



**Rekomendacja nr 178/2014**

**z dnia 28 lipca 2014 r.**

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych**

**w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego:**

**Sabril, Vigabatrinum, granulát do sporządzania roztworu doustnego, 500 mg, 50 sasz.; Sabril, Vigabatrinum, tabl. powl., 500mg, 100 tabl.;  
we wskazaniu: monoterapia napadów padaczkowych u niemowląt  
(zespół Westa)**

**Prezes Agencji rekomenduje** objęcie refundacją produktu leczniczego:

- Sabril granulát do sporządzania roztworu doustnego, 500 mg, 50 saszetek,
- Sabril tabl. powl., 500 mg, 100 tabl.

we wskazaniu monoterapia napadów padaczkowych u niemowląt (zespół Westa), w ramach istniejącej grupy limitowej 162.2, *Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - wigabatryna - stałe postacie farmaceutyczne*, z kategorią dostępności refundacyjnej: lek dostępny w aptece na receptę; we wskazaniu określonym stanem klinicznym, z poziomem odpłatności: ryczałt.

**Uzasadnienie rekomendacji**

**Prezes Agencji**, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że dostępne dowody naukowe słabej jakości wskazują na skuteczność wigabatryny w leczeniu napadów padaczkowych typu zgięciowego (zespół Westa) u niemowląt, aczkolwiek brak jest badań porównujących ją bezpośrednio z kwasem walproinowym. Należy jednak podkreślić, że stosowanie wigabatryny wiąże się z poważnymi objawami niepożądanymi, szczególnie utratą wzroku.

Zalecenia towarzystw naukowych oraz NICE, a także opinie ekspertów praktyki klinicznej, jednoznacznie wskazują na zasadność stosowania wigabatryny w leczeniu napadów zgięciowych, szczególnie u pacjentów ze stwardnieniem guzowatym, ale także w zespole Westa o innej etiologii.

Jednocześnie koszt terapii jest stosunkowo niski i nie przekracza przyjętego ustawowo progu efektywności kosztowej dla technologii medycznych.



## Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Sabril, dla którego podmiot odpowiedzialny, we wniosku o objęcie refundacją, zaproponował ceny zbytu netto w wysokości:

- [redacted] Sabril, Vigabatrinum, granulat do sporządzania roztworu doustnego, 500 mg, 50 sasz., kod EAN: 5909990832712;
- [redacted] Sabril, Vigabatrinum, tabl. powł., 500mg, 100 tabl., EAN 5909990312818.

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej: [redacted]

## Problem zdrowotny

Zespół Westa (ZW) jest nietypowym zespołem padaczkowym wieku dziecięcego. ZW powstaje zwykle na podłożu organicznych zmian w obrębie mózgu, w przebiegu fakomatoz, zaburzeń migracji lub encefalopatii niedotlenieniowo-niedokrwiennej. Nie zawsze jednak ustalenie etiologii jest możliwe. Opisane są także idiopatyczne przypadki ZW.

Zapadalność na ZW 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).

Rokowanie jest raczej niepomyślne, często obserwuje się ewolucję do zespołu Lennox-Gastauta lub innych typów padaczki lekoopornej. U większości pacjentów pozostają objawy upośledzenia umysłowego, a także objawy ogniskowe. U pacjentów z ZW przedwczesna śmierć występuje u 5–31%.

## Opis wnioskowanego świadczenia

Leczenie wigabatryną prowadzi do zwiększenia stężenia GABA (kwasu gamma-aminomasłowego), który jest głównym neuroprzekaźnikiem o działaniu hamującym w mózgu. Wigabatryna to selektywny, nieodwracalny inhibitor aminotransferazy GABA (enzymu odpowiedzialnego za rozkład GABA).

Wnioskowane wskazanie stanowi monoterapia napadów padaczkowych u niemowląt (zespół Westa). Pozostałe zarejestrowane wskazania dla leku Sabril obejmują: 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.

## Alternatywna technologia medyczna

W analizach wnioskodawca jako komparator przyjął [redacted]

[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**

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

### **Skuteczność praktyczna**

[REDAKTOWANE]

### **Bezpieczeństwo stosowania**

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Według Charakterystyki Produktu Leczniczego 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.

### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

[REDAKTOWANE]

### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

[REDAKTOWANE]

Należy mieć na uwadze, że analizę ekonomiczną wykonano [REDAKTOWANE] zespołu Westa, natomiast wnioskowane wskazanie dotyczy monoterapii, [REDAKTOWANE]. Jest to zatem uproszczenie, ponieważ zgodnie z danymi wnioskodawcy, lek może być także podawany [REDAKTOWANE] w monoterapii.

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

**Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. nr 122, poz.696 z późn. zm.)**

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Niniejsze oszacowania posiadają ograniczenie polegające na nieuwzględnieniu różnicy w skuteczności porównywanych technologii (brak danych dotyczących skuteczności [REDAKTOWANE] u niemowląt).

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

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

Należy mieć na uwadze, że analizę wpływu na budżet wykonano [REDAKTOWANE] zespołu Westa, natomiast wnioskowane wskazanie dotyczy monoterapii, [REDAKTOWANE]. Jest to zatem uproszczenie, ponieważ zgodnie z danymi wnioskodawcy, lek może być także podawany [REDAKTOWANE] w monoterapii.

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Analiza wpływu na budżet wnioskodawcy była niskiej jakości, opisy oraz model dołączony do analizy nie pozwalały na pełną weryfikację przedstawionych wyników. Autorzy analizy często przyjmowali założenia nie uzasadniając takiego postępowania. Agencja zidentyfikowała w przedstawionym arkuszu kalkulacyjnym brak formuł obliczania poszczególnych parametrów, co uniemożliwiło ocenę poprawności sposobu obliczania oraz niezgodność między komentarzem w modelu a opisem

w analizie wnioskodawcy dotycząca [REDACTED]

[REDACTED] W ocenie Agencji analiza powinna być oparta na źródłach możliwych do weryfikacji, zaś w przypadku [REDACTED] nie jest to możliwe i obniża to w sposób znaczący wiarygodność analizy.

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

Wnioskodawca nie przedstawił propozycji odnośnie instrumentu dzielenia ryzyka (RSS, ang. *risk sharing scheme*).

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

Nie dotyczy.

### **Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej**

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

### **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

Odnaleziono 9 wytycznych klinicznych, w tym 2 europejskie: European Paediatric Neurology Society 2012 i Opinia europejskich ekspertów 2007; 2 brytyjskie: National Institute for Clinical Excellence 2012 i British Epilepsy Association 2012; szwedzką Läkemedelsverket 2011; szkocką Scottish Intercollegiate Guidelines Network 2005; belgijską ACTA Neurologica Belgica 2011; 2 amerykańskie: - American Academy of Neurology/Child Neurology Society 2012 i Infantile Spasms Working Group 2010.

W odnalezionych rekomendacjach zaleca się stosowanie wigaBATRYNY jako jednej z opcji w zespole Westa. Lek ten jest rekomendowany w I linii leczenia zespołu Westa powiązanego 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.

Odnaleziono również 2 rekomendacje refundacyjne zalecające finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Sabril, m.in. w monoterapii zespołu Westa – francuska rekomendacja Haute Autorité De Santé (HAS 1998, 2001, 2006, 2011) lub w I linii leczenia zespołu Westa – nowozelandzka rekomendacja Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC 2008). W rekomendacjach zwracano uwagę na brak alternatyw lub też skuteczność terapii i niedużą populację pacjentów (nie za wysokie ryzyko finansowe).

[REDACTED]



#### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 3.06.2014r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLR-460-21066-2/MKR/14, odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia ceny urzędowej produktu leczniczego: Sabril, Vigabatrinum, granulat do sporządzania roztworu doustnego, 500 mg, 50 sasz., kod EAN: 5909990832712 oraz zlecenia z dnia 3.06.2014r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLR-460-21066-1/MKR/14), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia ceny urzędowej produktu leczniczego: Sabril, Vigabatrinum, tabl. powł., 500mg, 100 tabl., EAN 5909990312818, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 227/2014 z dnia 28 lipca 2014 r. w sprawie oceny leku Sabril (wigabatryna), kod EAN: 5909990312818 we wskazaniu monoterapia napadów padaczkowych u niemowląt (zespół Westa) oraz Stanowiska Rady Przejrzystości nr 228/2014 z dnia 28 lipca 2014 r. w sprawie oceny leku Sabril (wigabatryna) kod EAN: 5909990832712 we wskazaniu monoterapia napadów padaczkowych u niemowląt (zespół Westa).

#### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 227/2014 z dnia 28 lipca 2014 r. w sprawie oceny leku Sabril (wigabatryna), kod EAN: 5909990312818 we wskazaniu monoterapia napadów padaczkowych u niemowląt (zespół Westa)
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 228/2014 z dnia 28 lipca 2014 r. w sprawie oceny leku Sabril (wigabatryna) kod EAN: 5909990832712 we wskazaniu monoterapia napadów padaczkowych u niemowląt (zespół Westa)
3. Raport nr AOTM-OT-4350-19/2014. Wniosek o objęcie refundacją leku Sabril (wigabatryna) we wskazaniu: monoterapia napadów padaczkowych u niemowląt (zespół Westa). Analiza weryfikacyjna.