



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**

**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Vigabatrinum  
we wskazaniu: stany napadowe w przebiegu  
stwardnienia guzowatego - monoterapia**

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności  
dalszego finansowania ze środków publicznych  
leków zawierających daną substancję czynną  
we wskazaniach innych niż wymienione  
w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Raport nr: OT.434.23.2016

Data ukończenia: 29 kwietnia 2016 r.

**Wykaz skrótów**

**Agencja, AOTMiT** – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

**ChPL** – Charakterystyka Produktu Leczniczego

**EMA** – Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)

**EPNS** – Europejskie Towarzystwo Neurologii Dziecięcej (ang. European Paediatric Neurology Society)

**FDA** – Agencja Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)

**ITSCCG** – International TSC Consensus Group

**Lek** – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)

**NFZ** – Narodowy Fundusz Zdrowia

**NICE** – National Institute for Health and Care Excellence

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

**TSC** – stwardnienie guzowate (ang. *tuberous sclerosis complex*)

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

**Ustawa o refundacji** - ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345.)

**Ustawa o świadczeniach opieki zdrowotnej** - ustawa z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581)

**WHO** – World Health Organisation

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

## Spis treści

<b>1. Podstawowe informacje o zleceniu .....</b>	<b>4</b>
<b>2. Problem decyzyjny .....</b>	<b>5</b>
2.1. Problem zdrowotny.....	6
<b>3. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne .....</b>	<b>8</b>
3.1. Interwencja oceniana .....	8
3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne .....	8
3.1.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą .....	9
3.2. Alternatywne technologie medyczne.....	10
3.2.1. Komparatory .....	11
3.2.2. Liczebność populacji .....	12
<b>4. Opinie ekspertów.....</b>	<b>14</b>
<b>5. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....</b>	<b>14</b>
<b>6. Wskazanie dowodów naukowych.....</b>	<b>16</b>
6.1. Metodologia analizy klinicznej.....	16
6.2. Skuteczność praktyczna i kliniczna .....	16
6.3. Bezpieczeństwo stosowania .....	17
<b>7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców .....</b>	<b>18</b>
7.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce .....	18
7.2. Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce .....	18
<b>8. Podsumowanie .....</b>	<b>20</b>
<b>9. Załączniki .....</b>	<b>22</b>
9.1. Wcześniejsze opracowania Agencji .....	22
9.2. Strategie wyszukiwania publikacji .....	22
9.3. Diagram metodologii dotyczącej włączania badań .....	23
<b>10. Piśmiennictwo .....</b>	<b>24</b>

## 1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (RR-MM-DD)  
i znak pisma zlecającego

2016-04-01  
PLA.4600.207.2016.1.ISU

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej:

**Vigabatrinum** we wskazaniu pozarejestacyjnym: stany napadowe w przebiegu stwardnienia guzowego - monoterapia.

Typ zlecenia: art. 31 n ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz. U. z 2015 r., poz. 581 z późn. zm.)

- 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

Wnioskowana technologia medyczna:

Produkty lecznicze zawierające substancję czynną *vigabatrinum*, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją na podstawie art. 40 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 345, z późn. zm.), zestawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 1. Zestawienie ocenianych produktów leczniczych we wskazaniu stany napadowe w przebiegu stwardnienia guzowego - monoterapia.**

Nazwa, postać i dawka leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Producent/podmiot odpowiedzialny dla ocenianej technologii
<b>Vigabatrinum</b>			
Sabril (vigabatrinum), 500 mg, tabletki powlekane	100 szt.	5909990312818	Sanofi Aventis France, Francja
Sabril (vigabatrinum), 500 mg, granulat do sporządzania roztworu doustnego	50 sasz.	5909990832712	Aventis Pharma LTD., Wielka Brytania

Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione w zleceniu):

Stany napadowe w przebiegu stwardnienia guzowego - monoterapia.

## 2. Problem decyzyjny

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 581, z późn. zm.), dnia 01.04.2016 r. pismem znak PLA.4600.207.2016.1.ISU Minister Zdrowia przekazał AOTMiT zlecenie dotyczące przygotowywania materiałów analitycznych odnośnie zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leków zawierających substancje czynne we wskazaniu innym niż wymienione w ChPL. Zgodnie z powyższym zleceniem Agencja dokonała identyfikacji leków spełniających powyższe kryteria. W ramach niniejszego opracowania dokonano oceny substancji czynnej: *vigabatrinum* we wskazaniu stany napadowe w przebiegu stwardnienia guzowatego - monoterapia.

Preparaty zawierające **vigabatrinum** znajdują się w dwóch grupach limitowych:

- 162.1 Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego – wigabatryna – płynne postacie farmaceutyczne (Sabril (vigabatrinum), 500 mg, granulaty do sporządzania roztworu doustnego);
- 162.2 Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego – wigabatryna – stałe postacie farmaceutyczne (Sabril (vigabatrinum), 500 mg, tabletki powlekane)

i są finansowane ze środków publicznych we wskazaniach: padaczka oporna na leczenie; zespół Westa oraz we wskazaniu pozarejestryjnym: stany napadowe w przebiegu stwardnienia guzowatego – monoterapia. Wydawane są za odpłatnością ryczałtową.

Źródło: Obwieszczenie MZ z dnia 25 kwietnia 2016 r.

Powyższe technologie medyczne w ww. wskazaniu pozarejestryjnym były wcześniej przedmiotem oceny Agencji (opinia Rady Przejrzystości kwiecień 2014 r.). Preparat Sabril podlegał także ocenie we wskazaniu rejestryjnym: monoterapia napadów padaczkowych u niemowląt (zespół Westa) (AWA AOTM-OT-4350-19/2014).

Należy podkreślić, iż w momencie wydawania przez Radę Przejrzystości w kwietniu 2014 r. opinii na temat zasadności finansowania wigabatryny w ocenianym obecnie wskazaniu pozarejestryjnym substancja ta nie była jeszcze refundowana w monoterapii w zespole Westa. Tym samym opinia ta wydawana była w kontekście odmiennym od obecnego problemu decyzyjnego.

## 2.1. Problem zdrowotny

### Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

Stwardnienie guzowate (ang. *tuberous sclerosis complex* - TSC) jest dziedziczną w sposób autosomalny dominujący (mutacja genu TSC1 na chromosomie 9 lub TSC2 na chromosomie 16), postępującą chorobą, należąca do chorób określanych jako dysplazje neuroektodermalne lub fakomatozy. Choroba charakteryzuje się rozwojem zmian rozrostowych we wczesnym okresie życia, wadami rozwojowymi oraz wrodzonymi guzami układu nerwowego, skóry i narządów wewnętrznych. Gdy zmiany obejmują układ nerwowy określana jest ona terminem choroba Bourneville'a.

Objawy neurologiczne w TSC związane są z liczbą i lokalizacją guzków korowych. Obecność guzków w okolicy ciemieniowo-potylicznej wiąże się z częstszym występowaniem padaczki.

Napad padaczkowy jest wynikiem przejściowych zaburzeń fizjologii mózgu, wynikających z samoograniczających się, nieprawidłowych hipersynchronicznych wyładowań elektrycznych w neuronach korowych.

### Epidemiologia

Łagodne postaci stwardnienia guzowatego są często nierozpoznawane. Według danych pochodzących z autopsji częstość występowania TSC oceniana jest jako 1 na 10 000, natomiast na podstawie danych klinicznych częstość występowania waha się od 1/10 000 do 1/170 000. Według Domańska-Pakieta 2008 częstość występowania tej jednostki chorobowej waha się od 1/6 800 do 1/10 000.

Padaczka jest najczęstszym objawem neurologicznym TSC, występującym u 60–90% pacjentów. Częściej występuje u dzieci i w grupie wiekowej do 14 r.ż. dotyka 90% pacjentów, ze szczytem występowania w 1 r.ż.

### Klasyfikacja napadów padaczkowych według ILAE (Rowland 2008)

- I. Napady częściowe (ogniskowe)
  - A. Napady częściowe proste (świadomość zachowana)
    1. Z objawami ruchowymi
    2. Z objawami czuciowymi
    3. Z objawami psychicznymi
    4. Z objawami autonomicznymi
  - B. Napady częściowe złożone
    1. Z częściowym prostym początkiem i następczymi zaburzeniami świadomości
    2. Z zaburzeniami świadomości od początku
    3. Z automatyzmami
  - C. Napady częściowe wtórnie uogólnione
- II. Napady uogólnione o pochodzeniu nieogniskowym
  - A. Napady nieświadomości
    1. Tylko z zaburzeniami świadomości
    2. Z jednej lub kilkoma następującymi elementami: atonicznymi, tonicznymi i automatyzmami autonomicznymi
  - B. Napady miokloniczne
  - C. Napady toniczno-kloniczne
  - D. Napady toniczne
  - E. Napady atoniczne
- III. Niesklasyfikowane napady padaczkowe

### Obraz kliniczny – objawy neurologiczne

Do objawów neurologicznych stwardnienia guzowatego u niemowląt należą niemowlęce skurcze miokloniczne z hipsarytmią. Napady zgięciowe, czyli zespół Westa (wskazanie rejestracyjne leku Sabril), są charakterystyczne dla wieku niemowlęcego. Organizacja International League Against Epilepsy ze względu na wątpliwości dotyczące charakteru napadów zgięciowych w 2011 r. wprowadziła zmiany dotyczące terminologii i podstaw teoretycznych klasyfikacji napadów padaczkowych i padaczek zaliczając je do napadów o nieznanym początku, oczekując, że przyszłe dane naukowe pozwolą znaleźć dla nich właściwe miejsce w klasyfikacji. Zespół Westa może ewoluować do zespołu Lennox-Gastauta lub innych typów padaczki.

U dzieci starszych i osób dorosłych występują napady toniczno-kloniczne lub napady częściowe złożone. Napady częściowe mogą wyprzedzać, współistnieć lub ewaluować w napady skłonów. Najrzadziej obserwowane są napady nieświadomości.

Należy zauważyć, iż różne okolice mózgu mogą być ogniskami epileptogenezy u chorych w różnych czasie, co jest związane z dojrzewaniem mózgu. Badania długoterminowe wskazują, iż u ponad połowy pacjentów zmienia się morfologia napadów.

### Rozpoznanie

Rozpoznanie TSC ustala się na podstawie zmian skórnych (u niemowląt zmiany skórne pozbawione barwnika). U niemowląt rozpoznanie jest bardziej prawdopodobne przy współistnieniu skurczów mioklonicznych. U starszych dzieci i osób dorosłych może występować triada objawów: gruczolak łojotokowy twarzy, padaczki i upośledzenie umysłowe. Obowiązujące kryteria diagnostyczne, opracowane w roku 1998, biorą pod uwagę około 20 różnych objawów.

### Rokowanie

U pacjentów z pełnoobjawowym stwardnieniem guzowatym, przebieg choroby jest postępujący i wiąże się z nasileniem objawów drgawkowych i otępieniem. U dzieci, u których występują drgawki miokloniczne występuje większe ryzyko późniejszych zaburzeń intelektualnych. Ponadto guzy mózgu, obecność stanów padaczkowych, niewydolności nerek, krążenia oraz postępujące uszkodzenie płuc mogą prowadzić do śmierci.

### Leczenie napadów padaczkowych

Napady padaczkowe w TSC źle odpowiadają na leczenie. Lekiem z wyboru wg Dunin-Wąsowicz 2014 w niemowlęcych drgawkach mioklonicznych (zespół Westa – wskazanie rejestracyjne wnioskowanego leku) jest wigabatryna. Natomiast w przypadku uogólnionych i ogniskowych napadów drgawkowych stosuje się różne leki przeciwdrgawkowe. Około 50% pacjentów charakteryzuje jednak lekooporność.

Leczenie padaczki należy rozpoczynać od jednego leku przeciwpadaczkowego, dostosowanego do rodzaju napadów drgawkowych lub zespołu padaczkowego.

W przypadku napadów jednostronnych i niewielkiego opóźnienia w rozwoju objawy mogą ustąpić po chirurgicznym usunięciu guzów, które wywołują napady. Wskazuje się również na porównywalną skuteczność diety ketogennej w TSC do jej skuteczności w innych lekoopornych padaczkach.

[Źródła: Dunin-Wąsowicz 2014, Rowland 2008 tom 2 i 3, Domańska-Pakieła 2008, Mazurkiewicz-Beldzińska 2010, Turaj 2010]

### Opinie ekspertów

Wigabatryna w opinii ekspertów klinicznych, od których Agencja otrzymała stanowiska w przedmiotowej sprawie, uznawana jest powszechnie za lek o największej skuteczności przeciwdrgawkowej w napadach ogniskowych, uogólnionych i zgięciowych związanych ze stwardnieniem guzowatym.

**Tabela 2. Opinie ekspertów dotyczące występowania napadów padaczkowych**

Ekspert	Opinie ekspertów
<b>Rodzaje napadów padaczkowych inne niż zespół Westa występujące u niemowląt ze stwardnieniem guzowatym</b>	
<div style="background-color: red; width: 100px; height: 15px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: red; width: 100px; height: 15px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: red; width: 100px; height: 15px;"></div>	<i>Padaczka występuje u 80-90% pacjentów ze stwardnieniem guzowatym (SG); w około 70% przypadków napady padaczkowe pojawiają się w okresie niemowlęcym. Naturalna ewolucja padaczki w SG obejmuje stopniowe pojawianie się zlokalizowanych zmian w EEG, następnie</i>

Ekspert	Opinie ekspertów
[REDAKTOWANE]	rozszerzanie się ich poza jeden obszar mózgu, zmiany napadowe, napady bioelektryczne i napady kliniczne, które początkowo niemal zawsze mają charakter napadów ogniskowych. W dalszej kolejności pojawiają się napady padaczkowe uogólnione, które w znacznej części przypadków ewoluują w napady zgięciowe. Towarzyszy temu zmiana wzorca nieprawidłowości w EEG w kierunku hipsarytmii, co pozwala na rozpoznanie zespołu Westa. Podsumowując: u około 70 % pacjentów ze stwardnieniem guzowatym dochodzi w okresie niemowlęcym do rozwoju napadów padaczkowych, początkowo ogniskowych, ewoluujących następnie do uogólnionych i w znacznym odsetku – skłonów.
[REDAKTOWANE]	U około 70 % pacjentów ze stwardnieniem guzowatym (Tuberous Sclerosis Complex - TSC) padaczka rozpoczyna się w pierwszym roku życia. Typowa ewolucja padaczki w TSC obejmuje stopniowe pojawianie się zmian zlokalizowanych, następnie wielogniskowych w EEG, później napady bioelektryczne i wreszcie kliniczne napady padaczkowe: początkowo ogniskowe, potem uogólniające się, i w części przypadków, napady skłonów (zespół Westa) (Domańska-Pakieta, 2014). Zgodnie z przyjętymi w Europie wytycznymi, lekiem pierwszego rzutu w napadach padaczkowych ogniskowych oraz napadach bioelektrycznych, niezależnie od towarzyszących im napadów klinicznych, u niemowląt z TSC jest wigabatryna (Curatolo, 2012).

Badanie elektroencefalograficzne (EEG)

### 3. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne

#### 3.1. Interwencja oceniana

W poniższej tabeli zebrano podstawowe informacje dotyczące wigabatryny.

Tabela 3. Oceniane interwencje

Substancja chemiczna	Sabril (wigabatryna)
Kod ATC	N 03A G04
Grupa farmakoterapeutyczna	leki przeciwpadaczkowe
Mechanizm działania	Leczenie wigabatryną prowadzi do zwiększenia stężenia GABA (kwasu gamma-aminomasłowego), który jest głównym neuroprzekaznikiem o działaniu hamującym w mózgu. Wigabatryna to selektywny, nieodwracalny inhibitor aminotransferazy GABA (enzymu odpowiedzialnego za rozkład GABA).

[Źródło: ChPL Sabril]

#### 3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne

W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące wszystkich zarejestrowanych wskazań z Charakterystyk Produktów Leczniczych ocenianych substancji czynnych.

Tabela 4. Wszystkie zarejestrowane wskazania ocenianej technologii medycznej na podstawie najnowszych wersji Charakterystyk Produktów Leczniczych

Substancja czynna	Produkt leczniczy	Postać/dawka	Wskazania zarejestrowane
Wigabatryna	Sabril	granulat do sporządzania roztworu doustnego, 500 mg, 50 saszetek,	<ul style="list-style-type: none"> <li>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.</li> <li>Monoterapia napadów padaczkowych u niemowląt (zespół Westa).</li> </ul>
		tabl. powł., 500 mg, 100 tabl.	

[Źródło: ChPL Sabril (data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu ChPL: 2015-10)]

- <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=9734>
- <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=5922>

Leczenie w skojarzeniu z innymi lekami p/padaczkowymi w przebiegu napadów częściowych zostało zatwierdzone przez FDA w 2009 r. dodatkowo wskazała na grupy wiekowe pacjentów, u których lek Sabril może być stosowany, tj. u pacjentów w wieku  $\geq 10$  lat. Natomiast w 2013 r. FDA rozszerzyła wskazania do stosowania w zespole Westa – monoterapia u niemowląt w wieku **od 1 miesiąca do 2 lat**.

[Źródło: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2015/020427s015\\_022006s016lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/020427s015_022006s016lbl.pdf) data dostępu 26.04.2016 r. <http://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm179855.htm>]



## 3.1.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

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

W Opinii RP z dn. 28 kwietnia 2014 roku podkreślono, że pomimo dostępności do badań klinicznych o umiarkowanej jakości wskazano, że wigabatryna charakteryzuje się szczególnie wysoką skutecznością w leczeniu napadów padaczkowych w populacji pacjentów ze stwardnieniem guzowatym, w szczególności w leczeniu napadów zgięciowych. Należy jednak zauważyć, że napady zgięciowe, czyli zespół Westa (wskazanie rejestracyjne leku Sabril), są charakterystyczne dla wieku niemowlęcego – wskazanie zarejestrowane.

Ponadto w Opinii RP oraz Rekomendacji Prezesa Agencji z dn. 28 lipca 2014 r. w trakcie oceny zasadności finansowania leku Sabril we wskazaniu zarejestrowanym, zwrócono szczególną uwagę na fakt, że stosowanie wigabatryny może się wiązać z poważnymi objawami niepożądanymi, szczególnie utratą wzroku.

Należy zwrócić uwagę, że opinia Rady Przejrzystości dot. wskazania *off-label* wydana została wcześniej niż ocena zasadności finansowania preparatów zawierających wigabatrynę w ich wskazaniu rejestracyjnym: monoterapia napadów padaczkowych u niemowląt (zespół Westa) i opierała się w całości na dowodach klinicznych dotyczących napadów padaczkowych u niemowląt.

Tabela 5. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące wnioskowanego leku

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia Rady Przejrzystości	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
Opinia Rady Przejrzystości (RP) Nr 91/2014 z dnia 28 kwietnia 2014 r.	<p><u>Zalecenia:</u> RP uważa za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych Sabril (tabl. powł. 500 mg, 100 tabl., 5909990312818, tabl. powł. 500 mg, 100 tabl., 5909990501236, granulat do sporządzania roztworu doustnego, 500 mg, 50 sasz., 5909990832712, tabl. powł. 500 mg, 100 tabl., 5909997215129) zawierających substancję czynną vigabatrinum we wskazaniu odmiennym niż określone w ChPL tj.: leczenie stanów napadowych w przebiegu stwardnienia guzowatego - monoterapia.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Stwardnienie guzowate jest chorobą dziedziczną, charakteryzującą się postępującym przebiegiem. U większości pacjentów ze stwardnieniem guzowatym stwierdza się napady padaczkowe. Napady padaczkowe często są liczne i słabo odpowiadają na leczenie. Dostępne dane kliniczne umiarkowanej jakości wskazują, że wigabatryna charakteryzuje się szczególnie wysoką skutecznością w leczeniu napadów padaczkowych w populacji pacjentów ze stwardnieniem guzowatym, w szczególności w leczeniu napadów zgięciowych. W analizach Cochrane (Hancock, 2008 i Hancock, 2013) zwraca się uwagę, że wigabatryna może być traktowana jako lek pierwszego rzutu w leczeniu napadów zgięciowych u pacjentów ze stwardnieniem guzowatym. Podobnie według opinii europejskich ekspertów opublikowanych w 2007 roku, wigabatryna powinna być lekiem z wyboru w leczeniu napadów zgięciowych u pacjentów ze stwardnieniem guzowatym (Wheless, 2007).</p>	Nie dotyczy.
Stanowisko Rady Przejrzystości (RP) Nr 227/2014 z dnia 28 lipca 2014 r.  Stanowisko Rady Przejrzystości (RP) Nr 228/2014 z dnia	<p><u>Zalecenia:</u> RP uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Sabril (wigabatryna) granulat do sporządzania roztworu doustnego, 500 mg, 50 saszetek, kod EAN 5909990832712 produktu leczniczego Sabril (wigabatryna) tabl. powł. 500 mg, 100 tabl., kod EAN: 5909990312818 we wskazaniu: monoterapia napadów padaczkowych u niemowląt (zespół Westa) (...), pod warunkiem zapewnienia odpowiedniej kontroli</p>	Prezes Agencji zarekomendował objęcie refundacją produktu leczniczego Sabril granulat do sporządzania roztworu doustnego, 6500 mg, 50 saszetek, Sabril tabl. powł., 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

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia Rady Przejrzystości	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
28 lipca 2014 r.  Rekomendacja Prezesa nr 178/2014 z dnia 28 lipca 2014 r.	okulistycznej leczonych chorych.  <u>Uzasadnienie:</u> Badania słabej jakości wskazują, że wigabatryna charakteryzuje się skutecznością w leczeniu napadów padaczkowych typu zgięciowego (zespół Westa) u niemowląt, aczkolwiek brak jest badań porównujących go z kwasem walproinowym. Stosowanie wigabatryny wiąże się z poważnymi objawami niepożądanymi, szczególnie utratą wzroku. Zalecenia towarzystw naukowych oraz NICE i opinie wszystkich 4 ekspertów wskazują na zasadność stosowania wigabatryny w leczeniu napadów zgięciowych, szczególnie u pacjentów ze stwardnieniem guzowatym, ale także w zespole Westa o innej etiologii. Koszt leku nie przekracza progu efektywności kosztowej.	refundacyjnej: lek dostępny w aptece na receptę: we wskazaniu określonym stanem klinicznym, z poziomem odpłatności: ryczałt. <u>Uzasadnienie rekomendacji</u> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że dostępne dowody naukowe słabej jakości wskazują na skuteczność wigabatryny w leczeniu napadów padaczkowych typ 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.

### 3.2. Alternatywne technologie medyczne

W aktualnym Obwieszczeniu MZ z dn. 25 kwietnia b.r., z wyjątkiem substancji będącej przedmiotem niniejszej analizy, nie ma technologii medycznych refundowanych we wskazaniu: stany napadowe w przebiegu stwardnienia guzowatego - monoterapia.

Według dostępnej literatury w przypadku uogólnionych i ogniskowych napadów drgawkowych w TSC podawane są leki przeciwdrgawkowe. Wytyczne praktyki klinicznej w zakresie napadów padaczkowych innych niż zespół Westa nie są jednoznaczne. Wytyczne EPNS 2012 wskazują, iż w przypadku napadów ogniskowych u dzieci przed 1. r.ż. w pierwszej linii stosowana powinna być wigabatryna. Po ukończeniu 1. roku życia pacjenci mogą stosować inne leki zwiększające gabaergiczną inhibicję (np.: topiramát, karbamazepina). Według wytycznych ITSCCG 2012 w przypadku innych typów napadów niż zespół Westa, postępowanie powinno być zgodne z ogólnymi wytycznymi dotyczącymi leczenia padaczek.

W aktualnie obowiązującym Obwieszczeniu MZ na liście leków refundowanych znajdują się leki zawierające substancje czynne o działaniu przeciwpadaczkowym do stosowania doustnego: kwas walproinowy, gabapentyna, lamotrygina, lewetyracetam, walproinian magnezu, walproinian sodu, tiagabina, topiramát.

Biorąc pod uwagę fakt, że powyższe leki są refundowane ogólnie we wskazaniu padaczka, należy przypuszczać, że to wskazanie obejmuje także omawiane wskazanie *off-label*: stany napadowe w przebiegu stwardnienia guzowatego - monoterapia, i w związku z tym ww. substancje mogą stanowić technologie alternatywne dla wigabatryny obecnie refundowanej jako *off label*.

Odnosząc się do alternatywnych technologii medycznych stosowanych we wskazaniu – padaczka, należy zauważyć, iż istnieje liczna grupa leków, które na przestrzeni ostatnich 4 latach podlegała ocenie Agencji.

W 2015 r. Prezes Agencji wydał negatywną rekomendację dla wydawania zgód na refundację produktów Bedrocan i Bediol (marihuana, THC + CBD) we wskazaniu padaczka lekooporna oraz Oxepilax (oxcarbazepinum) we wskazaniu padaczka (monoterapia i leczenie skojarzone I rzutu napadów padaczkowych częściowych z towarzyszącymi lub nie, wtórnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi u dorosłych i dzieci w wieku 6 lat i starszych).

W 2014 r. została wydana pozytywna rekomendacja dla wydawania zgód na refundację w ramach procedury zapotrzebowania na sprowadzenie z zagranicy produktu leczniczego nieposiadającego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, niezbędnego dla ratowania życia lub zdrowia pacjenta (import docelowy), produktów leczniczych Ketocal 4:1, Ketocal 3:1, Ketocal Vanilla 4:1 (dieta ketogenna) we wskazaniu: padaczka lekooporna.

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

Dodatkowo w tym samym roku Prezes Agencji wydał:

- dwie rekomendacje w sprawie objęcia refundacją leków we wskazaniu: leczenie padaczki w I rzucie (szersze wskazanie od ocenianego), w tym dla produktu leczniczego Lamitrin (lamotrygina) była ona pozytywna, a dla produktu leczniczego: Levetiracetam GSK (lewetiracetam) – negatywna.
- pozytywną rekomendację dla wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Taloxa (febamat) we wskazaniu padaczka lekooporna pod postacią Zespołu Lennox-Gastauta.

Ponadto Rada Przejrzystości uznała za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancje czynne: etosuksymid, gabapentyna, lamotrygina, okskarbazepina, tiagabina, topiramata, lewetyracetam, karbamzepina, fenobarbital, klonazepam, diazepam<sup>1</sup> w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w ChPL (powyższe leki są stosowane m.in. w leczeniu różnych rodzajów napadów padaczkowych u dzieci). Natomiast w 2012 r. Rada Przejrzystości uznała za zasadne objęcie refundacją leków generycznych w zakresie wskazań do stosowania odmiennych niż w ChPL, m.in.: lamotryginy m.in.: w padaczce odpornej na leczenie u dzieci do 2 r.ż., lewetiracetamu w napadach mioklonicznych w padaczce odpornej na leczenie w leczeniu podtrzymującym w monoterapii u dzieci do 12 r.ż., topiramatu w lekoopornych napadach padaczkowych – do 12 r.ż.

[Źródła: AOTM-OT-4350-19/2014, Opinia RP nr 91/2014 z dnia 28 kwietnia 2014 r., Rekomendacja nr 53/2015 z dnia 8 czerwca 2015 r. Prezesa Agencji, Rekomendacja nr 65/2015 z dnia 10 sierpnia 2015 r. Prezesa Agencji, Rekomendacja nr 228/2014 z dnia 13 października 2014 r. Prezesa Agencji, Rekomendacja nr 113/2013 z dnia 26 sierpnia 2013 r. Prezesa Agencji]

### 3.2.1. Komparatory w opinii ekspertów

Interwencje stosowane obecnie w Polsce w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu

**Tabela 6. Interwencje stosowane obecnie w Polsce wg ekspertów**

Ekspert	Opinia
[REDAKTOWANE]	<i>W leczeniu napadów padaczkowych ogniskowych związanych z SG u dzieci stosowane są różne leki przeciwpadaczkowe, szczególnie preparaty kwasu walproinowego, lewetyracetam, okskarbazepina, topiramata, lamotrygina i inne, w tym dieta ketogenna. Mają one jednak istotnie mniejszą skuteczność niż wigabatryna.</i>
[REDAKTOWANE]	<i>Rekomendowanym lekiem pierwszego rzutu u niemowląt z TSC i padaczka jest wigabatryna.</i>

Interwencje, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną mogą zastąpić wnioskowaną interwencję

**Tabela 7. Interwencje, które mogą zastąpić wnioskowaną wg ekspertów**

Ekspert	Opinia
[REDAKTOWANE]	<i>Inne leki przeciwpadaczkowe (z czasem zwiększy się ich stosowanie gdyż wzrośnie liczba przypadków padaczki lekoopornej).</i>

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

Ekspert	Opinia
[REDACTED]	<i>Inne leki przeciwpadaczkowe, o udowodnionej niższej skuteczności.</i>

Najtańsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce

**Tabela 8. Najtańsza stosowana interwencja wg ekspertów**

Ekspert	Opinia
[REDACTED]	<i>Nie ma dotychczas opracowanej tańszej technologii.</i>
[REDACTED]	<i>Nie można wskazać technologii najtańszej - oceniana jest jedyną rekomendowaną.</i>

Najskuteczniejsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce

**Tabela 9. Najskuteczniejsza stosowana interwencja wg ekspertów**

Ekspert	Opinia
[REDACTED]	<i>Wigabatryna jest uznawana za leczenie najskuteczniejsze.</i>
[REDACTED]	<i>Stosowanie wigabatryny jako leku pierwszego rzutu w przypadku napadów ogniskowych związanych z TSC oraz w przypadku napadów bioelektrycznych niezależnie od występowania napadów klinicznych u niemowląt z TSC.</i>

Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce

**Tabela 10. Interwencja rekomendowana w danych wskazaniach wg ekspertów**

Ekspert	Opinia
[REDACTED]	<i>Wigabatryna jest rekomendowana w leczeniu napadów ogniskowych w SG oraz napadów bioelektrycznych u niemowląt z SG, nawet w przypadku braku napadów klinicznych.</i>
[REDACTED]	<i>Stosowanie wigabatryny jako leku pierwszego rzutu w przypadku napadów ogniskowych związanych z TSC oraz w przypadku napadów bioelektrycznych niezależnie od występowania napadów klinicznych u niemowląt z TSC jest rekomendowane przez europejskie i amerykańskie towarzystwa neurologów dziecięcych.</i>

### 3.2.2. Liczebność populacji

Poniżej przedstawiono opinie ekspertów odnoszące się do oszacowania liczby osób z wnioskowanymi wskazaniami i liczby nowych przypadków w ciągu roku.

**Tabela 11. Liczebność populacji wg ekspertów**

Ekspert	Opinia
<i>Liczebność populacji we wskazaniu pozarejestrycyjnym</i>	

Ekspert	Opinia
[REDACTED]	Okolo 100 osób na rok stosujących wigabatrynę we wskazaniach pozarejestacyjnych. Okolo 20 nowych przypadków niemowląt z SG w ciągu roku stosujących wigabatrynę z powodu bioelektrycznych napadów padaczkowych.
[REDACTED]	Częstość występowania TSC w populacji ogólnej szacuje się na 1: 6-10 tysięcy (O'Callaghan, 1998, Curatolo, 2008). Okolo 80-90% pacjentów cierpi na padaczkę?, w tym okolo 70% pacjentów ma pierwsze napady padaczki w pierwszym roku życia (Józwiak, 2011). W tej grupie u okolo polowy pacjentów udaje się włączyć leczenie przeciwpadaczkowe z powodu zmian napadowych w EEG zanim wystąpią napady padaczkowe lub pierwszych ogniskowych napadów padaczkowych. U części z tych pacjentów rozwija się padaczka lekooporna; tylko okolo 10 dzieci rocznie pozostaje na monoterapii wigabatryną (obserwacje własne); pozostałe wymagają dołączenia innych leków przeciwpadaczkowych. W tych przypadkach, w których wigabatryna stosowana jest w monoterapii, leczenie kontynuowane jest do 2 lat po ostatnim napadzie padaczkowych, a następnie podejmuje się próby odstawiania leku.
<b>Liczebność populacji we wszystkich innych wskazaniach, w których wigabatryna może być stosowana</b>	
[REDACTED]	Napady zgięciowe – okolo 100 pacjentów w Polsce, nowych przypadków rocznie – okolo 30. Padaczka lekooporna (terapia dodana) – okolo 100 pacjentów rocznie, nowych przypadków rocznie – okolo 20.
[REDACTED]	Zastosowanie wczesnego leczenia wigabatryną w padaczce ogniskowej jest uzasadnione szczególnie w chorobach wynikających z zaburzeń aktywności szlaku mTOR (dysplazje korowe itp.); postępowanie takie wymaga jednak badan potwierdzających jego skuteczność.

Badanie elektroencefalograficzne (EEG)





Źródło: korespondencja z ekspertami

#### 4. Opinie ekspertów

Agencja zwróciła się z prośbą o przekazanie stanowisk do ekspertów klinicznych odnośnie dalszego finansowania przedmiotowych technologii medycznych.

Do dnia zakończenia prac nad niniejszym raportem otrzymano 2 odpowiedzi w powyższej sprawie.

**Tabela 12. Opinie ankietowanych ekspertów klinicznych w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych substancji czynnej wigabatryna**

Ekspert	Opinie ekspertów
<b>Argumenty „za” finansowaniem</b>	
	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Wysoka skuteczność w napadach ogniskowych i uogólnionych u niemowląt z SG; przewyższająca inne leki przeciwpadaczkowe.</li> <li>2. Wczesne zastosowanie wigabatryny u niemowląt z SG (na etapie napadów bioelektrycznych) zmniejsza znacząco ryzyko rozwoju padaczki lekoopornej u dzieci z SG (z 42 do 7%) oraz ciężkich form upośledzenia umysłowego (z 32% do zera) w drugim roku życia.</li> <li>3. Wczesne zastosowanie wigabatryny u niemowląt z SG (na etapie napadów bioelektrycznych) zmniejsza zatem koszty farmakoterapii padaczki oraz inne koszty leczenia lekoopornej padaczki u dzieci z SG oraz zmniejsza obciążenia rodzin związane z opieką nad dzieckiem z upośledzeniem umysłowym.</li> </ol>
	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, wigabatryna jest lekiem przeciwpadaczkowym o najwyższej skuteczności w TSC, z uwagi na mechanizm działania, częściowo wpływający na szlak mTOR, którego zaburzenia jednym z podstawowych molekularnych markerów TSC.</li> <li>2. Zastosowanie leczenia wigabatryną u niemowląt z TSC po wystąpieniu u nich napadów bioelektrycznych, a przed wystąpieniem klinicznych napadów padaczkowych znacząco zmienia naturalny przebieg choroby: zmniejsza ryzyko wystąpienia lekoopornej padaczki z 42% do 7% oraz zapobiega wystąpieniu głębszych stopni upośledzenia umysłowego (32% przy późniejszym leczeniu padaczki, zero przy wcześniejszej terapii wigabatryną). Tym samym wczesne leczenie wigabatryną niemowląt z TSC i padaczka zmniejsza pośrednie i bezpośrednie koszty terapii padaczki.</li> </ol>
<b>Stanowisko własne</b>	
	<p>Uważam, że finansowanie tego leczenia w znaczący sposób poprawia wyniki leczenia pacjentów z SG, zmniejszając ryzyko wystąpienia padaczki lekoopornej oraz upośledzenia umysłowego, przez co zmienia rokowanie co do samodzielnego życia w tej grupie pacjentów.</p>
	<p>Leczenie wigabatryną dzieci ze stwardnieniem guzowatym i padaczką z napadami ogniskowymi, a w przypadku niemowląt także napadami bioelektrycznymi niezależnie od występowania napadów klinicznych, jest postępowaniem standardowym i rekomendowanym przez europejskie i amerykańskie towarzystwa neurologiczne. Wczesne leczenie wigabatryną niemowląt z TSC i napadami bioelektrycznymi w EEG umożliwia poprawę długoterminowego rokowania u dzieci z tą chorobą.</p>

Badanie elektroencefalograficzne (EEG)

Eksperci nie wskazali argumentów "przeciw" finansowaniu ze środków publicznych substancji czynnej wigabatryna we wskazaniu *off-label*.

#### 5. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Odnaleziono 2 wytyczne praktyki klinicznej odnoszące się do stanów napadowych w przebiegu stwardnienia guzowatego:

- międzynarodowe wytyczne International TSC Consensus Group z 2013 r.;
- europejskie wytyczne European Paediatric Neurology Society (EPNS) z 2012 r.

W obu wytycznych wigabatryna rekomendowana jest jako I linia leczenia w napadach niemowlęcych (zespolu Westa), a według wytycznych EPNS – także w leczeniu drgawek ogniskowych występujących przed 1. rokiem życia.

Wigabatryna nie jest natomiast wymieniana jako opcja terapeutyczna w przypadku innych typów drgawek u pacjentów z TSC.

**Tabela 13. Przegląd rekomendacji dotyczących leczenia stanów napadowych w stwardnieniu guzowatym**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<b>International TSC Consensus Group (międzynarodowe)</b>	Wigabatryna jest rekomendowana jako pierwsza linia leczenia w terapii napadów niemowlęcych u pacjentów z TSC. Inne typy drgawek w przebiegu TSC należy leczyć zgodnie z ogólnymi zaleceniami dotyczącymi terapii epilepsji.
<b>EPNS (Europa)</b>	<p>Leczenie napadów niemowlęcych w TSC:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• I linia: wigabatryna;</li> <li>• II linia: kortykosteroidy / terapia hormonalna jeśli występuje hipsarytmia, topiramát przy braku hipsarytmii;</li> <li>• III linia: dieta ketogeniczna, inne leki przeciwdrgawkowe;</li> <li>• możliwość leczenia chirurgicznego należy rozważyć na wczesnym etapie.</li> </ul> <p>Leczenie drgawek ogniskowych w TSC:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• I linia: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ przed 1. r.ż.: wigabatryna,</li> <li>○ po 1. r.ż.: inne leki przeciwdrgawkowe nasilające przeżywalność GABAergiczną (np. topiramát, karbamazepina);</li> </ul> </li> <li>• II linia: leczenie chirurgiczne;</li> <li>• III linia: dieta ketogeniczna, stymulacja nerwu błędnego, inne leki przeciwdrgawkowe.</li> </ul> <p>Napady połączone z upadkami (ang. <i>drop attacks</i>) i drgawki toniczne w TSC: stymulacja nerwu błędnego, rufinamid.</p> <p>Zespół Lennoxa-Gestauta w TSC: rufinamid.</p>

## 6. Wskazanie dowodów naukowych

### 6.1. Metodologia analizy klinicznej

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa wigabatryny w leczeniu stanów napadowych w przebiegu stwardnienia guzowatego przeprowadzono wyszukiwanie w bazach medycznych: Medline via Pubmed, Embase via Ovid oraz Cochrane Library. Przy wyszukiwaniu i selekcji publikacji do włączenia kierowano się następującymi kryteriami:

**Populacja:** pacjenci ze stwardnieniem guzowatym, u których występują stany napadowe innego typu niż zespół Westa.

**Interwencja:** wigabatryna stosowana doustnie w monoterapii.

**Komparator:** dowolny.

**Punkty końcowe:** nie ograniczono.

**Typ badań:** przeglądy systematyczne (z metaanalizą lub bez), badania pierwotne z grupą kontrolną, badania bez grupy kontrolnej typu pre-test/post-test dostępne w postaci publikacji pełnotekstowych.

**Inne:** publikacje w języku angielskim lub polskim.

Zawężenie populacji do pacjentów z napadami innymi niż zespół Westa wynika z faktu, iż oceniana technologia od września 2014 r. jest refundowana we wskazaniu zespół Westa we wskazaniu rejestracyjnym.

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 20 kwietnia 2016 roku. Zastosowane w bazach strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 9. *Załączniki*.

### 6.2. Skuteczność praktyczna i kliniczna

W wyniku przeprowadzonego przeszukania baz medycznych włączono do analizy 1 badanie retrospektywne, Yum 2013, w którym porównywano skuteczność wigabatryny w leczeniu napadów niemowlęcych i napadów ogniskowych u pacjentów z TSC (13 pacjentów z napadami ogniskowymi). Przedstawiono także wyniki podgrupy pacjentów, u których wigabatryna stosowana była w monoterapii jako pierwsza linia leczenia (9 pacjentów, pozostali przyjmowali tę substancję w połączeniu z innymi lekami przeciwdrgawkowymi). Jedynie wyniki uzyskane w tej podgrupie odpowiadają przedmiotowi niniejszej analizy. Charakterystykę badania Yum 2013 przedstawiono w tabeli poniżej.

Odnaleziono także 1 badanie retrospektywne (Greiner 2012) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo wigabatryny u dzieci z TSC, w którym nie przedstawiono informacji o tym, czy wigabatryna była stosowana w monoterapii, w związku z czym nie włączono go do niniejszej analizy.

**Tabela 14. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy**

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>Yum 2013</b> <u>Źródło finansowania:</u> autorzy stwierdzili, że nie mają nic do zadeklarowania na temat finansowania badania	Badanie retrospektywne oparte na historii choroby pacjentów 1 ośrodka w Korei Południowej.  Interwencja: wigabatryna w dawce początkowej 50 mg/kg/dzień zwiększanej do maksymalnie 150–200 mg/kg/dzień w zależności od odpowiedzi klinicznej.	<u>Kryteria włączenia:</u> Stwardnienie guzowate i epilepsja, leczenie wigabatryną rozpoczęte w ciągu miesiąca od wystąpienia drgawek.  <u>Liczba pacjentów</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wigabatryna w monoterapii (I linia): 23;</li> <li>• Wigabatryna w terapii skojarzonej (II linia): 8.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Odpowiedź na leczenie (definiowana jako ustąpienie napadów w przypadku napadów niemowlęcych lub brak drgawek przez rok w przypadku drgawek ogniskowych).</li> <li>• Niepełnosprawność intelektualna.</li> </ul>

Spośród 9 pacjentów z drgawkami ogniskowymi otrzymujących wigabatrynę w monoterapii, odpowiedź na leczenie (ustąpienie drgawek) odnotowano u 3 (33,3%).



### 6.3. Bezpieczeństwo stosowania

#### Informacje o bezpieczeństwie na podstawie ChPL Sabril

Do bardzo częstych ( $\geq 1/10$ ) działań niepożądanych występujących po leczeniu wigabatryną należą: senność, ubytki pola widzenia, bóle stawów, zmęczenie oraz u dzieci – podniecenie i niepokój psychoruchowy.

Częstymi ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) działaniami niepożądanymi są: niedokrwistość, zwiększenie masy ciała, zaburzenia mowy, bóle głowy, zawroty głowy, parestezje, zaburzenia koncentracji i pamięci, upośledzenie umysłowe (zaburzenia myślenia), nieostre widzenie, podwójne widzenie, oczopląs, nudności, wymioty, bóle brzucha, obrzęki, drażliwość, niepokój psychoruchowy, agresja, nerwowość, depresja, reakcja paranoidalna.

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

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

W rozdziale 4.4. *Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania* w ChPL znajduje się zapis, mówiący o tym, że Sabril nie powinien być stosowany w monoterapii z wyjątkiem leczenia napadów padaczkowych u niemowląt.

Źródło: ChPL Sabril (data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu ChPL: 2015-10)

- <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=9734>
- <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=5922>

#### ○ *Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania*

We wrześniu 2015 r. FDA poinformowała, o działaniach niepożądanych w trakcie podawania wigabatryny na zwierzętach. U psów w młodzieńczym okresie rozwoju zgłaszano przypadki nieprawidłowego obrazu z rezonansu magnetycznego mózgu (zaobserwowano neurotoksyczność oraz zmiany histopatologiczne mózgu).

Ze względu na wyniki badań bezpieczeństwa na zwierzętach zalecana jest ścisła obserwacja pacjentów leczonych wigabatryną pod kątem działań niepożądanych dotyczących czynności neurologicznych.

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

<http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm335401.htm> data dostępu 27.04.2016 r.

Dodatkowo w 2000 r. i 2002 r. w Prescrire informowano, że wigabatryna może powodować ciężkie, objawowe zwężenie pola widzenia. Zaburzenia te w większości przypadków są nieodwracalne. W 2000 r. podano, że leki przeciwpadaczkowe, w tym wigabatryna, są związane z występowaniem koszmarów nocnych, a w 2014 r., że mogą wywołać przemoc. W 2011 r. poinformowano, że po leczeniu wigabatryną występowały przypadki przerostu dziąseł. W 2013 r. podano, że m.in. wigabatryna powoduje neuropatię nerwu wzrokowego, a w 2012 r., że należy do leków indukujących przyrost masy ciała (w badaniach klinicznych u 4% pacjentów raportowano występowanie tego zdarzenia niepożądanego).

<http://english.prescrire.org/en/Summary.aspx>

Źródło: AOTM-OT-4350-19

## 7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

### 7.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Tabela 15. Aktualny stan finansowania na podstawie Obwieszczenia MZ z 25 kwietnia 2016 r.

<b>Kategoria dostępności refundacyjnej</b>		lek dostępny w aptece na receptę: we wskazaniu określonym stanem klinicznym
<b>Poziom odpłatności</b>		ryczałt
<b>Grupa limitowa</b>	<b>tabl. powl., 500 mg</b>	162.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - wigabatryna - stałe postacie farmaceutyczne
	<b>granulat do sporządzania roztworu doustnego, 500 mg</b>	162.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - wigabatryna - płynne postacie farmaceutyczne
<b>Zakres wskazań objętych refundacją</b>		Padaczka oporna na leczenie; Zespół Westa
<b>Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją</b>		stany napadowe w przebiegu stwardnienia guzowatego - monoterapia

W niniejszym podrozdziale przedstawiono informacje dotyczące aktualnego sposobu finansowania preparatów leczniczych zawierających wigabatrynę, których źródłem jest Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2016 r. Dane te przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16. Finansowanie rozważanych produktów leczniczych w ramach obowiązującego Obwieszczenia MZ [PLN]

Produkt leczniczy	Zawartość opakowania	EAN	Urzędowa Cena Zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Sabril tabl. powl., 500 mg	100 sztuk	5909990312818	206,8	217,14	235,07	235,07	3,20
Sabril granulat do sporządzania roztworu doustnego, 500 mg	50 saszetek	5909990832712	120,96	127,01	141,86	141,86	3,20

### 7.2. Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce

Należy zauważyć, że Narodowy Fundusz Zdrowia nie dysponuje informacjami w zakresie finansowania produktów leczniczych we wskazaniach pozarejestacyjnych.

W związku z powyższym nie było możliwe oszacowanie wpływu finansowania wigabatryny w omawianym wskazaniu *off-label* na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.

Dane pochodzące z komunikatów DGL

W tabeli poniżej przedstawiono całkowite wydatki na finansowanie wigabatryny ze środków publicznych w Polsce we wskazaniach zarejestrowanych, które zostały wymienione w tabeli *Wszystkie zarejestrowane wskazania ocenianych technologii medycznych na podstawie najnowszych wersji Charakterystyk Produktów Leczniczych*, oraz we wskazaniu *off-label*.

Dane uzyskano korzystając z informacji przedstawionych w komunikatach Narodowego Funduszu Zdrowia o kwotach refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych w poszczególnych latach.

**Tabela 17. Liczba opakowań i wartość refundacji wigabatryny w latach 2011-2015**

Produkt leczniczy	EAN	2011		2012		2013		2014		2015	
		Liczba opakowań	Wartość refundacji [PLN]	Liczba opakowań	Wartość refundacji [PLN]	Liczba opakowań	Wartość refundacji [PLN]	Liczba opakowań	Wartość refundacji [PLN]	Liczba opakowań	Wartość refundacji [PLN]
Sabril tabl. powł., 500 mg	5909990312818	31 966	8 317 062	23 733	5 983 510	25 158	6 309 723	25 058	5 940 384	24 554	5 693 424
Sabril granuląt do sporządzania roztworu doustnego, 500 mg	5909990832712	21 236	3 250 057	15 698	2 216 596	18 247	2 560 943	18 362	2 546 075	17 832	2 472 585

Zgodnie z danymi NFZ-DGL za rok 2011, ze środków publicznych finansowany były także lek Sabril o innych kodach EAN niż tych, które zostały przedstawione w tabeli powyżej:

5909997196480 – 2 op. leku 463,96 PLN

5909990501236 – 79 op. leku 18381,42 PLN (w 2012 liczba sprzedanych opakowań: 1 na kwotę 252,12 PLN)

5909997013145 – 14 op. leku 3329,79 PL

Od roku 2012 corocznie sprzedawano ok. 25 tys. opakowań leku Sabril zawierających wigabatrynę w postaci tabletek oraz ok. 18 tys. w formie granulatu do sporządzenia roztworu. Pomimo, że od lipca 2014 roku wigabatryna refundowana jest także poza wskazaniami rejestracyjnymi, tj. w stanach napadowych w przebiegu stwardnienia guzowatego – monoterapii, liczba zrefundowanych opakowań leku uległa niewielkiemu obniżeniu w 2015 roku względem roku 2014.

Wydatki na refundację leków zawierających wigabatrynę łącznie (w postaci tabletek i granuląt) w latach 2012–2015 wynosiły od 8 mln do 9 mln PLN (wyjątek stanowi rok 2011, w którym wartość refundacji wyniosła ok 12 mln PLN).

## 8. Podsumowanie

### Przedmiot zlecenia MZ

Przedmiotem zlecenia MZ (podstawa prawna: art. 31n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych) z dnia 01.04.2016 r. (znak: PLA.4600.207.2016.1.ISU) była ocena zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leków zawierających substancję czynną *vigabatrinum* we wskazaniu innym niż wymienione w ChPL: stany napadowe w przebiegu stwardnienia guzowatego - monoterapia.

Podkreślenia wymaga fakt, iż lek Sabril w ww. wskazaniu podlegał ocenie Agencji w kwietniu 2014 r., jednakże po wydaniu opinii Rady Przejrzystości w tej sprawie podjęto decyzję o refundacji preparatów Sabril w kolejnym wskazaniu rejestracyjnym: monoterapia napadów padaczkowych u niemowląt (zespół Westa). Ze względu na fakt, iż przytoczone w opinii RP z kwietnia 2014 r. dowody naukowe na temat wskazania pozarejestracyjnego dotyczyły pacjentów z zespołem Westa, należy zwrócić uwagę na odmienny kontekst ówczesnej opinii w stosunku do aktualnego problemu decyzyjnego.

W związku z powyższym w niniejszym opracowaniu nie brano pod uwagę populacji pacjentów z zespołem Westa.

### Problem zdrowotny

Stwardnienie guzowate jest dziedziczną w sposób autosomalny dominujący, postępującą chorobą, należąca do chorób określanych jako dysplazje neuroektodermalne lub fakomatozy. Według różnych autorów częstość występowania tej jednostki chorobowej waha się od 1/6800 do 1/170 000. Objawy neurologiczne w TSC związane są z liczbą i lokalizacją guzków korowych. Obecność guzów w okolicy ciemieniowo-potylicznej wiąże się z częstszym występowaniem padaczki.

Napad padaczkowy jest wynikiem przejściowych zaburzeń fizjologii mózgu, wynikających z samoograniczających się, nieprawidłowych hipersynchronicznych wyładowań elektrycznych w neuronach korowych. Padaczka jest najczęstszym objawem neurologicznym TSC, występującym u 60–90% pacjentów. Częściej występuje u dzieci i w grupie wiekowej do 14 r.ż. dotyka 90% pacjentów, ze szczytem występowania w 1 r.ż.

Do objawów neurologicznych stwardnienia guzowatego u niemowląt należą niemowlęce skurcze miokloniczne z hipsarytmią. U dzieci starszych i osób dorosłych występują napady toniczno-kloniczne lub napady częściowe złożone.

### Alternatywne technologie medyczne

Według dostępnej literatury w przypadku uogólnionych i ogniskowych napadów drgawkowych w TSC podawane są leki przeciwdrgawkowe (nie sprecyzowano konkretnych substancji). Według wytycznych EPNS 2012 w przypadku napadów ogniskowych u dzieci przed 1. r.ż. w pierwszej linii stosowana powinna być wigabatryna. Po ukończeniu 1. roku życia pacjenci mogą stosować inne leki zwiększające gabaergiczną inhibicję (np.: topiramát, karbamazepina). Według wytycznych ITSCCG 2012 w przypadku innych typów napadów niż zespół Westa, postępowanie powinno być zgodne z ogólnymi wytycznymi dotyczącymi leczenia padaczek. Na liście leków refundowanych o działaniu przeciwpadaczkowym do stosowania doustnego znajdują się leki zawierające: kwas walproinowy, gabapentyna, lamotrygina, lewetyracetam, walproinian magnezu, walproinian sodu, tiagabina, topiramát.

Biorąc pod uwagę fakt, że powyższe leki są refundowane ogólnie we wskazaniu padaczka, należy przypuszczać, że to wskazanie obejmuje także omawiane wskazanie *off-label*: stany napadowe w przebiegu stwardnienia guzowatego - monoterapia, i w związku z tym ww. substancje mogą stanowić technologie alternatywne dla wigabatryny obecnie refundowanej jako *off label*.

### Rekomendacje kliniczne

Odnaleziono 2 wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia stanów napadowych w przebiegu stwardnienia guzowatego. W obu stosowanie wigabatryny rekomendowane jest jako I linia leczenia napadów

niemowlęcych (zespołu Westa), jedna z nich rekomenduje też stosowanie wigabatryny w leczeniu drgawek ogniskowych przed 1. rokiem życia.

Wigabatryna nie jest natomiast wymieniana jako opcja terapeutyczna w przypadku innych typów drgawek u pacjentów z TSC.

### **Skuteczność praktyczna i kliniczna**

Odnaleziono jedno retrospektywne badanie kliniczne spełniające kryteria włączenia do analizy, w którym oceniano skuteczność wigabatryny w leczeniu napadów niemowlęcych (zespołu Westa) i drgawek ogniskowych u pacjentów ze stwardnieniem guzowatym. W podgrupie pacjentów stosujących wigabatrynę w monoterapii w leczeniu drgawek ogniskowych odpowiedź na leczenie (brak drgawek przez rok) osiągnięto u 3 spośród 9 (33,3%) pacjentów.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w ChPL Sabril do bardzo częstych ( $\geq 1/10$ ) działań niepożądanych występujących po leczeniu wigabatryną należą: senność, ubytki pola widzenia, bóle stawów, zmęczenie oraz u dzieci – podniecenie i niepokój psychoruchowy.

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

Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 lutego 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2016 r. poz. 27), przedmiotowa substancja jest obecnie finansowana w Polsce we wskazaniu pozarejestacyjnym: stany napadowe w przebiegu stwardnienia guzowatego – monoterapia, o kategorii dostępności ryczałt (Sabril tabl. powł., 500 mg, Sabril granuląt do sporządzania roztworu doustnego, 500 mg).

Zgodnie z ww. Obwieszczeniem MZ, UCZ dla preparatów zawierających wigabatrynę wynoszą:

- 207 PLN - Sabril tabl. powł., 500 mg;
- 121 PLN - Sabril granuląt do sporządzania roztworu doustnego, 500 mg.

Z danych NFZ-DGL wynika, że wydatki na refundację leków zawierających wigabatrynę łącznie (w postaci tabletek i granuląt) w latach 2012–2015 wynosiły od 8 mln do 9 mln PLN.

### **Stanowiska eksperckie**

Na dzień zakończenia prac nad analizą nie otrzymano opinii ekspertów.

## 9. Załączniki

### 9.1. Wcześniejsze opracowania Agencji

Raport nr: AOTM-OT-4350-19/2014. Wniosek o objęcie refundacją leku Sabril (vigabatryna) we wskazaniu: monoterapia napadów padaczkowych u niemowląt (zespół Westa).

### 9.2. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 18. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 20.04.2016 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	((("Vigabatrin"[Mesh]) OR Vigabatrin)) AND (((tsc) OR "Tuberous Sclerosis"[Mesh]) OR "Tuberous sclerosis")	116

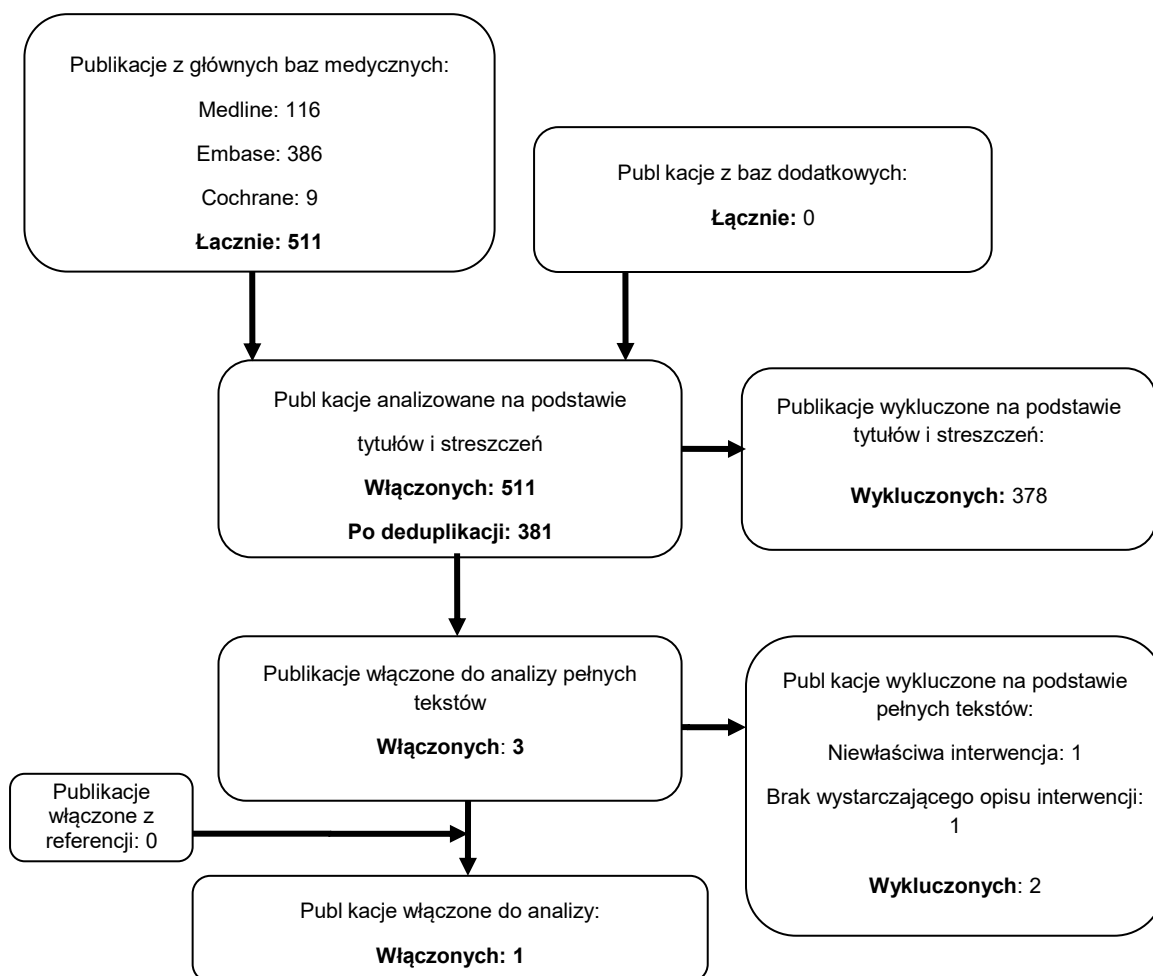
Tabela 19. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 20.04.2016 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Tuberous sclerosis.mp. or exp tuberous sclerosis/	8839
#2	Vigabatrin.mp. or exp vigabatrin/	6929
#3	1 and 2	386

Tabela 20. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 20.04.2016 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Tuberous Sclerosis] explode all trees	19
#2	tuberous sclerosis:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	80
#3	#1 or #2	80
#4	MeSH descriptor: [Vigabatrin] explode all trees	118
#5	Vigabatrin:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	282
#6	#4 or #5	282
#7	#3 and #6	9

## 9.3. Diagram metodologii dotyczącej włączania badań



## 10. Piśmiennictwo

<b>AOTM-OT-4350-19</b>	Wniosek o objęcie refundacją leku Sabril (wigabatryna) we wskazaniu: monoterapia napadów padaczkowych u niemowląt (zespół Westa)
<b>Domańska-Pakiela 2008</b>	Domańska-Pakiela D., Kotulska K., Józwiak S., Stwardnienie guzowate: postępy w diagnostyce i leczeniu, Neurologia dziecięca, vol. 17, nr 33, 2008, 11-22
<b>Dunin-Wąsowicz 2014</b>	Dunin-Wąsowicz D., Mazurkiewicz-Beldzińska M., Steinborn B., et. al. Treatment of pediatric epilepsy in Poland, European Journal of Paediatric Neurology (2015)
<b>EPNS</b>	Curatolo P, Józwiak S i in. Management of epilepsy associated with tuberous sclerosis complex (TSC): clinical recommendations. Eur J Paediatr Neurol. 2012 Nov;16(6):582-6
<b>Greiner 2012</b>	Greiner HM, Lynch ER i in. Vigabatrin for childhood partial-onset epilepsies. Pediatr Neurol. 2012 Feb;46(2):83-8.
<b>International TSC Consensus Group (międzynarodowe)</b>	Krueger DA, Northrup H i in. Tuberous sclerosis complex surveillance and management: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. Pediatr Neurol. 2013 Oct;49(4):255-65
<b>Mazurkiewicz-Beldzińska 2010</b>	Mazurkiewicz-Beldzińska M., Zespoły dziecięce - ewolucja i rokowanie w Majkowski JH., Ryglewicz D, Stelmasiak Z., Sesja.6 Zespoły Padaczkowe, Polski Przegląd Neurologiczny, 2010, tom 6, supl. A, str. 41-42
<b>Rowland 2008 tom 2 i 3</b>	Rowland L.P., Neurologia Merritta, wyd. Elsevier Urban & Partner, Wrocław 2008
<b>Turaj 2010</b>	Turaj W., Olejniczak P., Omówienie artykułu Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009
<b>Yum 2013</b>	Yum MS, Lee EH, Ko TS. Vigabatrin and mental retardation in tuberous sclerosis: infantile spasms versus focal seizures. J Child Neurol. 2013 Mar;28(3):308-13.
Opinia Rady Przejrzystości nr 91/2014 z dnia 28 kwietnia 2014 r.	
Rekomendacja nr 53/2015 z dnia 8 czerwca 2015 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji	
Rekomendacja nr 65/2015 z dnia 10 sierpnia 2015 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji	
Rekomendacja nr 178/2014 z dnia 28 lipca 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji	
Rekomendacja nr 228/2014 z dnia 13 października 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji	
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 227/2014 z dnia 28 lipca 2014 r.	
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 228/2014 z dnia 28 lipca 2014 r.	
Rekomendacja nr 113/2013 z dnia 26 sierpnia 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji	
ChPL Sabril	