenci w grupie leczenia konwencjonalnego (46% vs 15% w RCT, 50% vs 17% w OLT; log-rank $p=0,011$).

W badaniu **De Ridder 2021** w grupie konwencjonalnej u 80% (48/60) pacjentów wystąpiły napady elektrograficzne lub kliniczne w medianie wieku 92 dni (IQR 43,25; 159,75). U 42% (20/48) pacjentów pierwszy napad był napadem elektrograficznym, a następnie spośród tych 20 pacjentów u 10 pacjentów wystąpiły napady kliniczne w medianie wieku 75 dni (IQR 51; 355,25). W ramach leczenia profilaktycznego u 61% (14/23) pacjentów wystąpiły napady kliniczne ani elektrograficzne. U 4 z 14 pacjentów pierwszym napadem był napad elektrograficzny, natomiast u 2 z tych 4 pacjentów wystąpiły napady kliniczne w wieku 65 i 376 dni. U 10 z 14 pacjentów pierwszy napad był napadem klinicznym. Spośród 36 dzieci, które miały wieloogniskowe IED podczas pierwszego EEG z ED, u 16 dzieci leczonych profilaktycznie średni odstęp czasu bez napadów był istotnie statystycznie dłuższy 451,8 dni (95%CI: 321,4; 582,2) w porównaniu z grupą konwencjonalną 20 dzieci 154 dni (95%CI: 51,3; 256,7), $p < 0,001$. Średni odstęp czasu bez napadów nie różnił się istotnie statystycznie między dziećmi, które po raz pierwszy miały ogniskowe IED i tymi, które były leczone profilaktycznie. Średni odstęp bez napadów w grupie profilaktycznej ($n=7$) wynosił 353,7 dni (95%CI: 184,4; 523,1), w grupie konwencjonalnej ($n=16$) wynosił 349 dni (95%CI: 197,4; 500,7), $p=0,527$.

W badaniu **Moavero 2020** u 41/51 (80,4%) dzieci, u których rozwinęła się epilepsja w pierwszych 2 latach życia, występowały napady ogniskowe, podczas gdy u 10/51 (19,6%) odnotowano dziecięce napady zgięciowe ogniskowe (ang. infantile spasms with focal seizures). U 4 z 80 (5,0%) dzieci nigdy nie wystąpiły nieprawidłowości w zapisie EEG w ciągu pierwszych 24 miesięcy życia. Leczenie wczesne zastosowano u 43 niemowląt a leczenie konwencjonalne u 33 niemowląt. U dzieci otrzymujących leczenie wczesne, napady wystąpił później (27 tygodni \pm 30) w porównaniu z dziećmi otrzymującymi leczenie konwencjonalne (24 tygodnie \pm 19), $p=0,08$.

W badaniu **Józwiak 2019** na ostatniej wizycie kontrolnej istotnie więcej dzieci leczonych zgodnie ze standardowym podejściem rozwinęło napady kliniczne w porównaniu z pacjentami objętymi opieką

profilaktyczną (96% vs 50%; $p=0,001$); jednak nie było istotnej różnicy w częstości występowania lekooporności lub remisji napadów między grupami (odpowiednio $p=0,5$ i $0,2$). Dzieci z grupy profilaktycznej miały większe prawdopodobieństwo skutecznego odstawienia LPP w perspektywie długoterminowej (55% vs 17%; $p < 0,03$), a liczba zastosowanych LPP była mniejsza w grupie profilaktycznej niż w grupie standardowa grupa leczona (średnia: 0,9 vs 1,6; $p<0,04$).

Do ograniczeń wynikających z metodologii badań De Ridder 2021 i Moavero 2020 należy mała liczebność populacji i wiek niemowlęcy pacjentów. Ograniczenie badania Moavero 2020 stanowi brak precyzyjnej informacji w zakresie dawkowania i sposobu stosowania wigabatryny u pacjentów z napadami. Ponadto ograniczeniem badania Moavero 2020 jest także fakt, że padaczka oporna na leczenie rozwinęła się u 19/33 (57,6%) pacjentów w grupie konwencjonalnej i 13/43 (30,2%) w grupie leczenia wczesnego oraz u pacjentów stosowano leczenie także napadów zgięciowych (zespół Westa). Ograniczeniem badania De Ridder 2021 jest rozwój padaczki lekoopornej u 28 z 51 (55%) pacjentów w grupie konwencjonalnej i u 7/23 (30%) pacjentów w grupie profilaktycznej. Do głównych ograniczeń badania Kotulska 2021 należały: mała liczebność populacji, uwzględnienie w populacji jedynie niemowląt, wysoki odsetek „drop-out” – ok. 10% czy utrudniona interpretacja EEG, szczególnie u młodych niemowląt. Do głównych ograniczeń badania Józwiak 2019 należały: otwarty charakter badania i mała liczebność populacji.

W poprzednim opracowaniu Agencji z 2019 r. na podstawie retrospektywnego badania Clemento 2018 odnotowano całkowite ustąpienie napadów tonicznych u 2/5 pacjentów (40%). Redukcję napadów o $>90\%$ oraz 50-90% raportowano odpowiednio u 3 i 2 pacjentów z napadami tonicznymi. W badaniu Yum 2013 włączonym do raportu z 2016 r. spośród 9 pacjentów z napadami ogniskowymi otrzymujących wigabatrynę w monoterapii, odpowiedź na leczenie (ustąpienie napadów) odnotowano u 3 (33,3%) osób. W zakresie bezpieczeństwa wyniki badania Clemento 2018 przedstawiono dla populacji ogólnej. Wystąpienie wysypki oraz pogorszenie w zakresie zachowania obserwowano u pojedynczych pacjentów. Objawy ustąpiły po modyfikacji dawki. Nie raportowano powstania ubytku pola widzenia u 14 pacjentów będących pod obserwacją okulistyczną. Do poważnych ograniczeń wynikających z metodologii badań należy ich retrospektywny charakter oraz mała liczebność populacji. W badaniu Clemento 2018 nie przedstawiono precyzyjnego opisu metodologii oraz wyników badania. Ponadto brak jest precyzyjnej informacji w zakresie dawkowania i sposobu stosowania wigabatryny u pacjentów z napadami tonicznymi.

Ograniczeniem niniejszego i wcześniejszego przeglądu jest również fakt, iż populacja w odnalezionych badaniach zapewne nie pokrywa w 100% wszystkich typów stanów napadowych w przebiegu stwardnienia guzowatego, które mogą być leczone produktami leczniczymi zawierającymi wigabatrynę (produkty Sabril).

Odnalezione wytyczne kliniczne (ITSCCG 2021, SIGN 2021, CNS-PERC 2020) opublikowane po 2019 r. są zgodne z wytycznymi przedstawionymi we wcześniejszym opracowaniu i zalecają stosowanie wigabatryny w I linii w analizowanym wskazaniu, tj. w monoterapii stanów napadowych w przebiegu stwardnienia guzowatego.

4. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

De Ridder 2021	De Ridder J. et al. Early epileptiform EEG activity in infants with tuberous sclerosis complex predicts epilepsy and neurodevelopmental outcomes. <i>Epilepsia</i> . 2021;62:1208–1219. DOI: 10.1111/epi.16892
Moavero 2020	Moavero R. et al. Is autism driven by epilepsy in infants with Tuberous Sclerosis Complex? doi:10.1002/acn3.51128
Jóźwiak 2019	Jóźwiak S. et al Preventive Antiepileptic Treatment in Tuberous Sclerosis Complex: A Long-Term, Prospective Trial. <i>Pediatr Neurol</i> 2019 Dec;101:18-25. Epub 2019 Jul 23. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2019.07.008.
Kotulska 2021	Kotulska K. et al. Prevention of Epilepsy in Infants with Tuberous Sclerosis Complex in the EPISTOP Trial. <i>ANN NEUROL</i> 2021;89:304–314. DOI: 10.1002/ana.25956

Rekomendacje kliniczne

CNS-PERC 2020	Grinspan ZM i in. Management of Infantile Spasms During the COVID-19 Pandemic. <i>Journal of Child Neurology</i> 2020, Vol. 35(12) 828-834. DOI: 10.1177/0883073820933739
ITSCCG 2021	Northrup H i in. Updated International Tuberous Sclerosis Complex Diagnostic Criteria and Surveillance and Management Recommendations. <i>Pediatric Neurology</i> 123 (2021) 50-66. https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2021.07.010 .
SIGN 2021	SIGN 159. Epilepsies in children and young people: investigative procedures and management. A national clinical guideline. May 2021. https://www.sign.ac.uk/media/1844/sign-159-epilepsy-in-children-final.pdf [dostęp: 17.02.2022]

Pozostałe publikacje

ChPL Sabril tabl.(Vigabatrinum)	Charakterystyka Produktu Leczniczego Sabril, 500 mg, tabletki powlekane (strona: https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public - data dostępu 23.02.2022)
ChPL Sabril granul. (Vigabatrinum)	Charakterystyka Produktu Leczniczego Sabril, 500 mg, granulaty do sporządzania roztworu doustnego (strona: https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public - data dostępu 23.02.2022)
ChPL Kigabeq (Vigabatrinum)	Charakterystyka Produktu Leczniczego Kigabeq (strona: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kigabeq-epar-product-information_pl.pdf - data dostępu 23.02.2022)
AOTMiT OT.4321.8.2019	Vigabatrinum we wskazaniach: innych niż określone w ChPL. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego (strona: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2019/RPT/ot.4321.8.2019_cykl_off_label_vigabatrinum_10.04.2019.pdf)
Opinia RP nr 103/2019 z dnia 15.04.2019 roku	Opinia Rady Przejrzystości nr 103/2019 z dnia 15 kwietnia 2019 roku w sprawie substancji czynnej vigabatrinum we wskazaniu pozarejestracyjnym: stany napadowe w przebiegu stwardnienia guzowego – monoterapia (strona: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2019/ORP/u_15_132_190415_o_103_vigabatrinum_off_label_cykl.pdf)

5. Załączniki

5.1. Wykaz leków zawierających wigabatrynę finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania

Tabela 3. Produkty lecznicze refundowane w ocenianym wskazaniu zgodnie z obwieszczeniem MZ z dn. 21.02.2022 r.

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDS [zł]
162.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - wigabatryna - stałe postacie farmaceutyczne								
Sabril, tabl. powł., 500 mg	100 szt.	05909990312818	204,74	214,98	232,85	232,85	ryczałt	3,20
162.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - wigabatryna - płynne postacie farmaceutyczne								
Sabril, granuląt do sporządzania roztworu doustnego, 500 mg	50 sasz.	05909990832712	119,75	125,74	140,53	140,53	ryczałt	3,20

Skróty: UCZ – urzędowa cena zbytu, CHB – cena hurtowa brutto, CD – cena detaliczna, WLF – Wysokość limitu finansowania, PO – poziom odpłatności, WDS – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

5.2. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 4. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 16.02.2022 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Vigabatrin[Title/Abstract] OR Sabril[Title/Abstract]	2 008
#2	"vigabatrin"[MeSH Terms]	1 645
#3	#1 or #2	2 411
#5	"tuberous sclerosis"[MeSH Terms]	6 437
#11	tuberous sclerosis[Title/Abstract] OR TSC[Title/Abstract] OR Bourneville[Title/Abstract]	10 857
#12	#5 or #11	11 919
#13	#3 and #12	172
#16	#3 and #12 Filters: English, Polish, from 2019 - 2022	36

Tabela 5. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 16.02.2022 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(vigabatrin or sabril).ab,kw,ti.	2 535
#2	exp vigabatrin/	7 281
#3	1 or 2	7 457
#4	(tuberous sclerosis complex or TSC or Bourneville).ab,kw,ti.	8 538
#5	exp tuberous sclerosis/	9 733
#6	4 or 5	13 528
#7	3 and 6	559
#8	limit 7 to ((english or polish) and yr="2019 -Current")	111

Tabela 6. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 16.02.2022 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Vigabatrin] explode all trees	135
#2	(vigabatrin or sabril):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	364
#3	#1 or #2	364
#4	(tuberous sclerosis OR TSC OR Bourneville):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	427
#5	MeSH descriptor: [Tuberous Sclerosis] explode all trees	67
#6	#4 or #5	427
#7	#3 and #6	23
#8	Custom Range: 2019-2022	10