



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 wskazaniach
innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Nr: OT.422.1.60.2024

(aneks do opracowania nr: OT.4220.6.2022)

Data ukończenia: 27.12.2024 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (z. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (z. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)²⁾.

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i, art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (z. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (z. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)²⁾.

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i, art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (z. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (z. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)²⁾.

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

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

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Wykaz wybranych skrótów

| | |
|-------------------------------|--|
| AE | Zdarzenia niepożądane, ang. <i>adverse events</i> |
| Agencja / AOTMiT | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji |
| ASM | Leki przeciwdrgawkowe, ang. <i>anti-seizure medication</i> |
| CD | Cena detaliczna |
| CHB | Cena hurtowa brutto |
| ChPL | Charakterystyka Produktu Leczniczego |
| EPNS | <i>European Paediatric Neurology Society</i> |
| HR | Współczynnik ryzyka, wskaźnik hazardu, ang. <i>hazard ratio</i> |
| mTOR | Ssaczy cel rapamycyny, kinaza treoninowo-serynowa, ang. <i>mammalian target of rapamycin</i> |
| MZ | Ministerstwo Zdrowia |
| NICE | <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> |
| NINDS | <i>National Institute of Neurological Disorders and Stroke</i> |
| TSA | <i>Tuberous Sclerosis Australia</i> |
| TSC | Stwardnienie guzowate, ang. <i>tuberous sclerosis complex</i> |
| UCZ | Urzędowa cena zbytu |
| Ustawa o refundacji | Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2024 r., poz. 930) |
| Ustawa o świadczeniach | Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 146 z późn. zm.) |
| WDŚ | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
| WLF | Wysokość limitu finansowania |

Spis treści

| | |
|--|-----------|
| Wykaz wybranych skrótów | 3 |
| Spis treści | 4 |
| 1. Podstawowe informacje o zleceniu | 5 |
| 2. Przedmiot i historia zlecenia | 6 |
| 2.1. Korespondencja w sprawie | 6 |
| 3. Rekomendacje kliniczne | 7 |
| 4. Wskazanie dowodów naukowych | 10 |
| 4.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych | 10 |
| 4.1.1. Opis badań włączonych do analizy..... | 10 |
| 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa | 11 |
| 4.3. Omówienie wyników badań oraz ograniczenia analizy klinicznej | 13 |
| 5. Źródła..... | 14 |
| 6. Załączniki..... | 15 |
| 6.1. Wykaz leków zawierających ocenianą substancję czynną finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania | 15 |
| 6.2. Strategie wyszukiwania publikacji | 15 |
| 6.3. Etapy procesu prowadzącego do ostatecznej selekcji..... | 16 |

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT
i znak pisma zlecającego

21.11.2024
PLR2.4506.15.2024.JW

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

vigabatrinum – stany napadowe w przebiegu stwardnienia guzowatego – monoterapia

Typ zlecenia: art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz. U. z 2024 r. poz. 146 z późn. zm.)
realizacja innych zadań zleconych przez ministra właściwego do spraw zdrowia

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
-

Oceniana technologia medyczna:

- vigabatrinum
-

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

W związku z art. 40 pkt. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2024 r., poz. 930) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr: OT.4220.6.2022. Na podstawie ww. opracowania wydano Opinię Rady Przejrzystości nr 29/2022 (z dnia 28 lutego 2022 r.) w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną vigabatrinum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

W powyższej opinii Rada Przejrzystości uznała za zasadną kontynuację refundacji leków zawierających substancję czynną vigabatrinum we wskazaniu pozarejestacyjnym: stany napadowe w przebiegu stwardnienia guzowatego – monoterapia.

Niniejszy raport stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednich opracowaniach 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 18 grudnia 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2025 r., obecnie refundowane są 2 produkty lecznicze zawierające substancję czynną vigabatrinum (Sabril tabl. powł. 500 mg oraz Sabril granulat do sporządzania roztworu doustnego 500 mg) we wskazaniach rejestracyjnych:

- padaczka oporna na leczenie (ChPL: 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);
- zespół Westa (ChPL: monoterapia napadów padaczkowych u niemowląt).

Szczegółowy wykaz leków zawierających ocenianą substancję finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianych wskazań znajduje się w rozdziale 6.1.

W Polsce dopuszczony do obrotu jest także produkt leczniczy zawierający substancję czynną vigabatrinum: Kigabeq, posiadający pozwolenie wydane przez Komisję Europejską w procedurze scentralizowanej. Zgodnie z ChPL, produkt leczniczy Kigabeq (wigabatryna) posiada takie same wskazania jak produkt leczniczy Sabril i jest stosowany u niemowląt i dzieci w wieku od 1 m.ż. do <7 r.ż.

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 lub napadów w przebiegu padaczki lekoopornej.

3. Rekomendacje kliniczne

W dniu 10.12.2024 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej, opisanych w opracowaniu AOTMiT z 2022 roku.

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej opublikowanych od lutego 2022 roku przeszukano następujące źródła:

- Polskie Towarzystwo Neurologów Dziecięcych (www.ptnd.pl),
- Polskie Towarzystwo Epileptologii (www.epilepsy.org.pl);
- European Tuberous Sclerosis Associations (<http://e-tsc.eu/>),
- European Paediatric Neurology Society (www.epns.info);
- International League Against Epilepsy (www.ilae.org),
- Tuberous Sclerosis International (<https://www.tscinternational.org>),
- Tuberous Sclerosis Alliance (www.tsalliance.org),
- Child Neurology Society (<https://www.childneurologysociety.org>),
- American Academy of Neurology (www.aan.com),
- American Epilepsy Society (<https://www.aesnet.org>),
- Neurocritical Care Society (<https://www.neurocriticalcare.org/>).

Pozostałe źródła:

- Termedia, <https://www.termedia.pl/>,
- Via Medica Czasopisma, <https://journals.viamedica.pl/>,
- Guidelines International Network, <http://www.g-i-n.net/>,
- Turning Research into Practice – TRIP, <https://www.tripdatabase.com>,
- DynaMed Plus, <http://www.dynamed.com>,
- National Institute for Health and Care Excellence, <http://guidance.nice.org.uk/CG>.

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

W wyniku wyszukiwania wytycznych klinicznych dotyczących zastosowania wigabatryny w przebiegu stwardnienia guzowatego, odnaleziono 4 rekomendacje: *National Institute of Neurological Disorders and Stroke* (NINDS 2024), *Tuberous Sclerosis Australia* (TSA 2024), *European Paediatric Neurology Society* (EPNS 2023) oraz *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE 2022).

Wigabatryna w monoterapii rekomendowana jest przede wszystkim jako I linia leczenia napadów zgięciowych (zespół Westa) w przebiegu stwardnienia guzowatego u dzieci, które stanowi wskazanie rejestracyjne (NINDS 2024, TSA 2024, EPNS 2023, NICE 2022). Ponadto, potencjalne korzyści z profilaktycznego stosowania wigabatryny u dzieci z TSC (zapobieganie napadom oraz wpływ na poprawę wyników neuropsychologicznych/rozwojowych) są aktualnie przedmiotem badań klinicznych (NINDS 2024, TSA 2024, EPNS 2023). W rezultacie, jedno z towarzystw naukowych (EPNS 2023) zdecydowanie rekomenduje stosowanie wigabatryny w leczeniu zapobiegawczym (przedobjawowym) napadów padaczkowych w przebiegu TSC, wskazując na potencjalną poprawę rozwoju neurologicznego dziecka i długoterminowych wyników leczenia padaczki.

Towarzystwa naukowe zwracają również szczególną uwagę na ryzyko toksycznego wpływu wigabatryny na siatkówkę (w tym na ryzyko utraty pola widzenia) (NINDS 2024, TSA 2024, EPNS 2023).

Tabela 1. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej dotyczących wigabatryny w ocenianym wskazaniu

| Organizacja, rok (kraj/region) | Opis zaleceń klinicznych |
|--|--|
| <p>NINDS 2024 (Stany Zjednoczone)</p> | <p>Metodologia: konsensus ekspertów.</p> <p>Rekomendacje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leki przeciwpadaczkowe w stwardnieniu guzowatym (TSC, ang. <i>tuberous sclerosis complex</i>) mogą być stosowane w celu kontrolowania napadów padaczkowych. • Wigabatryna stosowana jest w I linii leczenia napadów zgięciowych u dzieci ze stwardnieniem guzowatym (wskazanie rejestracyjne). Organizacja podkreśla natomiast, że stosowanie wigabatryny wiąże się z ryzykiem wystąpienia znaczących skutków ubocznych. • Obecnie prowadzone są badania kliniczne (wspierane przez NINDS), w których badana jest skuteczność wczesnej interwencji z zastosowaniem wigabatryny w zapobieganiu napadom oraz jej wpływu na poprawę wyników neuropoznawczych u niemowląt z TSC. <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie dotyczy – w niniejszym dokumencie podsumowano informacje na temat aktualnego postępowania i leczenia w stwardnieniu guzowatym.</i></p> <p><i>Konflikt interesów: brak informacji.</i></p> <p><i>Źródło finansowania: brak informacji.</i></p> |
| <p>TSA 2024 (Australia)</p> | <p>Metodologia: konsensus ekspertów.</p> <p>Rekomendacje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leczeniem pierwszego rzutu w przypadku napadów zgięciowych u niemowląt w TSC jest zazwyczaj wigabatryna. • Wczesne rozpoznanie i leczenie napadów padaczkowych w przebiegu TSC z wykorzystaniem leków przeciwdrgawkowych, takich jak wigabatryna, może potencjalnie wpłynąć na poprawę wyników rozwojowych u dziecka poprzez zmniejszenie częstości występowania tych napadów. • Potencjalne korzyści z zapobiegawczego stosowania wigabatryny są aktualnie przedmiotem badań klinicznych. Organizacja wskazuje, że obecnie niemowlęta z TSC będą prawdopodobnie miały lepsze wyniki neurorozwojowe w porównaniu z poprzednimi kohortami dzieci. • Zwraca się szczególną uwagę na konieczność regularnych badań okulistycznych w przypadku stosowania wigabatryny ze względu na ryzyko utraty pola widzenia. <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie wskazano.</i></p> <p><i>Konflikt interesów: brak informacji.</i></p> <p><i>Źródło finansowania: Sanofi.</i></p> |
| <p>EPNS 2023 (Świat)</p> | <p>Metodologia: przegląd systematyczny z konsensusem ekspertów.</p> <p>Rekomendacje:</p> <p><u>Zalecenia terapeutyczne dotyczące napadów padaczkowych w przebiegu TSC</u></p> <p><i>Leki przeciwdrgawkowe</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Wigabatryna jest zalecana w monoterapii pierwszego rzutu w przypadku napadów zgięciowych lub ogniskowych związanych z TSC u dzieci w wieku <1 r.ż. • Obecnie zdecydowanie zalecane jest stosowanie wigabatryny w leczeniu zapobiegawczym (przedobjawowym) napadów padaczkowych, ponieważ może to wpłynąć na poprawę rozwoju neurologicznego dziecka i długoterminowych wyników leczenia padaczki. • Istnieje ryzyko toksycznego wpływu wigabatryny na siatkówkę. Natomiast w oparciu o najnowsze dane eksperci wskazują, że ww. ryzyko może być mniejsze niż jak dotychczas uważano. <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie wskazano.</i></p> <p><i>Konflikt interesów: wskazano potencjalny konflikt interesów przez 6 badaczy.</i></p> <p><i>Źródło finansowania: brak zewnętrznego finansowania (kilku autorów otrzymało finansowanie z krajowych i międzynarodowych grantów).</i></p> |
| <p>NICE 2022 (Wielka Brytania)</p> | <p>Wytyczne odnoszą się do leczenia wigabatryną napadów zgięciowych w przebiegu stwardnienia guzowatego, które stanowi wskazanie rejestracyjne.</p> <p>Metodologia: konsensus ekspertów.</p> <p>Rekomendacje:</p> |

| | |
|--|--|
| | <ul style="list-style-type: none">• Leki przeciwdrgawkowe stosowane w leczeniu zespołów padaczkowych wieku dziecięcego uważa się za leki stosowane w ramach off-label, chyba że zostały dopuszczone do stosowania w leczeniu konkretnego zespołu.• W ramach I linii leczenia napadów zgięciowych u dzieci ze stwardnieniem guzowatym należy zastosować wigabatrynę (wskazanie rejestracyjne). <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie wskazano.</i></p> <p><i>Konflikt interesów: nie podano.</i></p> <p><i>Źródło finansowania: nie podano.</i></p> |
|--|--|

4. Wskazanie dowodów naukowych

4.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W Agencji przeprowadzono aktualizację przeglądu systematycznego z 2022 roku (luty) w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania preparatów zawierających vigabatrinum w analizowanym wskazaniu.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 15.12.2024 r. w bazach medycznych Medline (via PubMed), Embase (via Ovid) oraz the Cochrane Library. Jako datę odcięcia wyszukiwania systematycznego przyjęto 17.02.2022 r. tj. wyszukiwano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu OT.4220.6.2022 (po 16.02.2022 r.).

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do niniejszej analizy:

| Element PICOS | Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia |
|-----------------------|--|---|
| Populacja | Chorzy ze stanami napadowymi w przebiegu stwardnienia guzowego (innymi niż napady zgięciowe (zespół Westa) lub napadami w przebiegu padaczki lekoopornej)* | Inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia |
| Interwencja | Vigabatrinum | Inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia |
| Komparator | Nie ograniczono | Nie określono |
| Punkty końcowe | Punkty związane ze skutecznością i/lub bezpieczeństwem | Inne niż zdefiniowane w kryterium włączenia |
| Typ badań | Przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez; randomizowane, kontrolowane badania kliniczne; badania kliniczne nierandomizowane lub jednoramienne; badania obserwacyjne; serie przypadków i opisy przypadków. | Publikacje dostępne jedynie w postaci abstraktu, publikacje dotyczące farmakokinetyki czy mechanizmu działania. |
| Inne | Publikacje w języku angielskim lub polskim | Publikacje w języku innym niż polski lub angielski |

* produkty lecznicze Sabril są obecnie refundowane we wskazaniach rejestracyjnych: padaczka lekooporna i zespół Westa (napady zgięciowe)

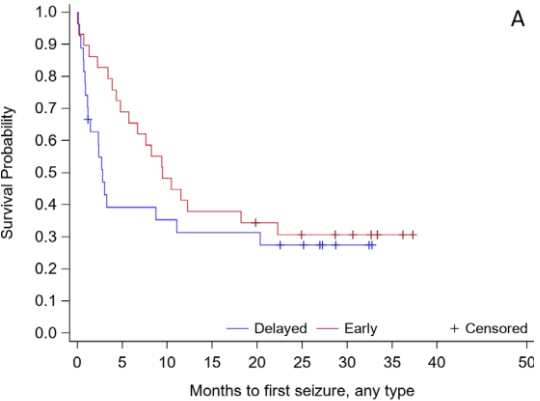
Przeprowadzoną strategię wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 6.2 do niniejszego opracowania.

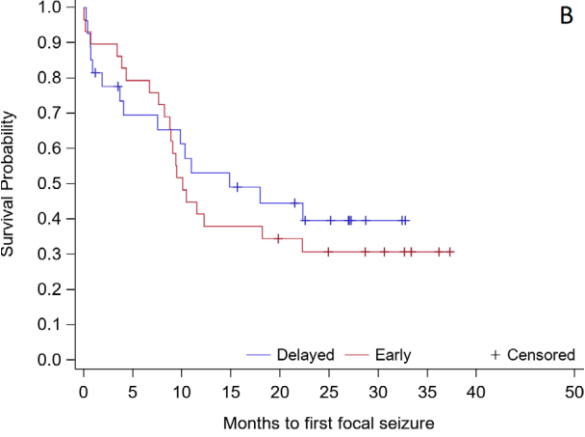
4.1.1. Opis badań włączonych do analizy

Do niniejszego raportu włączono 1 wielośrodkowe, podwójnie zaślepienie RCT (badanie kliniczne II fazy) Bebin 2023, oceniające wpływ wczesnego (zapobiegawczego) zastosowania wigabatryny u niemowląt z TSC na poprawę wyników neuropoznawczych.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

Tabela 2. Charakterystyka badań oraz wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

| Badanie | Metodyka | Wyniki |
|---|---|--|
| <p>Bebin 2023 <u>Źródło finansowania:</u> NIH National Institute of Neurological Diseases and Stroke (NINDS), Bcureful, Pediatric Epilepsy Research Foundation <u>Konflikt interesów:</u> Zadeklarowano brak konfliktu interesów.</p> | <p>Cel badania: Określenie, czy wczesne leczenie wigabatryną niemowląt chorych na stwardnienie guzowe (TSC) poprawia u nich wyniki neuropoznawcze w 24 miesiącu życia.</p> <p>Typ badania: Wieloośrodkowe (13 klinik), randomizowane, podwójnie zaślepione badanie z grupą kontrolną (badanie kliniczne II fazy), przeprowadzone w Stanach Zjednoczonych – PREVeNT Trial.</p> <p>Populacja Spośród 84 niemowląt, które wzięły udział w badaniu, 56 spełniło kryteria włączenia. 29 niemowląt przydzielono do grupy interwencyjnej oraz 27 do grupy kontrolnej.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> Niemowlęta z TSC w wieku ≤6 m.ż., spełniające kryteria diagnostyczne stwardnienia guzowego, bez historii napadów padaczkowych lub u których nie stwierdzono subklinicznych napadów w EEG (N=84).</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> niemowlęta urodzone przedwcześnie (<30 tyg. ciąży); przyjmowanie leków przeciwdrgawkowych (ASM, ang. <i>anti-seizure medication</i>) lub inhibitora mTOR (ang. <i>mammalian target of rapamycin</i>); pacjenci zapisani (lub planujący zapisanie) na eksperymentalne badanie interwencji behawioralnej. <p>Interwencje*</p> <p><u>Grupa interwencyjna:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> leczenie zapobiegawcze wigabatryną – 50 mg/kg/dobę przez 3 dni, a następnie w dawce 100 mg/kg/dobę. <p><u>Komparator</u></p> <ul style="list-style-type: none"> placebo. <p>Punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> wystąpienie napadu padaczkowego; zdarzenia niepożądane (AE, ang. <i>adverse events</i>); | <p>Wyniki: <u>Napady padaczkowe</u> Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w częstości występowania jakiegokolwiek rodzaju napadu (ogniskowego, lekoopornego oraz zgięciowego) pomiędzy grupą interwencyjną (wigabatryna) a grupą kontrolną (placebo) (p=0,74). Nie stwierdzono także istotnych statystycznie różnic w czasie od randomizacji do wystąpienia pierwszego napadu padaczkowego jakiegokolwiek rodzaju – model proporcjonalnego hazardu Coxa HR=0,593 (p=0,1174).</p>  <p>Napady ogniskowe wystąpiły u 38 (88%) dzieci, a napady padaczkowe wieku dziecięcego (zgięciowe) u 21 uczestników (49%). Czas do pierwszego ogniskowego napadu padaczkowego od randomizacji był podobny między grupami, podczas gdy u osób przydzielonych losowo do grupy wigabatryny ogniskowe napady padaczkowe pojawiły się później i występowały rzadziej niż u osób przydzielonych losowo do grupy placebo – HR=0,263 [95%CI: (0,097; 0,710)].</p> |

| Badanie | Metodyka | Wyniki |
|---------|---|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> wynik skali psychoruchowej Bayley'a-III (ocena poznawcza), wynik skali Vineland'a-II (zachowania adaptacyjne). <p>*Uczestnicy z grupy kontrolnej otrzymywali wigabatrynę po wystąpieniu pierwszego napadu padaczkowego (on-label). W związku z tym uczestnicy z obu grup otrzymywali leczenie wigabatryną przez większą część okresu randomizowanego badania do czasu osiągnięcia 24 miesiąca życia.</p> |  <p>Bezpieczeństwo</p> <p>Zgłoszono łącznie 13 zdarzeń niepożądanych, które prawdopodobnie były związane z wigabatryną, w tym u 1 uczestnika odnotowano zmiany okulistyczne oraz u 4 dzieci wystąpiły zmiany w MRI mózgu. Tylko 1 uczestnik w grupie leczonej wigabatryną przerwał przyjmowanie leku w 12 miesiącu życia (wynikiem zmian w badaniu wzroku w porównaniu z badaniem wyjściowym), przy czym nie wystąpiły u niego napady padaczkowe.</p> <p>Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w czasie do wystąpienia pierwszego AE od momentu włączenia do badania (test log-rank – $p=0,0765$). Stwierdzono, że żadna z grup nie wydawała się być bardziej narażona na AE związane z leczeniem niż osoby przyjmujące wigabatrynę on-label po wystąpieniu napadu padaczkowego.</p> <p>Wyniki neuropoznawcze</p> <p>Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą interwencyjną a grupą kontrolną w odniesieniu do standardowych złożonych wyników oceny funkcji poznawczej w skali Bayley'a-III u dzieci w wieku 12 (89,8 vs 87,3) i 24 miesięcy (80,9 vs 83,9) oraz oceny funkcji adaptacyjnej w skali Vineland'a II – odpowiednio 86,0 vs 86,9 oraz 84,9 vs 90,6. Nie stwierdzono także istotnych statystycznie różnic w pozostałych domenach skali Bayley'a-III (tj. zdolności językowe i motoryczne) oraz skali Vineland'a.</p> <p>Wniosek autorów:</p> <p>Badanie kliniczne PREVeNT wykazało, że zapobiegawcze wdrożenie wigabatryny opóźniło i zmniejszyło ogólną częstość występowania napadów padaczkowych u niemowląt z TSC. Jednak czas do wystąpienia pierwszego napadu dowolnego rodzaju był podobny w grupie interwencyjnej i kontrolnej, a zapobiegawcze leczenie wigabatryną nie poprawiło funkcji poznawczych (mierzonych skalą Bayley'a-III) ani zachowań adaptacyjnych (mierzonych skalą Vineland'a-II) w wieku 24 miesięcy. Leczenie wigabatryną było ogólnie dobrze tolerowane, a odnotowano jedynie niewielką liczbę zdarzeń niepożądanych związanych z wigabatryną.</p> |

4.3. Omówienie wyników badań oraz ograniczenia analizy klinicznej

W ramach aktualnie przeprowadzonego przeglądu odnaleziono 1 badanie pierwotne (wieloośrodkowe, podwójne zaślepienie RCT „PREVeNT” – badanie kliniczne II fazy) odnoszące się do oceny skuteczności i/lub bezpieczeństwa zastosowania wigabatryny w leczeniu zapobiegawczym napadom padaczkowym w przebiegu stwardnienia guzowatego u niemowląt (Bebin 2023).

Zgodnie z wynikami badania klinicznego PREVeNT, zapobiegawcze wdrożenie wigabatryny opóźniło i zmniejszyło ogólną częstość występowania ogniskowych napadów padaczkowych u niemowląt z TSC. Czas do wystąpienia pierwszego napadu dowolnego rodzaju był podobny w grupie interwencyjnej otrzymującej wigabatrynę i w grupie kontrolnej (placebo), a zapobiegawcze leczenie wigabatryną nie doprowadziło do poprawy funkcji poznawczych (mierzonych skalą Bayley'a-III) ani zachowań adaptacyjnych (mierzonych skalą Vineland'a- II) u dzieci w wieku 24 miesięcy. Autorzy badania podkreślają, że leczenie wigabatryną było ogólnie dobrze tolerowane, a odnotowano jedynie niewielką liczbę zdarzeń niepożądanych (zmiany okulistyczne) związanych z wigabatryną (n=13).

5. Źródła

| Badania pierwotne | |
|------------------------|---|
| Bebin 2023 | Bebin E. M., Peters J. M., Porter B. E. et al. (2023). PREVeNT Study Group. Early Treatment with Vigabatrin Does Not Decrease Focal Seizures or Improve Cognition in Tuberous Sclerosis Complex: The PREVeNT Trial. <i>Ann. Neurol.</i> 10 |
| Rekomendacje kliniczne | |
| NICE 2022 | National Institute for Health and Care Excellence (2022). Epilepsies in children, young people and adults. NICE guideline [NG217]. Pozyskano z: https://www.nice.org.uk/guidance/ng217/chapter/6-Treating-childhood-onset-epilepsies , dostęp z 17.12.2024 |
| NINDS 2024 | National Institute of Neurological Disorders and Stroke (2024). Tuberous Sclerosis Complex. Pozyskano z: https://www.ninds.nih.gov/health-information/disorders/tuberous-sclerosis-complex , dostęp z 17.12.2024 |
| EPNS 2023 | Specchio N., Nabbout R., Aronica E. et al. (2023). Updated clinical recommendations for the management of tuberous sclerosis complex associated epilepsy. <i>Eur. J. Paediatr. Neurol.</i> 47: 25-34 |
| TSA 2024 | Tuberous Sclerosis Australia (2024). Managing Tuberous Sclerosis Complex (TSC) Across the Lifespan. A Resource for General Practitioners and Other Clinicians. Pozyskano z: https://tsa.org.au/for-health-professionals/managing-tuberous-sclerosis-complex-across-the-lifespan-a-resource-for-general-practitioners-and-other-clinicians/ , dostęp z 17.12.2024 |
| Pozostałe publikacje | |
| OT.4220.6.2022 | Vigabatrinum we wskazaniu: stany napadowe w przebiegu stwardnienia guzowatego – monoterapia. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniu innym niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego (z dnia 24 lutego 2022 r.) |
| ORP 29/2022 | Opinia Rady Przejrzystości nr 29/2022 z dnia 28 lutego 2022 roku w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną vigabatrinum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego |

6. Załączniki

6.1. Wykaz leków zawierających ocenianą substancję czynną finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania

Tabela 3. Produkty lecznicze zawierające ocenianą substancję czynną refundowane w ocenianym wskazaniu

| Substancja czynna | Nazwa, postać i dawka | Zawartość opakowania | Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt | UCZ [zł] | CHB [zł] | CD [zł] | WLF [zł] | PO [zł] | WDS [zł] |
|---|---|----------------------|--|----------|----------|---------|----------|---------|----------|
| 162.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - wigabatryna - stałe postacie farmaceutyczne | | | | | | | | | |
| Vigabatrinum | Sabril, tabl. powł., 500 mg | 100 szt. | 05909990312818 | 204,74 | 217,02 | 236,04 | 236,04 | ryczałt | 3,20 |
| 162.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - wigabatryna - płynne postacie farmaceutyczne | | | | | | | | | |
| Vigabatrinum | Sabril, granulat do sporządzania roztworu doustnego, 500 mg | 50 sasz. | 05909990832712 | 131,73 | 139,63 | 156,06 | 156,06 | 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

6.2. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 4. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 15.12.2024 r.)

| Nr wyszukiwania | Kwerenda | Liczba rekordów |
|-----------------|--|-----------------|
| #10 | Search: #3 AND #8 Filters: from 2022/2/17 | 40 |
| #9 | Search: #3 AND #8 | 213 |
| #8 | Search: #4 OR #5 OR #6 OR #7 | 13 638 |
| #7 | Search: Bourneville[Title/Abstract] | 513 |
| #6 | Search: TSC[Title/Abstract] | 5 915 |
| #5 | Search: tuberous sclerosis[Title/Abstract] | 9 780 |
| #4 | Search: tuberous sclerosis[MeSH Terms] | 6 978 |
| #3 | Search: #1 OR #2 | 2 590 |
| #2 | Search: Vigabatrin*[Title/Abstract] | 2 195 |
| #1 | Search: Vigabatrin[MeSH Terms] | 1 726 |

Tabela 5. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 15.12.2024 r.)

| Nr wyszukiwania | Kwerenda | Liczba rekordów |
|-----------------|-------------------------------|-----------------|
| #1 | exp Vigabatrin/ | 9 129 |
| #2 | "Vigabatrin*".ab,kw,ti. | 3 317 |
| #3 | 1 or 2 | 9 367 |
| #4 | exp tuberous sclerosis/ | 12 401 |
| #5 | tuberous sclerosis.ab,kw,ti. | 12 006 |
| #6 | TSC.ab,kw,ti. | 8 121 |
| #7 | Bourneville.ab,kw,ti. | 222 |
| #8 | 4 or 5 or 6 or 7 | 18 245 |
| #9 | 3 and 8 | 728 |
| #10 | limit 9 to yr="2022 -Current" | 119 |

Tabela 6. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 15.12.2024 r.)

| Nr wyszukiwania | Kwerenda | Liczba rekordów |
|-----------------|---|-----------------|
| #1 | MeSH descriptor: [Vigabatrin] explode all trees | 165 |

| Nr wyszukiwania | Kwerenda | Liczba rekordów |
|-----------------|--|-----------------|
| #2 | (Vigabatrin*):ti,ab,kw | 387 |
| #3 | #1 OR #2 | 387 |
| #4 | MeSH descriptor: [Tuberous Sclerosis] explode all trees | 106 |
| #5 | (tuberous sclerosis):ti,ab,kw | 319 |
| #6 | (TSC):ti,ab,kw | 421 |
| #7 | (Bourneville):ti,ab,kw | 2 |
| #8 | #4 OR #5 OR #6 OR #7 | 530 |
| #9 | #3 AND #8 with Cochrane Library publication date Between Feb 2022 and Dec 2024 | 7 |

6.3. Etapy procesu prowadzącego do ostatecznej selekcji

