



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Vigabatrinum
we wskazaniach:
innych niż określone w ChPL

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

OT.4321.8.2019

Aneks do raportu nr: OT.434.23.2016

Data ukończenia: 10 kwietnia 2019 r.

Spis treści

1. Przedmiot i historia zlecenia	3
2. Rekomendacje kliniczne	5
3. Wskazanie dowodów naukowych	7
3.1. Stany napadowe w przebiegu stwardnienia guzowatego	7
3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	7
3.1.2. Opis badań włączonych do analizy	7
3.1.3. Wyniki analizy skuteczności klinicznej	8
3.1.4. Wyniki analizy bezpieczeństwa	9
3.2. Omówienie wyników badań oraz ograniczenia analizy klinicznej	9
4. Źródła	10
5. Załączniki	11
5.1. Wykaz leków zawierających ocenianą substancję czynną finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania	11
5.2. Strategia wyszukiwania publikacji	11

1. Przedmiot i historia zlecenia

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 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do raportu nr OT.434.23.2016, na podstawie którego została wydana Opinia Rady Przejrzystości nr 153/2016 w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych substancji czynnej vigabatrinum we wskazaniu innym niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, tj.: 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 27 lutego 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2019 r. (Dz. Urz. z 2019 r., poz. 19) we wskazaniu stany napadowe w przebiegu stwardnienia guzowatego - monoterapia refundowane są obecnie 2 produkty lecznicze zawierające substancję czynną vigabatrinum:

- Sabril, tabl. powl., 500 mg
- Sabril, granulat do sporządzania roztworu doustnego, 500 mg.

Preparaty zawierające vigabatrinum znajdują się w dwóch grupach limitowych:

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

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

Produkty lecznicze Sabril zarejestrowane są we wskazaniach:

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

W opinii eksperckiej przekazanej przez prof. Józwiaka w ramach prac nad opracowaniem OT.434.23.2016, wskazano, iż: *padaczka występuje u 80-90% pacjentów ze stwardnieniem guzowatym (SG). Naturalna ewolucja padaczki w SG obejmuje stopniowe pojawianie się zlokalizowanych zmian w EEG, następnie 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.*

Z powyższej wypowiedzi wynika, iż u większości pacjentów ze stwardnieniem guzowatym występuje zespół Westa, stanowiący wskazanie rejestracyjne produktów Sabril.

Prof. Ryglewicz – Konsultant krajowy w dziedzinie neurologii jako napady padaczkowe inne niż zespół Westa występujące u niemowląt ze stwardnieniem guzowatym wymieniła wówczas: *niemowlęce skurcze miokloniczne z hipsarytmią i napady toniczno-kloniczne oraz napady częściowe złożone u starszych dzieci*. Prof. Steinborn – Przewodnicząca Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Neurologów Dziecięcych (opinia nieuwzględniona w raporcie z 2016 r., ze względu na przekazanie jej po zakończeniu prac nad raportem) wymieniła natomiast

napady ogniskowe. Niemniej ekspertka zaznaczyła, iż Sabril w tym wskazaniu *może być stosowany jako lek III wyboru, w terapii dodanej*.

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

2. Rekomendacje kliniczne

W dniu 29.03.2019 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji dotyczących wytycznych praktyki klinicznej w ocenianym wskazaniu, uwzględnionych w raporcie OT.434.23.2016.

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Guidelines International Network, (<http://www.g-i-n.net/>);
- National Institute for Health and Care Excellence, (<https://www.nice.org.uk/guidance>);
- National Guideline Clearinghouse przy Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) (www.guideline.gov);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network, (<http://www.sign.ac.uk>);
- Belgian Health Care Knowledge Centre, (<https://kce.fgov.be/>);
- Tripdatabase. (<https://www.tripdatabase.com/>);
- strony towarzystw naukowych:
 - European Tuberous Sclerosis Associations, <http://e-tsc.eu/>
 - Tuberous Sclerosis International; <https://www.tscinternational.org/>
 - Tuberous Sclerosis Alliance, www.tsalliance.org
 - <http://www.epilepsy.org.pl/>, <http://epilepsy.org.nz/>,
 - Indian Academy of Pediatrics - Expert Committee on Pediatric Epilepsy,
 - Polskie Towarzystwo Neurologów Dziecięcych,
 - Royal Collage of Paediatrics and Child Health,
 - International League Against Epilepsy (ILAE),
 - Child Neurology Society,
 - American Academy of Neurology,
 - American Epilepsy Society,
- European Paediatric Neurology Society;
- google.com.

Ograniczono się do wytycznych opublikowanych w języku polskim i angielskim. Wyszukiwano wytyczne opublikowane w latach 2016-2019. Wyszukiwanie przeprowadzono dla wskazania stwardnienie guzowate. Dodatkowo, w celu odnalezienia informacji dotyczących metod leczenia stanów napadowych w przebiegu stwardnienia guzowatego przeszukano również zalecenia kliniczne dla terapii padaczki w populacji pacjentów pediatrycznych i dorosłych.

Odnaleziono 2 opracowania wytycznych praktyki klinicznej odnoszących się do leczenia napadów padaczkowych w przebiegu stwardnienia guzowatego (SG)¹

Wigabatryna w monoterapii rekomendowana jest przez międzynarodowe wytyczne jako I linia leczenia napadów ogniskowych w przebiegu stwardnienia guzowatego u dzieci poniżej pierwszego roku życia. Wytyczne brytyjskie wskazują, iż inne typy drgawek (inne niż napady zgięciowe) w przebiegu SG należy leczyć zgodnie z ogólnymi zaleceniami dotyczącymi terapii epilepsji.

Szczegóły prezentuje tabela poniżej.

¹ Do przeglądu wytycznych nie włączano opracowań wytycznych odnoszących się jedynie do terapii zespołu Westa (napadów zgięciowych)

Tabela 1. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej w analizowanym wskazaniu

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Stwardnienie guzowate	
<p>UK 2019 (Wielka Brytania) <u>Stwardnienie guzowate</u></p>	<p>Wigabatryna jest rekomendowana jako pierwsza linia leczenia w terapii napadów zgięciowych u pacjentów ze stwardnieniem guzowatym (SG). Terapia hormonalna (ACTH lub doustny prednizolon) stanowią alternatywne opcje leczenia w przypadku, gdy terapia wigabatryną jest nieskuteczna. Inne typy drgawek w przebiegu SG należy leczyć zgodnie z ogólnymi zaleceniami dotyczącymi terapii epilepsji.</p> <p>Ewerolimus powinien być rozważony w terapii pacjentów z opornymi na leczenie napadami ogniskowymi.</p> <p>Dodatkowa ocena okulistyczna, w tym również u pacjentów leczonych wigabatryną, nie jest zalecana, z wyjątkiem sytuacji wystąpienia nowych objawów klinicznych.</p> <p>Rekomendacje uzyskano na podstawie przeglądu piśmiennictwa oraz opinii eksperckich.</p> <p><i>Źródła finansowania: brak informacji</i></p> <p><i>Konflikt interesów: nie zgłoszono konfliktu interesów</i></p>
<p>Curatolo 2018 (Międzynarodowe) <u>Padaczka związana ze stwardnieniem guzowatym</u></p>	<p>Wigabatryna w monoterapii jest rekomendowana jako pierwsza linia leczenia w terapii napadów zgięciowych oraz napadów ogniskowych u pacjentów <1. roku życia z SG. Rozpoczęcie leczenia we wczesnym wieku (w trakcie lub przed wystąpieniem klinicznych objawów napadów), może wpływać korzystnie na długoterminowy przebieg leczenia padaczki oraz rozwój neurologiczny. Terapię wigabatryną można rozpocząć przed wystąpieniem objawów klinicznych, w przypadku stwierdzenia w zapisie EEG ogniskowych zmian napadowych. Ograniczenie stanowi problem dotyczący zwężenia pola widzenia związanego z zastosowaniem wigabatryny.</p> <p>ACTH jest zalecana w drugiej linii leczenia napadów zgięciowych. Terapia innymi lekami przeciwpadaczkowymi wpływającymi na przewodność GABA-ergiczne takimi jak: topiramatem, karbamazepiną i okskarbamazepiną, stosowana jest w drugiej linii leczenia napadów ogniskowych.</p> <p>Terapia skojarzona AED wskazana jest po niepowodzeniu monoterapii wigabatryną, przy czym dobór odpowiednich leków zależy od typu występujących napadów. Brak jest dowodów potwierdzających wyższą skuteczność poszczególnych klas leków przeciwpadaczkowych.</p> <p><i>Źródła finansowania: różne źródła, w tym przemysł farmaceutyczny</i></p> <p><i>Konflikt interesów: przedstawiono zakres konfliktu interesów</i></p>

ACTH – adrenokortykotropina; SG – stwardnienie guzowate; EEG – elektroencefalografia; AED – leki przeciwpadaczkowe (ang. antiepileptic drugs)

3. Wskazanie dowodów naukowych

3.1. Stany napadowe w przebiegu stwardnienia guzowego

3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Agencja przeprowadziła aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w kwietniu 2016 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania preparatów zawierających wigabatrynę w leczeniu stanów napadowych w przebiegu stwardnienia guzowego. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 29.03.2019 r. w bazach medycznych Medline (via PubMed), Embase oraz Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 1 marca 2016 r., tj. wyszukiwano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w ramach prac nad raportem nr OT.434.23.2016.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

Populacja: chorzy ze stanami napadowymi w przebiegu stwardnienia guzowego (innymi niż napady zgięciowe (zespół Westa) lub napadami w przebiegu padaczki lekoopornej²).

Interwencja: wigabatryna.

Komparator: bez ograniczeń.

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

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

Inne: publikacje w języku angielskim i polskim, pełne teksty publikacji.

3.1.2. Opis badań włączonych do analizy

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono i włączono do analizy jedno badanie retrospektywne Clement 2018, w którym oceniono skuteczność i bezpieczeństwo stosowania wigabatryny w leczeniu napadów zgięciowych i tonicznych u pacjentów >1 roku życia ze stwardnieniem guzowym.

Populacja podlegająca ocenie w odnalezionym badaniu nie w pełni odpowiada populacji docelowej niniejszego opracowania. Do badania zakwalifikowano bowiem pacjentów leczonych w związku z występowaniem napadów: zgięciowych (n=13), tonicznych (n=5), tonicznych i zgięciowych (n=2) oraz lekoopornego stanu padaczkowego z napadami ogniskowymi (n=1). Zgodnie z przyjętymi kryteriami włączenia do niniejszego opracowania, poniżej przedstawiono wyniki jedynie dla pacjentów z zaburzeniami innymi niż napady zgięciowe (zespół Westa).

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę badania włączonego do niniejszego opracowania.

² produkty lecznicze Sabril są obecnie refundowane we wskazaniach rejestracyjnych: padaczka lekooporna i zespół Westa (napady zgięciowe)

Tabela 2. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Clement 2018 <u>Źródło finansowania:</u> National Center for Advancing Translational Sciences (NCATS) Rare Diseases Clinical Research Network <i>Zgłoszono brak konfliktu interesów.</i>	Badanie retrospektywne oparte na historii chorób pacjentów z ośrodka w Stanach Zjednoczonych. Interwencja: wigabatryna – średnia dawka: 97 mg/kg mc. (zakres: 52-180) Średni czas trwania okresu obserwacji po rozpoczęciu leczenia wigabatryną: 22 miesiące (zakres: 6-65)	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci >1 roku życia ze zdiagnozowanym stwardnieniem guzowatym rozpoczynający leczenie wigabatryną w wyniku wystąpienia drgawek tonicznych, napadów zgięciowych lub stanu padaczkowego, tj.: <ul style="list-style-type: none"> ○ pacjenci, u których napad wystąpił w wieku >1 roku, ○ pacjenci z opóźnioną diagnostyką i leczeniem, u których napad wystąpił przed ukończeniem 1 roku życia, ○ pacjenci, z późnym nawrotem napadów zgięciowych (nawrót napadów po okresie 3 mies. od zakończenia terapii wigabatryną); • dane dostępne dla min. 6 miesięcznego okresu obserwacji. <u>Liczba pacjentów w zależności od typu występujących napadów:</u> Ogółem: 21 pacjentów <ul style="list-style-type: none"> – napady zgięciowe: 13 (62%) – drgawki toniczne: 5 (23%) – napady zgięciowe i drgawki toniczne: 2 (10%) – lekooporny stan padaczkowy z napadami ogniskowymi: 1 (5%) Mediana wieku, w którym wystąpił pierwszy napad: 14 mies. (6 mies. – 8,7 lat). Mediana wieku w momencie rozpoczęcia leczenia wigabatryną: 28 mies. (13 mies. – 18 lat).	<ul style="list-style-type: none"> • Odpowiedź na leczenie • Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie • Występowanie zdarzeń niepożądanych

3.1.3. Wyniki analizy skuteczności klinicznej

Clement 2018

Całkowite ustąpienie napadów tonicznych obserwowano u 2/5 pacjentów. Redukcję napadów o >90% oraz 50-90% raportowano odpowiednio u 3 i 2 pacjentów z napadami tonicznymi³.

W odniesieniu do średniej zastosowanej dawki wigabatryny, czasu trwania leczenia, wystąpienia całkowitego braku napadów padaczkowych, stopniowej redukcji dawki, nie stwierdzono różnic zależnych od typu leczonych napadów, tj. napadów zgięciowych lub drgawek tonicznych.

Średni czas trwania leczenia wigabatryną wyniósł 15 miesięcy (zakres: 2-33). W momencie zakończenia okresu obserwacji u 4 pacjentów z drgawkami tonicznymi kontynuowano terapię wigabatryną. Stopniowa redukcja dawki wigabatryny po okresie leczenia wynoszącym średnio 15,7 miesiąca była możliwa u 2/5 pacjentów. U 2 pacjentów zmieniono leczenie na inny lek przeciwpadaczkowy.

³ W wynikach uwzględniono również pacjentów, u których występowały zarówno napady zgięciowe i drgawki toniczne.

3.1.4. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Badanie Clement 2018

W zakresie bezpieczeństwa stosowania wigabatryny wyniki przedstawiono dla całej populacji badania (w publikacji nie wyodrębniono wyników dla poszczególnych podgrup pacjentów).

Wystąpienie wysypki oraz zaburzenie zachowania określone jako *behavioral decline* obserwowano u pojedynczych pacjentów. Objawy ustąpiły po modyfikacji dawki. Nie raportowano powstania ubytku pola widzenia u 14 pacjentów będących pod obserwacją okulistyczną. Szczegółowe dane okulistyczne dla 7 pozostałych pacjentów nie były dostępne.

3.2. Omówienie wyników badań oraz ograniczenia analizy klinicznej

W ramach przeglądu systematycznego poszukiwano badań pierwotnych i wtórnych, dotyczących pacjentów cierpiących na stany napadowe w przebiegu stwardnienia guzowatego. Ze względu na dostępność refundacyjną, z przeglądu wykluczono badania dotyczące stosowania wigabatryny w leczeniu padaczki lekoopornej i zespołu Westa. Postępowanie to było zgodne z założeniami analizy wykonanej w 2016 r.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono wysokiej jakości badań (przeeglądów systematycznych, badań RCT) spełniających kryteria włączenia do przeglądu, co stanowi jedno z głównych ograniczeń niniejszej analizy. Ponadto, nie odnaleziono innych badań w pełni odpowiadających przyjętym założeniom. Ostatecznie w ramach analizy skuteczności uwzględniono jedno retrospektywne badanie Clemento 2018, w którym jedynie część pacjentów odpowiada populacji docelowej. Również w analizie z 2016 r. w wyniku przeszukania baz medycznych odnaleziono tylko 1 badanie retrospektywne Yum 2013, w którym tylko część populacji (9 z 31 pacjentów) spełniała kryteria włączenia do analizy (u pacjentów występował zespół Westa i drgawki ogniskowe).

Włączone do niniejszej analizy badanie Clemento 2018 stanowi retrospektywne badanie oparte o przegląd historii chorób pacjentów z jednego ośrodka w Stanach Zjednoczonych. Do badania ogółem zakwalifikowano 21 pacjentów leczonych w związku z występowaniem napadów padaczkowych: zgięciowych (n=13), tonicznych (n=5), tonicznych i zgięciowych (n=2) oraz lekoopornego stanu padaczkowego z napadami ogniskowymi (n=1). Liczebność populacji docelowej (pacjenci ze stwardnieniem guzowatym ze stanami napadowymi (inne niż napady zgięciowe tj. zespół Westa)) wynosiła 8 pacjentów (w tym pacjenci, u których wystąpiły oba typu napadów: toniczne i zgięciowe).

Średni czas trwania leczenia wigabatryną w badaniu Clemento 2018 wyniósł 15 miesięcy (zakres 2 – 33). Całkowite ustąpienie napadów tonicznych obserwowano u 2/5 pacjentów (40%). Redukcję napadów o >90% oraz 50-90% raportowano odpowiednio u 3 i 2 pacjentów z napadami tonicznymi. W badaniu Yum 2013 włączonym do raportu z 2016 r. spośród 9 pacjentów z drgawkami ogniskowymi otrzymujących wigabatrynę w monoterapii, odpowiedź na leczenie (ustąpienie drgawek) odnotowano u 3 (33,3%) osób.

W zakresie bezpieczeństwa wyniki badania Clemento 2018 przedstawiono dla populacji ogólnej. Wystąpienie wysypki oraz pogorszenie w zakresie zachowania obserwowano u pojedynczych pacjentów. Objawy ustąpiły po modyfikacji dawki. Nie raportowano powstania ubytku pola widzenia u 14 pacjentów będących pod obserwacją okulistyczną.

Do poważnych ograniczeń wynikających z metodologii badań należy ich retrospektywny charakter oraz mała liczebność populacji. W badaniu Clemento 2018 nie przedstawiono precyzyjnego opisu metodologii oraz wyników badania. Ponadto brak jest precyzyjnej informacji w zakresie dawkowania i sposobu stosowania wigabatryny u pacjentów z napadami tonicznymi.

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

4. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

Clement 2018 van der Poest Clement, E. A., Sahin, M., & Peters, J. M. (2018). Vigabatrin for Epileptic Spasms and Tonic Seizures in Tuberous Sclerosis Complex. *Journal of Child Neurology*, 33(8), 519–524.

Rekomendacje kliniczne i refundacyjne

NICE 2012 – aktualizacja 2016 Epilepsies: diagnosis and management. Clinical guideline Published: 11 January 2012, <https://www.nice.org.uk/guidance/cg137>

UK 2019 Amin, S & C Kingswood, J & F Bolton, P & Elmslie, F & P Gale, D & Harland, C & R Johnson, S & Parker, A & R Sampson, J & Smeaton, M & Wright, I & O'Callaghan, Finbar. (2018). The UK guidelines for management and surveillance of Tuberous Sclerosis Complex. *QJM*. 2019 Mar 1;112(3):171-182.

Curatolo 2018 Curatolo P, Nabbout R, Lagae L, Aronica E, Ferreira JC, Feucht M, Hertzberg C, Jansen AC, Jansen F, Kotulska K, Moavero R, O'Callaghan F, Papavasiliou A, Tzadok M, Jóźwiak S, Management of Epilepsy Associated with Tuberous Sclerosis Complex: Updated Clinical. *Eur J Paediatr Neurol*. 2018 Sep;22(5):738-748

Pozostałe publikacje

ChPL Sabril tabl. Charakterystyka produktu leczniczego SABRIL, 500 mg, tabletki powlekane. <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=5922>

ChPL Sabril gran. Charakterystyka produktu leczniczego SABRIL, 500 mg, granuląt do sporządzania roztworu doustnego <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=9734>

5. Załączniki

5.1. 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

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
162.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - wigabatryna - stałe postacie farmaceutyczne								
Sabril, tabl. powł., 500 mg	100 szt.	5909990312818	206,80	217,14	235,07	235,07	ryczałt	3,20
162.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - wigabatryna - płynne postacie farmaceutyczne								
Sabril, granulat do sporządzania roztworu doustnego, 500 mg	50 sasz.	5909990832712	120,96	127,01	141,86	141,86	ryczałt	3,20

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

5.2. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 4. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 29.03.2019 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	"Vigabatrin"[Mesh]	1561
#2	Vigabatrin	2242
#3	tsc	3844
#4	"Tuberous Sclerosis"[Mesh]	5738
#5	Tuberous sclerosis	9173
#6	(Vigabatrin"[Mesh]) OR Vigabatrin"	2242
#7	((("Tuberous Sclerosis"[Mesh]) OR Tuberous sclerosis) OR tsc	10880
#8	(((((("Tuberous Sclerosis"[Mesh]) OR Tuberous sclerosis) OR tsc)) AND ("Vigabatrin"[Mesh]) OR Vigabatrin)	139

Tabela 5. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Embase (data ostatniego wyszukiwania: 29.03.2019 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Vigabatrin.mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword, floating subheading word, candidate term word]	7942
#2	Tuberous sclerosis.mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword, floating subheading word, candidate term word]	12100
#3	exp tuberous sclerosis/	9967
#4	exp vigabatrin/	7780
#5	#2 or #3	12100
#6	#1 or #4	7942
#7	#5 and #6	489

Tabela 6. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 29.03.2019 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Tuberous Sclerosis] explode all trees	44
#2	(Tuberous Sclerosis): ti,ab,kw	171
#3	#1 OR #2	171
#4	MeSH descriptor: [Vigabatrin] explode all trees	124

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#5	(Vigabatrin): ti,ab.kw	297
#6	#4 OR #5	297
#7	#3 AND #6	9