



**МОЗ УКРАЇНИ**  
**ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО**  
**«ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР МІНІСТЕРСТВА**  
**ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»**  
**(ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР МОЗ УКРАЇНИ)**

вул. Антона Цедіка, 14, м. Київ, 03057, тел.: (044) 202-17-05  
e-mail: [dec@dec.gov.ua](mailto:dec@dec.gov.ua) [www.dec.gov.ua](http://www.dec.gov.ua) код ЄДРПОУ 20015794

**Висновок**  
**уповноваженого органу з державної оцінки медичних технологій:**  
**вігабатрин**

*Державна оцінка медичних технологій проведена уповноваженим органом з державної оцінки медичних технологій відповідно до вимог Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 23.12.2020 №1300 та складається з результатів аналізу порівняльної ефективності (результативності), безпеки, ефективності витрат та результатів аналізу впливу на бюджет лікарського засобу на основі даних заявника. Висновок уповноваженого органу з державної оцінки медичних технологій має рекомендаційний характер. Дані, надані у висновку, актуальні станом на дату його підготовки.*

**1. Інформація про дату проведення державної оцінки медичних технологій заявленого лікарського засобу: 16.01.2026.**

**2. Інформація про заявлений лікарський засіб:**

**1) найменування (прізвище, ім'я, по батькові) заявника та назва виробника лікарського засобу:**

Станом на 16.01.2026 в Державному реєстрі лікарських засобів<sup>1</sup>:

**САБРИЛ** - гранули для орального розчину, по 500 мг по 50 саше у картонній коробці, по 50 саше у картонній коробці зі стикером українською мовою;

РП UA/19774/01/01, термін дії з 05.12.2022 по 05.12.2027

**САБРИЛ** - таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 500 мг, № 100 (10x10): по 10 таблеток, вкритих плівковою оболонкою в блістері; по 10 блістерів в картонній коробці; № 100 (10x10): по 10 таблеток, вкритих плівковою оболонкою в блістері; по 10 блістерів в картонній коробці зі стикером українською мовою.

РП UA/19774/02/01, термін дії з 05.12.2022 по 05.12.2027

**Виробник** - ПАТЕОН ФРАНЦІЯ, Франція.

**Заявник** - ТОВ "Санofi-Авентіс Україна", Україна.

**2) торговельна назва лікарського засобу:**

САБРИЛ

**3) міжнародна непатентована назва або синонімічне найменування:**

<sup>1</sup> <http://www.drlez.com.ua/>

Vigabatrin

**4) склад лікарського засобу (діючі та допоміжні речовини):**

*Гранули для орального розчину:*

*діюча речовина:* вігабатрин;

1 саше містить вігабатрину 500 мг

*допоміжні речовини:* повідон К30 (E1201).

*Таблетки, вкриті плівковою оболонкою:*

*діюча речовина:* вігабатрин;

1 таблетка містить вігабатрину 500 мг;

*допоміжні речовини:* ядро таблетки: повідон К30 (E1201), целюлоза мікрокристалічна (E460), натрію карбоксиметилкромаль (тип А), магнію стеарат; плівкова оболонка: Опадри білий OY-S-7298 (гіпромелоза 15 мПас (E464), титану діоксид (E171), макрогол 8000).

**5) форма випуску:**

гранули для орального розчину, по 500 мг по 50 саше у картонній коробці;

таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 500 мг, № 100 (10x10).

**6) спосіб застосування лікарського засобу:**

Терапія лікарським засобом Сабрил може бути розпочата лише фахівцем в епілептології, неврології чи педіатричній неврології. Подальше лікування має бути узгоджене і проходити під наглядом фахівця в епілептології, неврології чи педіатричній неврології.

Сабрил призначений для перорального застосування один або два рази на добу і може прийматися до або після їди.

*Монотерапія інфантильних спазмів (синдром Веста)*

Рекомендована початкова доза — 50 мг/кг/добу, тобто 1 таблетка 1 раз на добу. За необхідності її можна титрувати протягом однотижневого періоду. При застосуванні доз до 150 мг/кг/добу спостерігалася належна переносимість.

Якщо дитині важко проковтнути таблетку, можна використовувати лікарський засіб Сабрил у формі гранул для прийому всередину.

Якщо неможливо отримати потрібні дози лікарського засобу Сабрил відповідно до маси тіла, слід використовувати альтернативні препарати для монотерапії інфантильного спазму (синдрому Веста).

**7) інформація про наявність державної реєстрації лікарського засобу в Україні:**

САБРИЛ - гранули для орального розчину, по 500 мг по 50 саше у картонній коробці, по 50 саше у картонній коробці зі стикером українською мовою;

РП UA/19774/01/01, термін дії з 05.12.2022 по 05.12.2027

САБРИЛ - таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 500 мг, № 100 (10x10): по 10 таблеток, вкритих плівковою оболонкою в блістері; по 10 блістерів в картонній коробці; № 100 (10x10): по 10 таблеток, вкритих плівковою оболонкою в блістері; по 10 блістерів в картонній коробці зі стикером українською мовою.

РП UA/19774/02/01, термін дії з 05.12.2022 по 05.12.2027

**8) фармакологічна дія лікарського засобу та код за анатомо-терапевтично-хімічною класифікацією:**

Механізм дії

Вігабатрин є протиепілептичним лікарським засобом із чітко визначеним механізмом дії. Лікування вігабатрином спричиняє збільшення концентрації ГАМК (гамма-аміномасляної кислоти) — важливого інгібіторного нейротрансмітера в мозку. Це пов'язано з тим, що вігабатрин було розроблено цілеспрямовано як вибіркового незворотного інгібітора ГАМК-трансамінази — ферменту, відповідального за розщеплення ГАМК.

Фармакотерапевтична група: Протиепілептичні засоби. Код АТХ N03A G04.

**9) показання до медичного застосування, за яким подавалася заява:**

Застосування лікарського засобу Сабрил у якості монотерапії при інфантильних спазмах (синдром Веста).

**10) показання до медичного застосування відповідно до інструкції для медичного застосування, затвердженої МОЗ, за наявності державної реєстрації лікарського засобу в Україні:**

Застосовувати в комбінації з іншими протиепілептичними лікарськими засобами для лікування пацієнтів з резистентною парціальною епілепсією, із вторинною генералізацією або без неї, у разі неефективності або поганої переносимості відповідних комбінацій лікарських засобів.

Застосовувати як монотерапію при інфантильних спазмах (синдром Веста).

**11) інформація про наявність показань до медичного застосування лікарського засобу для використання під час надання медичної допомоги при станах, що зазначені у пріоритетних напрямках розвитку сфери охорони здоров'я:**

Заявником зазначено, що відповідно до Наказу МОЗ України від 07.10.2022 №1832 “Про затвердження пріоритетних напрямів розвитку сфери охорони здоров'я на 2023 - 2025 роки<sup>2</sup>”, лікарський засіб вігабатрин не використовується при станах, що зазначені у пріоритетних напрямках розвитку сфери охорони здоров'я.

**3. Висновок уповноваженого органу щодо результатів порівняльної ефективності (результативності), безпеки, ефективності витрат на лікарський засіб та аналізу впливу на показники бюджету:**

**1) дані щодо пріоритетності захворювання (стану)**

Інфантильні спазми (синдром Веста) – форма епілепсії, яка зазвичай виникає у дітей віком до 1 року, переважно у віці 4 – 8 місяців, і проявляється у вигляді характерних спазмів: раптове коротке тонічне скорочення м'язів тулуба і кінцівок, тривалістю 0,5 – 2 с, яке може бути згинальним, розгинальним або змішаним<sup>3,4,5</sup>. Інтенсивність спазмів може варіювати від невеликого кивка головою, до потужного скорочення тіла. Зазвичай спазми виникають серіями з кількох десятків з інтервалом 5 – 30 секунд, переважно під час прокидання або перед засинанням. Класичною для інфантильних спазмів вважається тріада симптомів, що включає епілептичні спазми, гіпсаритмію – специфічний ЕЕГ патерн, та затримку розвитку дитини.

Згідно класифікації синдромів епілепсії у новонароджених і немовлят, опублікованої міжнародною протиепілептичною лігою (International League Against Epilepsy, ILAE) в 2022 році, було запропоновано термін – синдром інфантильних епілептичних спазмів (IESS), що включає як немовлят із синдромом Веста, так і з епілептичними спазмами, які не відповідають усім критеріям синдрому Веста. Синдром Веста класично відноситься до тріади епілептичних спазмів, гіпсаритмії та стагнації або регресії розвитку. Однак у немовлят із IESS часто відсутній один із цих трьох критеріїв<sup>6</sup>.

Етіологічно інфантильні спазми поділяють на симптоматичні – для яких встановлена причина виникнення пошкодження мозку і розвитку спазмів як наслідок, криптогенні – для яких не встановлена точна причина пошкодження мозку, але є підозра щодо найбільш імовірної причини, та ідіопатичні – якщо не було встановлено однієї найбільш ймовірної причини розвитку захворювання. Терміни “ідіопатичний” та “криптогенний” використовуються деякими дослідниками як синоніми.

Синдром інфантильних епілептичних спазмів є найпоширенішою причиною розвитку дитячої епілептичної енцефалопатії. Затримка розвитку дитини зазвичай спостерігається з першими спазмами і погіршується без швидкого та ефективного лікування<sup>7</sup>. За різними даними, довгострокова виражена затримка розвитку спостерігається у щонайменше 70% хворих, а рівень

<sup>2</sup> Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 07.10.2022 № 1832 “Про затвердження пріоритетних напрямів розвитку сфери охорони здоров'я на 2023 - 2025 роки” <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v1832282-22#Text>

<sup>3</sup> <https://emedicine.medscape.com/article/1176431-overview?form=fpf#a6>

<sup>4</sup> <https://www.ninds.nih.gov/health-information/disorders/infantile-spasms>

<sup>5</sup> <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/B9780444528919000634?via%3Dihub>

<sup>6</sup> <https://www.ilae.org/files/dmfile/neonatal-and-infant-onset-epilepsy-syndromes---ua.pdf>

<sup>7</sup> <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36581463/>

смертності до досягнення трирічного віку становить 5-30%. Від 30 до 70% випадків інфантильних спазмів еволюціонують в інші типи або синдроми епілепсії, включаючи синдром Леннокса-Гасто, або медикаментозно-резистентні фокальні епілепсії<sup>8,9,10</sup>.

З метою встановлення діагнозу і можливої причини виникнення захворювання, проводять фізикальне, неврологічне, офтальмологічне, дерматологічне обстеження, збирають дані щодо сімейного анамнезу, перебігу вагітності, розвитку дитини до початку спазмів. Важливу роль у встановленні діагнозу відіграє проведення ЕЕГ, однак, за рекомендаціями ІЛАЕ, відсутність доступу до ЕЕГ не повинна затримувати лікування.

**Цільовою популяцією** є діти з інфантильними спазмами (синдромом Веста).

Уповноважений орган звертає увагу, що цільовою популяцією є діти з інфантильними спазмами незалежно від етіології їх виникнення. На додатковий запит уповноваженого органу стосовно уточнення етіології виникнення інфантильних спазмів, заявником зазначено, що в міжнародних рекомендаціях зазначається, що найбільшу користь від лікування вігабатрином можуть отримати діти з інфантильними спазмами, які спричинені туберозним склерозом, однак, зважаючи на доцільність застосування вігабатрину при інфантильних спазмах різної етіології, а також відсутність альтернатив лікування дітей на першій лінії в Україні, вігабатрин пропонується для розгляду для всіх дітей з інфантильними спазмами як перша лінія лікування.

Для розрахунку потреби охорони здоров'я в заявленому лікарському засобі, заявником зазначено, що наразі немає статистичних даних щодо кількості пацієнтів з інфантильними спазмами. За кодом МКХ-10 інфантильні спазми віднесено до G40.4 Інші види генералізованої епілепсії та епілептичних синдромів, куди включено декілька захворювань, що унеможлиблює визначення точного числа пацієнтів з інфантильними спазмами за допомогою даних електронної системи охорони здоров'я.

Для розрахунку потреби охорони здоров'я в заявленому лікарському засобі, заявником використано дані:

- щодо населення України за даними Державної служби статистики України – кількість населення України станом на 1 січня 2022 року складало 41 167 335 людини<sup>11</sup>;

- щодо поширеності (0,015 на 1 000 осіб) та захворюваності (0,249 на 1 000 живонароджених) дітей на інфантильні спазми за даними систематичного огляду із метааналізом (публікація Jason et al., 2018)<sup>12</sup>;

- Державної служби статистики України, відповідно до яких зроблено прогноз кількості живонароджених осіб;

- щодо смертності серед пацієнтів із інфантильними спазмами до досягнення 3 річного віку, що складає приблизно 10%, що відповідає щорічній смертності на рівні приблизно 3,5%<sup>13</sup>.

Розрахунок кількості пацієнтів із інфантильними спазмами на 2025 - 2029 роки представлено в таблиці 1.

**Таблиця 1.** Розрахунок кількості пацієнтів із інфантильними спазмами на 2025- 2029 роки

Параметр	Початкове значення	2025	2026	2027	2028	2029
Населення України, осіб	41 167 335	-	-	-	-	-
Поширеність	0,015 на 1 000 осіб	-	-	-	-	-
Загальна кількість пацієнтів з інфантильними спазмами, осіб	618	759	782	801	816	828

<sup>8</sup> <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/752>

<sup>9</sup> <https://emedicine.medscape.com/article/1176431-overview?form=fpf#a7>

<sup>10</sup> <https://www.ilae.org/files/dmfile/neonatal-and-infant-onset-epilepsy-syndromes---ua.pdf>

<sup>11</sup> <https://www.ukrstat.gov.ua/>

<sup>12</sup> <https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-018-0952-x>

<sup>13</sup> <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1996.tb00573.x>

Живонароджених, осіб		206 426	192 673	179 836	167 854	156 671
Нових випадків	0,249 на 1 000 живонароджених	51	48	45	42	39
Смертність	3,5%	28	29	30	30	30
Всього пацієнтів		782	801	816	828	837

Таким чином, **орієнтовна кількість пацієнтів** із інфантильними спазмами, які потребуватимуть застосування вігабатрину становитиме 782 – 837 осіб протягом 2025 – 2029 років.

Уповноваженим органом проведений верифікаційний аналіз розрахунку потреби охорони здоров'я у заявленому лікарському засобі та встановлено наступне.

Розрахунок потреби системи охорони здоров'я в заявленому лікарському засобі заявником здійснено з використанням показників поширеності, захворюваності та смертності. Водночас уповноважений орган зауважує, що в даному випадку використання показника поширеності для визначення кількості пацієнтів, які потребуватимуть лікування, не є доцільним. Це зумовлено тим, що синдром Веста є захворюванням, при якому терапія першої лінії необхідна одразу після встановлення діагнозу та, як правило, має тривалість до 6 місяців. Таким чином, показник поширеності включає всіх пацієнтів, а не лише з вперше встановленим діагнозом синдрому Веста, які вже могли отримати відповідне лікування в попередні періоди, що призводить до потенційного завищення оцінки кількості пацієнтів. У зв'язку з цим для більш коректного визначення потреби в заявленому лікарському засобі доцільно орієнтуватися на кількість нових випадків захворювання, розраховану на основі показника захворюваності.

З метою аналізу реальної клінічної практики в Україні щодо показників поширеності, захворюваності та смертності у пацієнтів із інфантильними спазмами, уповноважений орган додатково звернувся до фахівців профільних закладів охорони здоров'я та групи експертів та фахівців, що залучаються до Постійної робочої групи МОЗ України з питань профільного супроводу закупівель за напрямом “Лікарські засоби для дітей, хворих на розлади психіки та поведінки із спектра аутизму, з шизофренією, афективними розладами, гіперкінетичними розладами та епілепсією” (далі - група експертів та фахівців МОЗ) та зазначає наступне:

- групою експертів та фахівців МОЗ зазначено, що відповідно до даних ІЛАЕ частота синдрому інфантильних епілептичних спазмів становить 30 (16-45) на 100 000 живонароджених немовлят. У країнах з нижчим рівнем економічного розвитку припускають, що частота даного синдрому є вищою, зокрема через вищу частоту важких та середньоважких неонатальних енцефалопатій (асфіксії при пологах). Синдром інфантильних епілептичних спазмів становить 10% епілепсій, що дебютують у віці до 36 місяців життя, і зазвичай стартує у віці від 1 до 24 місяців. Щодо смертності серед дітей з синдромом Веста в Україні, то спеціалістами зазначено, що достовірних даних немає. Відповідно до даних сучасних ретроспективних досліджень смертність у таких пацієнтів становить від 3% до 31% (середні рівні смертності 11% – 17%), одним з критеріїв вищого ризику смертності є невчасне розпізнавання та невчасне чи некоректно призначене лікування;

- спеціалісти Національної дитячої спеціалізованої лікарні “Охматдит” (далі - НДСЛ “Охматдит”) відмітили, що синдром інфантильних епілептичних спазмів становить 2% дитячих епілепсій, але 25% епілепсій з початком у перший рік життя. За оцінками, частота становить 2,5–6,0 випадків на 10 000 живонароджених. Його поширеність становить 1,5–2,0 випадків на 10 000 дітей віком до 10 років. За даними літератури у світі смертність від синдрому Веста складає 11,9%;

- фахівці Державної установи “Всеукраїнський центр материнства та дитинства національної академії медичних наук України” повідомили, що через відсутність єдиного реєстру пацієнтів з епілепсією в Україні, та епідеміологічних досліджень, показники поширеності, захворюваності та смертності синдрому Веста в Україні відсутні.

Отже, уповноважений орган зазначає, що з огляду на відсутність офіційних статистичних даних в Україні щодо кількості пацієнтів з інфантильними спазмами, розрахунок потреби в заявленому лікарському засобі здійснювався на основі екстрапольованих міжнародних епідеміологічних даних. Водночас врахування показника поширеності для оцінки кількості пацієнтів не є доцільним, оскільки це може призводити до потенційного завищення їх чисельності. У зв'язку з цим, при визначенні кількості пацієнтів, які потребуватимуть заявлений лікарський засіб, доцільно орієнтуватися на показник захворюваності. Таким чином, уповноважений орган погоджується з позицією заявника, що розрахована кількість пацієнтів, які потребуватимуть заявлений лікарський засіб, має орієнтовний характер.

**2) дані щодо достовірності результатів порівняльної клінічної ефективності та безпеки заявленого лікарського засобу. Опис (представлення) зазначених результатів**

Відповідно до інформації в досьє щодо заявленого лікарського засобу вивчалися:

**Популяція (P, population)** - діти з інфантильними спазмами (синдром Веста);

**Втручання (I, intervention)** - вігабатрин, гранули для орального розчину або таблетки, 50-150 мг/кг/добу.

**Компаратор (C, comparator)** - відсутність протиепілептичного лікування (плацебо);

**Кінцеві точки (O, outcomes):**

- повне припинення спазмів в період до 14 днів з моменту початку лікування;
- повна відсутність гіпсаритмії на ЕЕГ;
- зміна показників психомоторного розвитку дитини;
- рецидив спазмів;
- якість життя;
- серйозні побічні реакції.

При обґрунтуванні вибору компаратора, а саме відсутності протиепілептичного лікування заявником зазначено наступне:

- за даними чинного уніфікованого клінічного протоколу екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги “Епілепсії у дітей” (далі-Протокол “Епілепсії у дітей”), затвердженого наказом МОЗ України від 17.04.2014 №276 відсутні рекомендації щодо першої лінії лікування інфантильних спазмів;

- за даними Адаптованої клінічної настанови, заснованої на доказах “Епілепсії” 2014 року, рекомендованою першою лінією лікування хворих на інфантильні спазми є стероїди (преднізолон чи тетракозактид) або вігабатрин. Коментар робочої групи свідчить про те, що альтернативи зазначеним лікарським засобам не існує, оскільки ефективність інших препаратів не доведена, а також, що на момент розробки настанови тетракозактид не зареєстровано в Україні (станом на 2025 р. також відсутня реєстрація). Лікарські засоби преднізолону, як і інші кортикостероїди, що зареєстровані в Україні, не мають показань для застосування у пацієнтів з епілепсією, та безпосередньо із інфантильними спазмами. Крім цього, в Україні не зареєстровано препаратів кортикостероїдів у лікарській формі розчину для перорального застосування або водорозчинних таблеток, що рекомендовано застосовувати у міжнародній практиці у дітей з інфантильними спазмами (преднізолон або гідрокортизон);

- серед протиепілептичних лікарських засобів показання до застосування для лікування інфантильних спазмів (синдром Веста) зареєстровано для лікарського засобу вальпросоєвої кислоти, що є другою лінією лікування відповідно до даних уніфікованого клінічного протоколу первинної, екстреної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги “Епілепсії у дітей” та міжнародних рекомендацій;

- з метою встановлення реальної клінічної практики лікування інфантильних спазмів в Україні та вибору лікарського засобу/іншої медичної технології порівняння, заявником було проведено опитування клінічних експертів, за результатами якого було встановлено, що першою лінією лікування інфантильних спазмів в Україні є вігабатрин, який пацієнти купують переважно “з власної кишені” (out-of-pocket payments, OOP). Також, було встановлено, що іншою терапевтичною опцією першої лінії лікування хворих на інфантильні спазми є застосування

лікарського засобу тетракозактид (станом на зараз не зареєстровано в Україні), або водорозчинних пероральних форм преднізолону (станом на зараз не зареєстровано в Україні), або преднізолон в ін'єкційній формі (не має зареєстрованого показання до застосування у хворих на інфантильні спазми).

Таким чином, оскільки наразі відсутні (окрім вігабатрину) лікарські засоби для лікування пацієнтів із інфантильними спазмами, що відшкодовуються за кошти державного бюджету, обраним заявником компаратором є відсутність протиепілептичного лікування.

*Уповноважений орган провів верифікацію вибору компаратора відповідно до настанови “Державна оцінка медичних технологій” СТ-Н МОЗУ 42-9.1:23, затвердженої наказом МОЗ України від 06.10.2023 № 1741 (далі - Настанова) та зазначає наступне.*

*До переліку лікарських засобів, медичних виробів та допоміжних засобів до них, що закуповуються за кошти державного бюджету для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 7 березня 2022 року № 216 за напрямом “Лікарські засоби для дітей, хворих на розлади психіки та поведінки із спектра аутизму, з шизофренією, афективними розладами, гіперкінетичними розладами та епілепсією” включений лікарський засіб вігабатрин лише у формі випуску таблетки, капсули, драже по 500 мг.*

*Щодо можливості застосування таблетованої форми випуску лікарського засобу вігабатрин у пацієнтів з інфантильними спазмами, варто зазначити наступне:*

*- в інструкції для медичного застосування лікарського засобу вігабатрин зазначено, що таблетована лікарська форма вігабатрину не застосовується дітям до 6 років через ризик потрапляння до дихальних шляхів. Також варто звернути увагу, що вігабатрин має 2 показання до медичного застосування;*

*- при аналізі реальної клінічної практики фахівці НДСЛ “Охматдит” та Державної установи “Всеукраїнський центр материнства та дитинства національної академії медичних наук України” відмітили, що для лікування пацієнтів з синдромом Веста вігабатрин застосовується у формі гранул для орального розчину. Спеціалісти НДСЛ “Охматдит” також додали, що таблетована лікарська форма вігабатрину згідно інструкції рекомендується дітям з масою тіла більше 10 кілограм, відповідно це переважно діти старше 1 року. В той же час, групою експертів та фахівців МОЗ відмічено, що таблетки є розчинними у воді, тому можуть використовуватись у дітей до 1 року у формі отриманого розчину.*

*Тобто для лікування пацієнтів з інфантильними спазмами, які, як зазначено вище, виникають у дітей віком до 1 року, переважно у віці 4 – 8 місяців хоча і можливе застосування таблетованої форми випуску вігабатрину, розчиненої у воді, проте рекомендованим є застосування вігабатрину у гранулах для орального розчину.*

*Таким чином, заявлений лікарський засіб пропонується додати у формі випуску гранули для орального розчину до переліку лікарських засобів, медичних виробів та допоміжних засобів до них, що закуповуються за кошти державного бюджету для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 7 березня 2022 р. № 216 за напрямом “Лікарські засоби для дітей, хворих на розлади психіки та поведінки із спектра аутизму, з шизофренією, афективними розладами, гіперкінетичними розладами та епілепсією”, а також пропонується до включення до Національного переліку основних лікарських засобів, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 25 березня 2009 р. № 333 до Розділу V. “Протисудомні/протиепілептичні засоби” в формі випуску таблетки по 500 мг та гранули для орального розчину по 500 мг.*

*Як зазначено вище, цільовою популяцією є діти з інфантильними спазмами (синдром Веста) незалежно від етіології їх виникнення. Проте, за результатами аналізу міжнародних рекомендацій та даних фахівців закладів охорони здоров'я встановлено, що підходи до лікування пацієнтів з синдромом Веста, залежно від етіології виникнення децю відрізняються. Зокрема, у пацієнтів з синдромом Веста, що спричинений туберозним склерозом, терапією першої лінії є вігабатрин, у разі неефективності вігабатрину рекомендовано застосовувати стероїди, при*

цьому при виникненні синдрому Веста, що спричинений іншою етіологією, вибором терапії першої лінії є стероїди, вігабатрин або комбінація стероїдів з вігабатрином.

Проте, варто звернути увагу, що станом на дату висновку лікарський засіб тетракозактид не зареєстрований в Україні, а преднізолон та гідрокортизон не мають зареєстрованих в Україні лікарських форм для перорального застосування у вигляді розчину.

Маркетинговий аналіз ринку, проведений уповноваженим органом, показав, що відповідно до даних системи дослідження ринку *Support in Market Development (SMD)* за результатами 2024 року вігабатрин як у формі гранул для орального розчину, так і у формі таблеток, закуповувався переважно у роздрібному сегменті.

Отже, враховуючи те, що зареєстровані в Україні гормональні лікарські засоби є лише у таблетованій формі (для лікування пацієнтів з інфантильними спазмами не доцільно застосовувати таблетки, оскільки перевага надається розчину для перорального застосування), в даному випадку відсутність протиепілептичного лікування є релевантним компаратором для визначеної цільової популяції, незалежно від етіології виникнення інфантильних спазмів.

### **Інформація щодо клінічної ефективності заявленого лікарського засобу, що надана в досьє**

Як зазначено в досьє, пошук відбору релевантних публікацій для оцінки порівняльної клінічної ефективності лікарського засобу вігабатрин для дітей з інфантильними спазмами порівняно із відсутністю протиепілептичного лікування проводився за 2 електронними базами даних – PubMed та Cochrane. За результатами повнотекстової вичитки було відібрано дослідження, що описане в публікації Appleton RE, Peters AC, Mumford JP, Shaw DE. Randomised, placebo-controlled study of vigabatrin as first-line treatment of infantile spasms. *Epilepsia*. 1999 Nov;40(11):1627-33. doi: 10.1111/j.1528-1157.1999.tb02049.x. PMID: 10565592 (далі - *Appleton et al., 1999*)<sup>14</sup>.

Дослідження (публікація *Appleton et al., 1999*) III фази було багатоцентровим, рандомізованим, плацебо-контрольованим. Пацієнтів було рандомізовано 1:1 для отримання вігабатрину або плацебо протягом 5 днів подвійної сліпої фази дослідження, після чого пацієнти перейшли у відкриту фазу дослідження із тривалістю спостереження 24 тижні, під час якої всі пацієнти отримували вігабатрин, а також додатково могли застосовувати інші протиепілептичні лікарські засоби. Період у 5 днів було обрано як мінімальний час, що дозволяє оцінити ефективність лікування технологій, що порівнюються. Огляд та збір базових даних про пацієнтів було проведено протягом 2 або 3 днів перед призначенням лікування (перед подвійною сліпою фазою).

**Критерієм включення** були пацієнти віком від 1 до 20 місяців з нещодавно діагностованими та раніше нелікованими інфантильними спазмами, у яких на ЕЕГ було виявлено класичну або модифіковану гіпсаритмію; немовлята, батьки або опікуни яких могли дати інформовану згоду, і яких дослідники вважали здатними вести щоденник нападів та відвідувати клініку через необхідні проміжки часу. Основним **критерієм виключення** було використання будь-яких лікарських засобів, включаючи преднізолон, гідрокортизон або АКТГ, які можна вважати протиепілептичними лікарськими засобами, протягом 2-місячного періоду до включення до дослідження.

Початкова доза (плацебо або вігабатрин) становила 50 мг/кг/день. Цієї дози дотримувались протягом 24 годин, і якщо спазми не припинялися повністю, дозу збільшували до 100 мг/кг/день і застосовували ще 48 годин. Після оцінки дослідником частоти спазмів, дозу можна було збільшити до максимуму 150 мг/кг/день. Після того як пацієнт отримував встановлену дозу протягом понад 48 годин, її могли змінювати лише у разі виникнення питань щодо безпеки. Після фази подвійного засліпленого порівняння та на будь-якому етапі відкритої фази дозу вігабатрину

<sup>14</sup> <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10565592/>

можна було змінити або призначити інший протиепілептичний препарат додатково до вігабатрину. Базові характеристики пацієнтів наведено в таблиці 2.

**Таблиця 2.** Базові характеристики пацієнтів

Характеристика	Група вігабатрину (n=20)	Група плацебо (n=20)
Хлопчики	11	8
Вік початку спазмів, місяців	7 (2-18)	6 (1-15)
Вік включення в дослідження, місяців	8 (5-20)	8 (4-17)
<b>Результати ЕЕГ</b>		
- класична гіпсаритмія	15	13
- модифікована гіпсаритмія	5	7
<b>Денверський тест розвитку</b>		
- нормальний	1	2
- на межі норми	14	15
- не піддається тестуванню (виражена аномалія розвитку)	4	0
- дані відсутні	1	3
<b>Етіологія виникнення інфантильних спазмів</b>		
Криптогенні та ідіопатичні	6 (30%)	6 (30%)
Симптоматичні	14 (70%)	14 (70%)
- інсульт	0	2
- церебральні дисплазії	4	3
- пологова гіпоксія	4	4
- інші*	6	5

\*хромосомні розлади (чотири), генетичні синдроми (три) та перинатальний крововилив (чотири). Не було виявлено суттєвих відмінностей у демографічних профілях двох груп лікування. Жоден пацієнт не мав діагнозу туберозного склерозу на момент початку дослідження.

**Первинною кінцевою точкою** дослідження була середня відсоткова зміна добової частоти спазмів від вихідного рівня до останнього дня подвійно-сліпого періоду. Іншою первинною кінцевою точкою була кількість пацієнтів, які залишалися без спазмів до кінця періоду подвійного сліпого дослідження, на основі 24-годинного моніторингу, а також до кінця дослідження (24 тижні). Також проводилась суб'єктивна оцінка дослідником ефективності лікування наприкінці подвійної сліпої фази.

**Вторинні кінцеві точки:**

- наявність гіпсаритмії за даними записів ЕЕГ. Повторні записи ЕЕГ були зроблені наприкінці як 5-денної подвійної сліпої фази, так і 24-тижневого періоду відкритої фази.

- оцінювання розвитку за допомогою Денверського тесту було проведено всім пацієнтам на початку дослідження та після завершення відкритої фази. Усі побічні ефекти були зареєстровані, а неврологічні та фізикальні обстеження були проведені на початку дослідження, в кінці подвійної сліпої фази, а також через 4 та 24 тижні протягом відкритої фази. Біохімічні (рівень сечовини, креатиніну, електролітів, аланін- та аспартат- трансаміназ у крові, лужної фосфатази та білірубину) та гематологічні (рівень гемоглобіну, лейкоцитів та тромбоцитів) дані також були зареєстровані на початку дослідження, в кінці подвійної сліпої фази, а також через 4 та 24 тижні.

**Результати дослідження:**

- за даними 24-годинного моніторингу наприкінці подвійної сліпої фази, повне припинення спазмів досягли 7 з 20 (35%) учасників, які отримували вігабатрин, порівняно з 2 з 20 (10%), які отримували плацебо. Середнє зменшення частоти спазмів в групі вігабатрину становило 77,9% (95% CI 55 – 89) порівняно із 25,9% (95% CI -56 – 65) в групі плацебо (p = 0,020);

- наприкінці подвійної сліпої фази, припинення гіпсаритмії на ЕЕГ досягли 5 з 7 учасників, які не мали спазмів під час прийому вігабатрину, порівняно із 1 з 2 учасників, групи плацебо. На основі суб'єктивної оцінки ефективності дослідниками, наприкінці подвійної сліпої фази, 16 пацієнтів, які отримували вігабатрин та 3 пацієнти, які отримували плацебо мали помітне або

помірне покращення; навпаки, жоден пацієнт, який отримував вігабатрин, не мав погіршення стану, порівняно з чотирма пацієнтами в групі плацебо ( $p < 0,0001$ ).

- у відкриту фазу дослідження перейшли 36 з 40 пацієнтів, 20 пацієнтів групи плацебо та 16 групи вігабатрину. Наприкінці 24 тижнів відкритої фази, 15 з 36 (42%) пацієнтів не мали спазмів використовуючи монотерапію вігабатрином; припинення гіпсаритмії на ЕЕГ наприкінці відкритої фази мали 14 з 15 пацієнтів. Рецидив спазмів стався в двох пацієнтів, які отримували плацебо та в 4 пацієнтів з групи вігабатрину впродовж 4 тижнів після початку відкритої фази дослідження. У всіх пацієнтів згодом спазми припинились: у 2 пацієнтів після початку вігабатрину, у 2 після збільшення дози вігабатрину та ще у 2 після додавання іншого препарату. У жодного з 15 пацієнтів без спазмів при монотерапії вігабатрином наприкінці відкритої фази дослідження не розвинувся жодний новий тип нападів наприкінці відкритої фази. На початку дослідження лише у трьох пацієнтів був нормальний результат оцінки розвитку за Денверським тестом розвитку. Після завершення дослідження нормальний результат мали семеро, і всі вони не мали спазмів при монотерапії вігабатрином. Натомість, жоден пацієнт, який мав спазми, не мав нормального результату оцінки за Денверським тестом розвитку наприкінці дослідження.

*Уповноважений орган звертає увагу, що як зазначено вище, цільовою популяцією є діти з інфантильними спазмами, тобто незалежно від етіології їх виникнення. Оскільки у дослідженні (публікація Appleton et al., 1999) причини виникнення інфантильних спазмів були симптоматичні (70% в обох групах), криптогенні та ідіопатичні (30% обох групах), але не було пацієнтів з інфантильними спазмами, що виникли внаслідок туберозного склерозу, уповноважений орган звернувся до заявника щодо представлення даних порівняльної клінічної ефективності також для пацієнтів з інфантильними спазмами, які викликані туберозним склерозом.*

На запит уповноваженого органу заявником додатково надано результати порівняльної клінічної ефективності саме для пацієнтів з інфантильними спазмами, що спричинені туберозним склерозом.

Для представлення результатів порівняльної клінічної ефективності для таких пацієнтів заявником відібрано систематичний огляд з метааналізом (публікація Xu et al., 2023<sup>15</sup>), метою якого було оцінити ефективність вігабатрину для лікування пацієнтів із синдромом інфантильних епілептичних спазмів. В систематичному огляді з метааналізом (публікація Xu et al., 2023) результати ефективності вігабатрину щодо припинення спазмів у пацієнтів з інфантильними спазмами, спричиненими туберозним склерозом, представлено у порівнянні з результатами для пацієнтів з інфантильними спазмами іншої етіології. Для такого аналізу авторами було відібрано 5 публікацій, у всіх дослідженнях первинним показником ефективності було припинення спазмів з ремісією на ЕЕГ або без неї.

В результаті проведеного метааналізу, авторами було виявлено статистично значущу перевагу у повному припиненні спазмів у пацієнтів з інфантильними спазмами, спричиненими туберозним склерозом порівняно із пацієнтами з інфантильними спазмами іншої етіології ( $I = 0\%$ ,  $OR = 5,59$ ,  $95\% CI = 2,17-14,41$ ,  $p < 0,0001$ ).

Заявником було розраховано очікувану ефективність застосування вігабатрину у пацієнтів з інфантильними спазмами, спричиненими туберозним склерозом за даними дослідження Appleton et al., 1999. До виявленої ефективності застосування вігабатрину, що становить 35% (публікація Appleton et al., 1999), було застосовано виявлений результат ефективності для пацієнтів з туберозним склерозом згідно із систематичним оглядом з метааналізом Xu et al., 2023 ( $OR = 5,59$ ). Очікувана ефективність, розрахована заявником за формулою свідчила про те, що ефективність вігабатрину у пацієнтів з туберозним склерозом має становити 75,1%, нижня межа 95% CI ~ 53,9% та верхня межа 95% CI ~ 88,6%.

Оцінка ризику систематичної помилки дослідження Appleton et al., 1999 була проведена заявником за допомогою Інструменту з оцінки ризику упередженості (RoB) 2.0, за результатом якої встановлено низький ризик упередженості. Оцінка методологічної якості систематичного

<sup>15</sup> <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10235574/?utm>

огляду з метааналізом *Xu et al., 2023* була проведена за інструментом для оцінки якості систематичних оглядів AMSTAR (A measurement tool to assess systematic reviews). На основі проведеної оцінки заявником встановлено низьку методологічну якість.

Уповноваженим органом була проведена пошукова стратегія з метою виявлення та аналізу останніх доступних та релевантних даних порівняльної клінічної ефективності вігабатрину та плацебо для лікування пацієнтів з інфантильними спазмами. Зауважуємо, що станом на період проведення експертизи та підготовки висновку уповноваженим органом не було виявлено інших чи додаткових доказових даних щодо застосування вігабатрину у порівнянні з плацебо для визначеної цільової популяції.

Результати порівняльної клінічної ефективності вігабатрину та плацебо представлено в досьє за даними дослідження *Appleton et al., 1999*, метою якого було оцінити ефективність та безпеку вігабатрину як терапії першої лінії у пацієнтів з інфантильними спазмами.

Подвійна сліпа фаза дослідження, де пацієнти отримували вігабатрин або плацебо та не отримували інші протиепілептичні лікарські засоби тривала лише 5 днів, після чого всі пацієнти перейшли до 24 тижневої відкритої фази, де отримували вігабатрин та могли додатково застосовувати інші протиепілептичні лікарські засоби. При цьому в публікації *Appleton et al., 1999* не зазначено, що застосування інших лікарських засобів, що не відносились до протиепілептичних, заборонялось, тому ймовірно пацієнти могли отримувати супутнє лікування основної причини виникнення спазмів. Таким чином, результати порівняльної клінічної ефективності вігабатрину та плацебо наявні лише в межах короткотривалої 5-денної подвійної засліпленої фази, що обмежує дані щодо довгострокової порівняльної ефективності. Подальша відкрита фаза, у якій всі учасники отримували вігабатрин, характеризує загалом відповідь на вігабатрин та його профіль безпеки, але не дає можливості робити висновки про перевагу вігабатрину над плацебо, тобто порівняльну клінічну ефективність.

Загалом, спазм був визначений як раптове, як правило, двостороннє і симетричне скорочення м'язів шиї, тулуба і кінцівок (згиначів, розгиначів або комбінація). Частоту спазмів на початку дослідження порівнювали з частотою наприкінці подвійно сліпої фази, що визначалося як кількість спазмів, що виникали протягом останніх 24 годин цього періоду. Результати порівняльної клінічної ефективності вігабатрину та плацебо наприкінці подвійно сліпої фази за 24-годинним моніторингом свідчать, що застосування вігабатрину призводить до повного припинення спазмів у більшої кількості пацієнтів (35% проти 10% у групі плацебо,  $p=0,063$ ) та до значного зменшення частоти спазмів (77,9% проти 25,9%,  $p=0,020$ ). Крім того, у пацієнтів, які досягли припинення спазмів, у більшості випадків спостерігалось і припинення гіпсаритмії, що свідчить про покращення функціонального стану головного мозку. З клінічної точки зору це є важливим маркером ефективності лікування, оскільки наявність гіпсаритмії свідчить про високий ризик розвитку когнітивних порушень<sup>16</sup>.

Уповноваженим органом проведена оцінка методологічної якості дослідження *Appleton et al., 1999* за листом оцінки щодо проведення державної ОМТ на етапі фахової експертизи (додаток 2 Настанови). Проведене дослідження вивчає ефективність та безпеку вігабатрину як терапії першої лінії у пацієнтів з інфантильними спазмами, рандомізація була у співвідношенні 1:1, дослідження було багатоцентровим, подвійним засліпленням. Демографічні характеристики та клінічні дані пацієнтів груп лікування та контролю були схожими на початку дослідження, результати представлені за усіма визначеними кінцевими точками. В той же час, враховуючи відсутність уточнення методу рандомізації уповноваженим органом встановлено прийнятну методологічну якість дослідження за листом оцінки щодо проведення державної ОМТ на етапі фахової експертизи.

Як зазначено вище, цільовою популяцією є діти з інфантильними спазмами, тобто незалежно від етіології їх виникнення. Оскільки у дослідженні (публікація *Appleton et al., 1999*) причини виникнення інфантильних спазмів були симптоматичні (70% в обох групах),

<sup>16</sup> <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S105913111000099?utm>

криптогенні та ідіопатичні (30% обох групах), але не було пацієнтів із інфантильними спазмами, що спричинені туберозним склерозом, для представлення результатів порівняльної клінічної ефективності для таких пацієнтів заявником проведено окрему пошукову стратегію, внаслідок чого відібрано систематичний огляд із метааналізом (публікація *Xu et al., 2023*<sup>17</sup>).

Загалом систематичний огляд з метааналізом (публікація *Xu et al., 2023*) не відповідає визначеному клінічному питанню. У даному систематичному огляді з метааналізом (публікація *Xu et al., 2023*) вивчалась ефективність вігабатрину для лікування синдрому інфантильних епілептичних спазмів (IESS). Дослідження мало три основні цілі, зокрема оцінити ефективність вігабатрину при застосуванні у пацієнтів з інфантильними спазмами, що спричинені туберозним склерозом у порівнянні з пацієнтами з іншими етіологіями захворювання. Для досягнення цієї мети було включено п'ять одногрупових обсерваційних досліджень з пацієнтами з синдромом інфантильних епілептичних спазмів, які включали як пацієнтів із туберозним склерозом ( $n = 44$ ), так і пацієнтів з іншими етіологіями інфантильних спазмів ( $n = 263$ ). Оскільки даний систематичний огляд не відповідав визначеному клінічному питанню, зробити висновки стосовно порівняльної клінічної ефективності вігабатрину та відсутністю протиепілептичного лікування (плацебо) не є можливим. В той же час, за висновками авторів у пацієнтів з синдромом інфантильних епілептичних спазмів, спричиненим туберозним склерозом, ефективність вігабатрину вища, ніж у пацієнтів з іншими етіологіями.

Також, варто звернути увагу, що заявником розраховано очікувану клінічну ефективність вігабатрину у пацієнтів із синдромом Веста, спричиненим туберозним склерозом з використанням показника ефективності у пацієнтів без туберозного склерозу, що становить 35% (публікація *Appleton, 1999*) та ефективності для пацієнтів з туберозним склерозом у порівнянні з ефективністю у пацієнтів з іншою етіологією, де  $OR = 5,59$  (публікація *Xu et al., 2023*).

Хоча будь-які інші джерела доказових даних щодо порівняльної клінічної ефективності вігабатрину із відсутністю протиепілептичного лікування (плацебо) для пацієнтів із синдромом Веста, спричиненим туберозним склерозом, відсутні, проведення такого розрахунку не є коректним, оскільки розрахунок проводився через поєднання різних доказових даних (метааналіз та РКД), що базуються на різних популяціях (в дослідженні *Appleton et al., 1999* всі були пацієнти без туберозного склерозу, а в метааналіз *Xu et al., 2023* включені дослідження, де могли бути як пацієнти як з туберозним склерозом, так і без). Окрім того показник клінічної ефективності представлений в метааналізі на основі 5 обсерваційних досліджень, що мали різний термін спостереження та не було досліджень, де було порівняння вігабатрину з плацебо. Все вищезазначене створює суттєву методологічну невизначеність і не дозволяє вважати надійним розрахований результат та зробити висновки щодо порівняльної клінічної ефективності вігабатрину у порівнянні із відсутністю протиепілептичного лікування (плацебо) у зазначеній підгрупі пацієнтів.

**Результати аналізу безпеки заявленого лікарського засобу вігабатрину** представлено на основі інформації в інструкції для медичного застосування, систематичного огляду та метааналізу *Biswas et al., 2020*<sup>18</sup>, а також даних дослідження *Appleton et al., 1999*.

В інструкції для медичного застосування лікарського засобу вігабатрин повідомляється про порушення периферичного зору та аномалій мозку на магнітно-резонансній томографії (МРТ), пов'язані із застосуванням вігабатрину. Звуження полів зору розвивається безсимптомно, що суттєво ускладнює виявлення цього побічного ефекту. Окрім цього, визначення порушень периферичного зору ускладнено віком пацієнтів. Аномалії мозку на МРТ розвиваються переважно також безсимптомно, однак в частині випадків може проявлятися у вигляді симптомів, таких як аномальні рухи, гіпотонія, пригнічення дихання тощо. Однак, на відміну від порушення

<sup>17</sup> <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/epi4.12703>

<sup>18</sup> <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33078964/>

периферичного зору, аномалії мозку на МРТ вважаються оборотним явищем, що припиняється після припинення лікування, тоді як звуження полів зору є необоротним.

З метою більш детальної оцінки побічних реакцій, що виникають при застосуванні вігабатрину заявником було додатково проведено пошук публікацій, в яких досліджують довготривалу та відстрочену безпеку застосування вігабатрину у дітей з інфантильними спазмами. В результаті пошуку було відібрано систематичний огляд та метааналіз *Biswas et al., 2020*<sup>19</sup>, в якому оцінювали побічні реакції, що пов'язані із застосуванням вігабатрину у дітей з інфантильними спазмами.

В систематичному огляді *Biswas et al., 2020* пошук включав як РКД, так і обсерваційні дослідження (проспективні та ретроспективні), а також серії випадків та описи випадків. Загалом автори ідентифікували 57 публікацій. Результати ідентифікованих публікацій було об'єднано авторами шляхом метааналізу.

В результаті аналізу встановлено, що частота виникнення аномалій мозку на МРТ, пов'язаних із застосуванням вігабатрину становила 21% (95%СІ 15%-29%). Факторами ризику розвитку автори визначають вік дітей до 12 місяців, криптогенну етіологію виникнення спазмів та дозування вігабатрину більше ніж 170 мг/кг/день. Зазначається, що зміни на МРТ є оборотними у 88% випадків, а у частини з тих пацієнтів, в кого зміни зберігались, вігабатрин ще застосовувався або вони були в процесі припинення застосування вігабатрину, отже реальний результат оборотності може бути вищим. Клінічними проявами аномалій мозку на МРТ, пов'язаних із застосуванням вігабатрину були енцефалопатія, розлади рухів, пригнічення дихання та інші.

Також автори зазначають порушення з боку зорової системи за результатами електроретинографії (далі - ЕРГ) та периметрії. За результатом аналізу 3 досліджень, включених до метааналізу (n=165), об'єднана ретинотоксичність за ЕРГ виникала у 29% пацієнтів (95%СІ 7%–69%, I<sup>2</sup>=82,1). Ризик виникнення ретинотоксичності збільшувався із тривалістю лікування і складав 5,3% та 13,3% після 6 та 12 місяців лікування відповідно. За результатом аналізу 4 досліджень (n=95), звуження полів зору за периметрією було виявлено у 28% пацієнтів (95%СІ 4–78%, I<sup>2</sup>=89,5). Повідомлялось, що тривале застосування вігабатрину значно підвищувало ризик виникнення звуження полів зору.

Іншими побічними реакціями, про які повідомлялось, були переважно симптоми з боку ЦНС (сонливість, безсоння, дратівливість тощо), а також шлунково-кишкові симптоми (запор, зниження апетиту тощо), дерматологічні симптоми (алергічні реакції) та інші (інфекції, млявість, лихоманка, тощо). Повідомляється, що зниження дози вігабатрину чи відміна через несприятливі побічні реакції була необхідна 3,8% і 4,1% хворих відповідно.

Загалом, результати систематичного огляду свідчать про необхідність спостереження за відстроченими ефектами для здоров'я при застосуванні вігабатрину. Однак, чітких даних, про те, що застосування вігабатрину у дітей з інфантильними спазмами протягом періоду до 6 місяців може призвести до побічних ефектів, які спричинюють необоротні зміни наразі немає.

Оцінка методологічної якості систематичного огляду з метааналізом *Biswas et al., 2020* була проведена за інструментом для оцінки якості систематичних оглядів AMSTAR (A measurement tool to assess systematic reviews). На основі проведеної оцінки заявником встановлено критично низьку методологічну якість.

За даними дослідження *Appleton et al., 1999*, під час подвійної сліпої фази один або декілька побічних ефектів виникли у 12 (60%) пацієнтів з групи вігабатрину та у 6 (30%) пацієнтів з групи плацебо (p = 0,111). Жоден з пацієнтів не припинив лікування через побічну реакцію. У групі вігабатрину, найпоширенішим побічним ефектом була сонливість (8 пацієнтів); один пацієнт, який отримував вігабатрин, мав зміну поведінки (дратівливість).

Під час відкритої фази у 24 (67%) пацієнтів спостерігався один або декілька побічних ефектів, включаючи бронхіт (n=8), сонливість (n=7), риніт (n=7), лихоманку (n=5), подразнення

<sup>19</sup>[https://www.tandfonline.com/doi/10.1080/14737175.2020.1840356?url\\_ver=Z39.88-2003&rft\\_id=ori:rid:crossref.org&rft\\_dat=cr\\_pub%20%20pubmed](https://www.tandfonline.com/doi/10.1080/14737175.2020.1840356?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori:rid:crossref.org&rft_dat=cr_pub%20%20pubmed)

горла (n=4) та середній отит (n=4). Жоден з цих випадків не був клінічно серйозним, і жоден пацієнт не припинив застосування лікарського засобу.

За результатом аналізу безпеки за даними дослідження *Appleton et al., 1999* встановлено, що загалом профіль безпеки вігабатрину є прийнятним, а серйозні побічні реакції, що призвели до відміни вігабатрину, відсутні. При цьому, варто звернути увагу на ризики стосовно профілю безпеки вігабатрину при довгостроковому застосуванні. Зокрема, в інструкції для медичного застосування та систематичному огляді *Biswas et al., 2020* повідомляється стосовно порушення периферичного зору та аномалій мозку на магнітно-резонансній томографії (МРТ). У зв'язку з цим міжнародні дані<sup>20</sup> рекомендують ретельний моніторинг пацієнтів, включно з регулярною оцінкою зору. Хоча описані зміни МРТ у більшості випадків є зворотними після припинення терапії, вони потребують уважного клінічного спостереження.

Таким чином, за результатом аналізу порівняльної ефективності вігабатрину та плацебо встановлено, що за даними дослідження *Appleton et al., 1999* вігабатрин демонструє перевагу порівняно з плацебо у короткостроковій 5-денній подвійній сліпій фазі, зокрема повне припинення спазмів було досягнуто у 35% пацієнтів у групі вігабатрину порівняно з 10% у групі плацебо, а зменшення частоти спазмів становило 77,9% проти 25,9% відповідно, що також супроводжувалося припиненням гіпсаритмії у більшості пацієнтів, які досягли ефекту. Хоча ці дані підтверджують клінічні переваги вігабатрину, вони обмежені коротким періодом спостереження, а результати відкритої фази не дозволяють зробити висновки щодо довгострокової саме порівняльної клінічної ефективності. Щодо пацієнтів із інфантильними спазмами, що спричинені туберозним склерозом, то заявником не надано результатів клінічної ефективності вігабатрину саме у порівнянні із відсутністю протиепілептичного лікування (плацебо). Розрахована очікувана клінічна ефективність вігабатрину не є коректною в даному випадку та не дає змогу зробити висновки у таких пацієнтів щодо порівняльної клінічної ефективності.

При цьому, міжнародні рекомендації та рекомендації наукових товариств свідчать про те, що вігабатрин застосовується на першій лінії терапії у пацієнтів з інфантильними спазмами, в тому числі, спричиненими туберозним склерозом, про що також зазначили фахівці закладів охорони здоров'я (група експертів та фахівців МОЗ, НДСЛ "Охматдит", Державної установи "Всеукраїнський центр материнства та дитинства національної академії медичних наук України").

Профіль безпеки у цьому дослідженні був прийнятним, однак дані інструкції та систематичного огляду *Biswas et al., 2020* свідчать, що при тривалому лікуванні існує ризик порушення периферичного зору та появи МРТ-аномалій, у зв'язку з чим міжнародні рекомендації наголошують на необхідності ретельного офтальмологічного та клінічного моніторингу. Хоча зміни на МРТ, як правило, є зворотними, вони потребують уважного спостереження, що слід враховувати при прийнятті рішень щодо тривалості терапії.

Вігабатрин не включений до **Базового переліку основних лікарських засобів ВООЗ, 2025 року** (WHO Model List of Essential Medicines)<sup>21</sup>.

Серед галузевих стандартів у сфері охорони здоров'я України вігабатрин не включений до **17 випуску Державного формуляра лікарських засобів** (наказ МОЗ України від 13 червня 2025 № 971)<sup>22</sup>.

За даними реєстру медико - технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги наявний Уніфікований клінічний протокол первинної, екстреної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги "Епілепсії у дітей",

<sup>20</sup> <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557579/?utm>

<sup>21</sup> <https://www.who.int/groups/expert-committee-on-selection-and-use-of-essential-medicines/essential-medicines-lists>

<sup>22</sup> <https://moz.gov.ua/uk/decrees/nakaz-moz-ukrayini-vid-13-06-2025-971-pro-zatverdzhennya-simnadcyatogo-vipusku-derzhavnogo-formulyara-likarskih-zasobiv-ta-zabezpechennya-jogo-dostupnosti>

затверджений Наказом МОЗ України від 17.04.2014 №276<sup>23</sup>. В Протоколі для лікування пацієнтів із синдромом Веста наявна рекомендація лише щодо лікарських засобів на II лінії терапії (вальпроати, піридоксин). Відсутність рекомендації стосовно застосування вігабатрину для лікування таких пацієнтів може бути пов'язана із відсутністю реєстрації заявленого лікарського засобу на момент затвердження протоколу.

У досє представлені наступні міжнародні клінічні настанови та настанови наукових товариств іноземних країн, в яких згадується вігабатрин як лікарський засіб для лікування дітей з інфантильними спазмами:

**1. Резюме рекомендацій щодо лікування пацієнтів з інфантильними спазмами: Звіт робочої групи для Комісії з педіатрії Міжнародної ліги проти епілепсії. Summary of recommendations for the management of infantile seizures: Task Force Report for the ILAE Commission of Pediatrics, 2015<sup>24</sup>.**

- АКТГ є кращим засобом для короткострокового контролю спазмів (рівень доказовості В).  
- пероральні стероїди, ймовірно, є ефективними для короткострокового контролю спазмів (рівень доказовості С). Даних недостатньо, щоб зробити висновки щодо оптимального препарату, дозування та тривалості лікування стероїдами.

- низькі дози АКТГ можна розглядати як альтернативу високим дозам АКТГ для лікування епілептичних спазмів (рівень доказовості В).

- вігабатрин, ймовірно, ефективний для короткострокового контролю спазмів (рівень доказовості С), особливо у випадку туберозного склерозу (рівень доказовості С).

- лікування АКТГ/пероральними стероїдами може призвести до кращих довгострокових результатів нейророзвитку, ніж лікування вігабатрином у дітей з епілептичними спазмами невідомої етіології (рівень доказовості С).

- коротший інтервал від початку спазмів до початку лікування може поліпшити довгострокові результати нейророзвитку, особливо у випадках, коли етіологія не встановлена (рівень доказовості С).

**2. Лікування синдрому інфантильних спазмів: оновлення рекомендацій міждисциплінарного комітету за підтримки Німецькомовного товариства дитячої неврології, 2022. Treatment of Infantile Spasm Syndrome: Update from the Interdisciplinary Guideline Committee Coordinated by the German-Speaking Society of Neuropediatrics, 2022<sup>25</sup>.**

*Рекомендація 6:*

Дітей із синдромом інфантильних епілептичних спазмів слід лікувати переважно гормонами (АКТГ або преднізолон) або комбінацією гормонів та вігабатрину (рівень доказів високий).

*Рекомендація 7:*

Дітям з синдромом інфантильних епілептичних спазмів, що спричинені туберозним склерозом та з протипоказаннями до гормональної терапії слід застосовувати вігабатрин на першій лінії терапії (рівень доказів високий).

*Рекомендація 8:*

Рекомендовано такі схеми лікування:

- преднізолон перорально 40–60 мг/добу: 2 тижні + 2 тижні поступової відміни або

- АКТГ (тетракозактид): 40–60 МО, внутрішньом'язово, протягом 2 тижнів. Після цього протягом наступних 2 тижнів дозу поступово знижують, переходячи на пероральний преднізолон або/або в комбінації з

- вігабатрином 100–150 мг/кг/добу: 3 міс. + 1 міс. поступового припинення прийому.

<sup>23</sup>Уніфікований клінічний протокол первинної, екстреної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги “Епілепсії у дітей”, затверджений Наказом МОЗ України від 17.04.2014 №276

[https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2014\\_276\\_ukpmd\\_epilepsiya\\_dity.pdf](https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2014_276_ukpmd_epilepsiya_dity.pdf)

<sup>24</sup>[https://www.ilae.org/files/ilaeGuideline/Summary-of-recommendations-for-infantile-seizures---Wilmshurst\\_et\\_al-2015-Epilepsia.pdf](https://www.ilae.org/files/ilaeGuideline/Summary-of-recommendations-for-infantile-seizures---Wilmshurst_et_al-2015-Epilepsia.pdf)

<sup>25</sup>Лікування синдрому інфантильних спазмів: оновлення рекомендацій міждисциплінарного комітету за підтримки Німецькомовного товариства дитячої неврології, 2022. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9643068/>

**3. Рекомендації Національного інституту охорони здоров'я і досконалості медичної допомоги Великої Британії щодо епілепсій у дітей, молодих людей та дорослих. Epilepsies in children, young people and adults. NICE guideline, 2025<sup>26</sup>.**

*У пацієнтів із синдромом інфантильних епілептичних спазмів рекомендовано:*

- комбінована терапія з високими дозами перорального преднізолону та вігабатрин як терапію першої лінії для лікування інфантильних спазмів, які не спричинені туберозним склерозом, окрім випадків, коли дитина має високий ризик побічних ефектів, пов'язаних зі стероїдами.

- розглянути можливість застосування вігабатрину як монотерапії першої лінії для лікування інфантильних спазмів у дітей з високим ризиком побічних ефектів, пов'язаних зі стероїдами.

*Додатково уповноваженим органом під час верифікаційного аналізу було знайдено та проаналізовано наступні міжнародні рекомендації:*

**Рекомендації щодо лікування інфантильних спазмів у дітей дитячої мережі Східного Мідлендсу – Західного Тренту. Guidelines for the Treatment of Epileptic Spasms in Children. Children's East Midlands West Trent (CEWT), 2017<sup>27</sup>.**

*Лікування слід розпочинати якнайшвидше, коли діагноз підтверджено за допомогою ЕЕГ.*

- усім пацієнтам без туберозного склерозу слід запропонувати комбіновану терапію вігабатрином та стероїдами. Пацієнтам з туберозним склерозом слід пропонувати вігабатрин у вигляді монотерапії як терапію першої лінії;

- необхідно обговорити з родиною обидва варіанти лікування - монотерапію вігабатрином або комбіновану терапію, оскільки наразі немає доказів ефективності комбінованої терапії у пацієнтів з туберозним склерозом;

- потенційні побічні ефекти лікарських засобів слід обговорити з родиною.

**Національні клінічні рекомендації "Епілепсії у дітей та молодих людей: діагностичні процедури та лікувальна тактика" шотландської міжколегіальної мережі розробників клінічних рекомендацій. A national clinical guideline Epilepsies in children and young people: investigative procedures and management. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), 2021<sup>28</sup>.**

- для лікування пацієнтів з інфантильними спазмами/синдромом Веста гормональна терапія (АКТГ чи преднізолон) чи вігабатрин можуть вважатися препаратами першої лінії для лікування спазмів у дітей. Дітей слід ретельно спостерігати щодо виникнення побічних ефектів;

- вігабатрин слід розглядати як препарат першої лінії для лікування дитячих спазмів у дітей з туберозним склерозом. Діти, яким призначено вігабатрин, повинні перебувати під пильним наглядом лікарів щодо побічних ефектів.

**Клінічні практичні рекомендації щодо інфантильних спазмів Королівської дитячої лікарні Мельбурна. Clinical Practice Guidelines. Infantile Spasms. Royal Children's Hospital Melbourne, 2025<sup>29</sup>.**

*Для лікування пацієнтів з інфантильними спазмами рекомендовано:*

- високі дози преднізолону є препаратом вибору першої лінії (за винятком туберозного склерозу та метаболічних захворювань, що піддаються лікуванню);

- вігабатрин рекомендується як лікування першої лінії при інфантильних спазмах, що спричинені туберозним склерозом;

- комбінація преднізолону/вігабатрину має вищу ефективність стосовно припинення спазмів.

*Отже, за результатом аналізу міжнародних рекомендацій встановлено, що вігабатрин рекомендований як монотерапія для лікування пацієнтів з інфантильними спазмами, що*

<sup>26</sup>Рекомендації Національного інституту охорони здоров'я і досконалості медичної допомоги Великої Британії щодо епілепсій у дітей, молодих людей та дорослих <https://www.nice.org.uk/guidance/ng217/resources/epilepsies-in-children-young-people-and-adults-pdf-66143780239813>

<sup>27</sup> [https://www.cewt.org.uk/wp-content/uploads/2021/07/CEWT-ratified-Epileptic-Spasms-12\\_17.pdf](https://www.cewt.org.uk/wp-content/uploads/2021/07/CEWT-ratified-Epileptic-Spasms-12_17.pdf)

<sup>28</sup> <https://www.sign.ac.uk/our-guidelines/epilepsies-in-children-and-young-people-investigative-procedures-and-management/>

<sup>29</sup> [https://www.rch.org.au/clinicalguide/guideline\\_index/Infantile\\_Spasms/](https://www.rch.org.au/clinicalguide/guideline_index/Infantile_Spasms/)

спричинені туберозним склерозом на першій лінії лікування за даними Комісії з педіатрії Міжнародної ліги проти епілепсії, 2015; рекомендації міждисциплінарного комітету за підтримки Німецькомовного товариства дитячої неврології, 2022, рекомендації дитячої мережі Східного Мідлендсу – Західного Тренту, 2017, національних клінічних рекомендацій шотландської міжколегіальної мережі розробників клінічних рекомендацій, 2021, клінічних практичних рекомендацій Королівської дитячої лікарні Мельбурна, 2025.

Для пацієнтів з іншою етіологією виникнення інфантильних спазмів за даними рекомендації міждисциплінарного комітету за підтримки Німецькомовного товариства дитячої неврології, 2022, рекомендації дитячої мережі Східного Мідлендсу – Західного Тренту, 2017, рекомендації Національного інституту охорони здоров'я і досконалості медичної допомоги Великої Британії, 2025 та клінічних практичних рекомендацій Королівської дитячої лікарні Мельбурна, 2025 вігабатрин рекомендований у комбінації із стероїдами. А також рекомендований як монотерапія або у комбінації із стероїдами за даними національних клінічних рекомендацій шотландської міжколегіальної мережі розробників клінічних рекомендацій, 2021.

**3) дані щодо економічної доцільності в частині ефективності витрат використання лікарського засобу відповідно до рекомендованої шкали граничних значень інкрементального показника ефективності витрат в Україні**

Ефективність витрат вігабатрину в досє була оцінена із застосуванням методу “витрати-користь” (cost-utility), у якому оцінювалися додані роки життя, скориговані на якість (QALY), які додає пацієнту застосування вігабатрину. Вибір заявником методу фармакоеконічного аналізу “витрати-користь” обґрунтовується виявленим та вимірним ефектом для здоров'я пацієнтів, що було встановлено за результатами клінічного аналізу, а саме - за результатами оцінки ефективності щодо повного припинення спазмів (Appleton, 1999<sup>30</sup>) при застосуванні вігабатрину порівняно із відсутністю протиепілептичного лікування (плацебо) для лікування дітей з інфантильними спазмами.

Заявником була обрана модель “дерево рішень”, що дозволяє провести порівняння у контексті відносно короткого часового горизонту та обмеженої кількості даних про ефективність лікування та перебіг захворювання. Модель не передбачала виникнення рецидиву захворювання. Це припущення базувалось на даних відкритої фази дослідження Appleton, 1999, в якому рецидиви у пацієнтів виникли протягом перших 4 тижнів у відкритій фазі дослідження, які були припинені із використанням вігабатрину у монотерапії або у комбінації із іншими протиепілептичними препаратами. Модель була розроблена для порівняння економічної ефективності лікування інфантильних спазмів (синдрому Веста) лікарськими засобами першої лінії. Друга лінія лікування пацієнтів не була включена у базовий сценарій фармакоеконічного аналізу. Метою аналізу заявника було порівняння доступної в Україні першої лінії лікування пацієнтів з інфантильними спазмами порівняно із заявленим ЛЗ.

Результати фармакоеконічного аналізу за даними заявника наведено у таблиці 3.

**Таблиця 3.** Результати фармакоеконічного аналізу застосування вігабатрину із застосуванням моделі “дерево рішень” за даними заявника

Етап	Розділ	Опис
1	Вступ	Оцінювана технологія: вігабатрин. Компаратор: відсутність протиепілептичного лікування (плацебо). Модель “дерево рішень” було побудовано в MS Excel.
	Контекст дослідження	Цільова популяція: діти з інфантильними спазмами (синдромом Веста).

<sup>30</sup> Appleton RE, Peters AC, Mumford JP, Shaw DE. Randomised, placebo-controlled study of vigabatrin as first-line treatment of infantile spasms. *Epilepsia*. 1999 Nov;40(11):1627-33. doi: 10.1111/j.1528-1157.1999.tb02049.x. PMID: 10565592.

2		<p><i>Уповноважений орган звертає увагу, що цільовою популяцією заявника є діти з інфантильними спазмами незалежно від етіології їх виникнення.</i></p> <p>Фармакоекономічний аналіз проведено для локальних умов України з перспективи системи охорони здоров'я (платника у сфері охорони здоров'я).</p> <p>Часовий горизонт моделювання, використаний заявником, становить 6 місяців.</p> <p>За даними міжнародних джерел, середній вік дітей на момент виникнення захворювання становить - 4-8 місяців<sup>31,32,33</sup>, співвідношення хлопчиків/дівчат вважалось однаковим. В моделі використовувалось середнє значення щодо віку початку лікування, що дорівнює 6 місяцям.</p> <p>Оскільки горизонт моделювання не перевищує 1 рік, дисконтування показників ефективності та витрат не проводиться.</p> <p>Дані щодо ефективності та безпеки: відповідно до результатів плацебо-контрольованого дослідження, описаних у публікації Appleton, 1999<sup>34</sup>, кількість пацієнтів, які не мали спазмів наприкінці подвійної сліпої фази дослідження становила 35% при застосуванні вігабатрину та 10% при відсутності терапії.</p> <p><i>Варто зазначити, що у дослідженні, описаному у публікації Appleton, 1999, результати якого були використані у аналізі ефективності витрат, були відсутні пацієнти, у яких інфантильні спазми були спричинені туберозним склерозом. Таким чином, результати порівняльної клінічної ефективності вігабатрину представлені виключно для пацієнтів, у яких інфантильні спазми (синдром Веста) спричинені іншими етіологіями, окрім туберозного склерозу.</i></p> <p>Дані щодо корисності: значення корисності за опитувальником EQ-5D були визначені за результатами опитування, проведеного серед 22 дитячих неврологів, яке описане у публікації Connock, 2006<sup>35</sup>.</p> <p>За результатами економічної оцінки у межах 6-місячного часового горизонту було отримано результат: 0,374 QALY для вігабатрину та 0,360 QALY для відсутності терапії. Таким чином, вігабатрин забезпечує додатково 0,015 QALY для дітей з інфантильними спазмами (синдромом Веста).</p>
3	Розрахунок витрат	<p>Категорії прямих витрат, що включені в модель:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- витрати на курс терапії лікарським засобом вігабатрин;</li> <li>- супутні витрати, пов'язані з використанням лікарського засобу вігабатрин (консультація офтальмолога);</li> <li>- витрати на моніторинг стану пацієнта (консультації дитячого невролога).</li> </ul> <p>Непрямі витрати в аналіз включені не були.</p>

<sup>31</sup> <https://emedicine.medscape.com/article/1176431-overview?form=fpf#a6>

<sup>32</sup> <https://www.ninds.nih.gov/health-information/disorders/infantile-spasms>

<sup>33</sup> <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/B9780444528919000634?via%3Dihub>

<sup>34</sup> Appleton RE, Peters AC, Mumford JP, Shaw DE. Randomised, placebo-controlled study of vigabatrin as first-line treatment of infantile spasms. *Epilepsia*. 1999 Nov;40(11):1627-33. doi: 10.1111/j.1528-1157.1999.tb02049.x. PMID: 10565592.

<sup>35</sup> Connock M, Frew E, Evans B, Bryan S, Cummins C, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of newer drugs for children with epilepsy. A systematic review. *Health Technol Assess* 2006;10(7). <https://doi.org/10.3310/hta10070>

		<p>Заявлена цінова пропозиція заявника на лікарський засіб вігабатрин (Сабрил), гранули д/ор. р-ну по 500 мг №50 у саше, становить 1 148,55 грн, а на таблетки, в/плів. обол. по 500 мг №100, становить 1 903,07 грн. Задекларована у Національному каталозі ціна на вігабатрин становить 1190,21 грн за упаковку гранул д/ор. р-ну по 500 мг №50 у саше та 1972,09 грн за упаковку таблеток по 500 мг №100 (наказ від 05.08.2025 № 1229).</p> <p>Витрати за результатами моделювання</p> <p>Сукупні витрати на заявлену інтервенцію (вігабатрин) на горизонт моделювання 6 місяців: 6 188,24 грн.</p> <p>Сукупні витрати на медичну технологію порівняння (відсутність терапії) на горизонт моделювання 6 місяців: 1 936,73 грн.</p> <p>Різниця витрат: 4 251,52 грн.</p>
4	Результати	<p>Інкrementальний показник ефективності витрат (ICER): 293 039,73 грн/QALY.</p> <p>Аналіз чутливості</p> <p>Заявником для оцінки невизначеності параметрів фармакоекономічного аналізу та визначення ступеня стійкості отриманих результатів було проведено однофакторний та ймовірнісний аналізи чутливості.</p> <p>Однофакторний аналіз чутливості було проведено зі зміною вхідних параметрів на +/- 20%, окрім показників корисності, для яких діапазон коливання було встановлено на рівні <math>\pm 10\%</math>. Додатково також заявником було оцінено різний горизонт моделювання та вплив на результат використання таблетованої форми вігабатрину. Параметрами, що мали найбільший вплив на інкрементальний показник витрат ICER, є показники користі для станів “Без лікування” та “Немає судом і прийнятні побічні ефекти”. Наступними показниками за впливом на отримані результати були ціна вігабатрину та показник ефективності припинення спазмів при використанні вігабатрину.</p> <p><i>За результатами проведеного заявником однофакторного аналізу чутливості ICER коливається у межах від 168 306,13 грн/QALY до 1 131 914,51 грн/QALY. Незважаючи на те, що максимальне значення показника ICER/QALY перевищує 5 ВВП/душу населення - таке значення є малоімовірним, оскільки досягається при зміні виключно одного із трьох показників корисності, які використовуються для розрахунків в моделі. Проте, оскільки стани в моделі є взаємопов'язаними, при зміні показника корисності для стану “Без лікування”, корисність для стану “Немає судом і прийнятні побічні ефекти” теж буде змінена відповідним чином, оскільки навряд чи може бути нижчою, ніж для стану “Без лікування”, тому значення показника ICER/QALY, у такому разі, зменшиться порівняно із верхнім граничним значенням, розрахованим у аналізі чутливості.</i></p> <p>У ймовірнісний аналіз чутливості заявником було включено 10 вхідних параметрів моделі (за виключенням показників, які оцінювали в сценарному аналізі: горизонт моделювання і застосування таблетованої форми вігабатрину). Ймовірнісний аналіз чутливості було проведено за методом Монте-Карло із</p>

		<p>проведенням 5000 ітерацій. За висновком заявника, проведений ймовірнісний аналіз чутливості виявив стійкість фармакоеконімічної моделі до зміни вхідних ключових параметрів. Вігабатрин у більшості ітерацій залишався більш витратною та одночасно більш ефективною технологією, не перевищуючи 3 ВВП/душу населення, а середнє значення ICER/QALY після 5000 ітерацій становило 313 860,04 грн/QALY.</p>
<p>5</p>	<p>Припущення аналізу та обмеження аналізу заявника, що мають вплив на результати аналізу ефективності витрат</p>	<p>При побудові моделі було зроблено кілька припущень:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Вважалось, що якість життя пацієнта буде залежати від наявності або відсутності спазмів, а не від лікарського засобу. Дані щодо якості життя пацієнтів залежно від ефекту лікування було отримано з дослідження <i>Соппоск, 2006</i>, що спирається на думку експертів, оскільки вік пацієнтів не дозволяє провести оцінку шляхом опитування пацієнтів.</li> <li>2. Витрати пов'язані із лікуванням побічних реакцій не оцінювали, оскільки в дослідженні, що описане у публікації <i>Appleton, 1999</i> не повідомляли про серйозні побічні реакції протягом фази РКД (5 днів) та відкритої фази (24 тижні) дослідження.</li> <li>3. Період первинної оцінки лікування становитиме 2 тижні (0,5 місяців в моделі) за даними коментаря лікаря-невролога та клінічними рекомендаціями. В моделі було зроблено припущення, що через 14 днів (0,5 місяці в моделі) неефективного лікування (відсутність припинення нападів спазмів) застосування лікарського засобу припиняють, але якщо у пацієнта наявна відповідь на лікування, медикаментозну терапію продовжують.</li> <li>4. Пацієнт протягом 6 місяців здійснить 4 візити до лікаря у випадку успішного лікування (припинення спазмів) і 6 візитів у випадку неуспішного лікування (відповідно до даних від лікаря-невролога <i>Стеценко Т.І.</i>, отриманих на запит заявника).</li> <li>5. Середня доза вігабатрину становитиме 133 мг/кг/добу, відповідно до даних дослідження, результати якого описані в публікації <i>Appleton, 1999</i>.</li> </ol> <p>Обмеження проведеного аналізу:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Основним обмеженням аналізу була відсутність даних щодо частоти виникнення рецидивів спазмів протягом тривалого періоду спостереження. В моделі використовувались дані про ефективність порівнюваних технологій щодо припинення спазмів отримані під час фази РКД (5 днів) дослідження, результати якого описані в публікації <i>Appleton, 1999</i>.</li> <li>2. Іншим обмеженням аналізу є відсутні дані щодо відстрочених наслідків для безпеки при застосуванні вігабатрину, зокрема дані про звуження полів зору, а також відстрочені результати інтелектуального розвитку дітей. Це обмеження пов'язано із орфанним статусом захворювання та малим віком пацієнтів, що ускладнює оцінку в умовах контрольованого дослідження. Загальним консенсусом є думка, що використання вігабатрину протягом періоду до 6 місяців є відносно безпечним щодо виникнення ПР з боку органів зору, а також, що контроль спазмів</li> </ol>

		<p>є критичним фактором для нормального інтелектуального розвитку дитини.</p> <p><i>Як зазначено уповноваженим органом в п.3.2 висновку, при тривалому лікуванні існує ризик порушення периферичного зору та появи МРТ-аномалій, у зв'язку з чим міжнародні рекомендації наголошують на необхідності ретельного офтальмологічного та клінічного моніторингу.</i></p> <p>3. В базовому сценарії фармакоекономічного аналізу не враховувалась друга лінія лікування, оскільки основною метою аналізу було порівняння ефективності та безпеки доступної на сьогодні першої лінії терапії із заявленим лікарським засобом. Окрім цього, дані про ефективність другої лінії лікування інфантильних спазмів є обмеженими, а позитивний ефект щодо припинення спазмів є недоведеним, про що зазначається робочою групою в адаптованій клінічній настанові "Епілепсії". У якості додаткового аналізу, у фармакоекономічній моделі у форматі MS Excel реалізовано можливість врахування витрат на застосування 2 лінії лікування, однак ефективність такого лікування залишається під питанням.</p> <p><i>Якщо обрати можливість врахування наступної лінії лікування в моделі (вальпроєва кислота), то показник ICER становитиме 214 100,89 грн/QALY. Проте, оскільки питання тривалості застосування вігабатрину та ефективності наступної лінії терапії є невизначеними, результати даного сценарію представляються лише довідково.</i></p> <p>4. Обмеженням аналізу витрат і корисності є невизначеність оцінок корисності, введених у модель. Ці значення були визначені дитячими неврологами для дітей з епілепсією, але старших за дітей у фармакоекономічній моделі.</p>
--	--	---

Отже, за розрахунками заявника вігабатрин для лікування дітей з інфантильними спазмами (синдромом Веста), забезпечує додаткові 0,015 QALY порівняно із відсутністю терапії протягом 6 місяців. Сукупні витрати на застосування вігабатрину (6 188,24 грн) є у 3,2 рази більшими за сукупні витрати за умови відсутності терапії (1 936,73 грн).

Згідно моделі заявника значення інкрементального показника ефективності витрат (ICER) при застосуванні вігабатрину для лікування дітей з інфантильними спазмами (синдромом Веста), порівняно із відсутністю протиепілептичного лікування за заявленою ціною заявника становить 293 039,73 грн на рік доданого життя, скоригованого на якість (QALY).

Відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні такі витрати є ефективними, оскільки значення показника ефективності витрат ICER не перевищує 3 ВВП на душу населення (395 832,00 грн). Для розрахунку граничних значень ICER було використано дані ВВП на душу населення станом на 2021 рік, що опубліковані Державною службою статистики України від 11.03.2022<sup>36</sup>.

В рамках фармакоекономічного аналізу заявником було додатково проведено аналіз ефективності витрат застосування вігабатрину у дітей з інфантильними спазмами, спричиненими туберозним склерозом, порівняно із відсутністю протиепілептичного лікування за методом "витрати-користь" з використанням розрахованого заявником показника відносної ефективності вігабатрину.

*Відповідно до додаткового сценарію фармакоекономічного аналізу, проведеного заявником, ICER для вігабатрину порівняно із відсутністю протиепілептичного лікування для*

<sup>36</sup><https://ukrstat.gov.ua/express/expr2022/03/25.pdf>

лікування дітей, у яких інфантильні спазми спричинені туберозним склерозом, становить 190 336,21 грн/QALY. Проте, варто зазначити, що розраховані заявником показники клінічної ефективності вігабатрину для популяції дітей з інфантильними спазмами (синдромом Веста), спричиненими туберозним склерозом, є ненадійними, про що було зазначено уповноваженим органом у підпункті 3.2 даного висновку, тому отриманий заявником інкрементальний показник ефективності витрат також є ненадійним та не дозволяє зробити висновки щодо ефективності витрат вігабатрину для дітей з інфантильними спазмами (синдромом Веста), спричиненими туберозним склерозом.

При цьому, міжнародні рекомендації та рекомендації наукових товариств та дані фахівців закладів охорони здоров'я (група експертів та фахівців МОЗ, НДСЛ "Охматдит", Державної установи "Всеукраїнський центр материнства та дитинства національної академії медичних наук України") свідчать про те, що вігабатрин застосовується на першій лінії терапії у пацієнтів з інфантильними спазмами, в тому числі, спричиненими туберозним склерозом, про що зазначено уповноваженим органом в п. 3.2 висновку.

Проте, з урахуванням зазначених обмежень щодо порівняльної клінічної ефективності вігабатрину у пацієнтів з інфантильними спазмами, спричинених туберозним склерозом, та високого рівня невизначеності, за умови припущення подібної клінічної ефективності вігабатрину у таких пацієнтів та у пацієнтів з іншими етіологіями, не можна виключати, що інкрементальний показник ефективності витрат (ICER) для цієї популяції може не перевищувати порогове значення 3 ВВП на душу населення. Однак таке припущення не є достатньо підтвердженим та не дозволяє зробити однозначний висновок щодо значення показника ICER та, відповідно, ефективності витрат вігабатрину саме у пацієнтів з інфантильними спазмами, спричинених туберозним склерозом.

**Уповноваженим органом проведена оцінка розділу фармакоекономічного аналізу досьє, за результатами якої встановлено фактор, який має вплив на результат аналізу ефективності витрат:**

Оскільки в інструкції для медичного застосування лікарського засобу вігабатрин обмеження щодо тривалості терапії не визначені, уповноважений орган звернувся до спеціалістів закладів охорони здоров'я щодо максимальної тривалості застосування вігабатрину при інфантильних спазмах. Фахівці НДСЛ "Охматдит" зазначили, що через ризик побічних ефектів зазвичай термін лікування обмежується 3-6 місяців, фахівці Державної установи "Всеукраїнський центр материнства та дитинства національної академії медичних наук України" повідомили, що не встановлено чіткої максимальної тривалості застосування вігабатрину, але деякі рекомендації, задля мінімізації ризику ретинальної токсичності, пропонують обмежувати лікування вігабатрином до 6 місяців, якщо це можливо. У той же час, група експертів та фахівців, що залучаються до Постійної робочої групи МОЗ України з питань профільного супроводу закупівель за напрямом "Лікарські засоби для дітей, хворих на розлади психіки та поведінки із спектра аутизму, з шизофренією, афективними розладами, гіперкінетичними розладами та епілепсією" зазначила, що мінімальна тривалість прийому вігабатрину у випадку хоча б часткового позитивного ефекту - 6 місяців з поступовою відміною лікарського засобу. Тобто, хоча за даними клінічних фахівців існує певна узгодженість щодо застосування вігабатрину (до 6 місяців), проте це не обов'язково обмежується цим часом і тривалість лікування може бути довше.

Враховуючи вищезазначене, уповноважений орган приймає підхід заявника щодо використання базової тривалості застосування вігабатрину, що становить 6 місяців. Варто зауважити, що як при зменшенні, так і при збільшенні часового горизонту аналізу, за результатами аналізу чутливості витрати на вігабатрин залишаються ефективними (до 3 ВВП/душу населення).

Таким чином, витрати при застосуванні вігабатрину для лікування дітей з інфантильними спазмами (синдромом Веста), порівняно із відсутністю протиепілептичного лікування є ефективними, показник ICER/QALY за заявленою ціною заявника становить 293 039,73

*грн/QALY (в межах 1-3 ВВП/душу населення), проте тривалість застосування вігабатрину визначається індивідуально у реальній клінічній практиці. За результатами проведеної оцінки було встановлено, що відсутні фактори, які можуть мати критичний вплив на результати аналізу ефективності витрат, а результат, розрахований заявником, є надійним для популяції пацієнтів з інфантильними спазмами (синдромом Веста), крім тих пацієнтів, у яких інфантильні спазми були спричинені туберозним склерозом.*

*З огляду на відсутність даних щодо порівняльної клінічної ефективності вігабатрину порівняно із відсутністю терапії для лікування пацієнтів, у яких інфантильні спазми були спричинені туберозним склерозом, отриманий заявником інкрементальний показник ефективності витрат для цієї категорії пацієнтів є ненадійним та не дозволяє зробити висновки щодо ефективності витрат вігабатрину для дітей з інфантильними спазмами (синдромом Веста), спричиненими туберозним склерозом.*

#### **4) дані щодо результатів економічної доцільності в частині аналізу впливу на показники бюджету**

*Заявником було проведено аналіз впливу на показники бюджету застосування вігабатрину порівняно із відсутністю протиепілептичного лікування на підставі змодельованих недисконтованих прямих медичних витрат для лікування дітей з інфантильними спазмами (синдромом Веста).*

*За основу розрахунків були взяті дані щодо прямих медичних витрат на курс лікування вігабатрином та витрати при відсутності терапії у хворих на інфантильні спазми. Також було враховано витрати на подовжений моніторинг стану пацієнта, оскільки як після припинення лікування у групі вігабатрину, так і у групі відсутністю протиепілептичного лікування пацієнти продовжують потребувати відповідного моніторингу стану, що не обмежується 6 місяцями. Заявником було побудовано сценарій повного переходу цільової когорти пацієнтів на застосування вігабатрину з першого року аналізу.*

*З огляду на те, що вігабатрин включений до переліку лікарських засобів, медичних виробів та допоміжних засобів до них, що закуповуються за кошти державного бюджету для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 7 березня 2022 р. № 216 за напрямом "Лікарські засоби для дітей, хворих на розлади психіки та поведінки із спектра аутизму, з шизофренією, афективними розладами, гіперкінетичними розладами та епілепсією" та наразі закуповується за державний коштів в Україні (проте виключно у формі таблеток по 500 мг), сценарій "без втручання" (сценарій 1) є змодельованим сценарієм заявника, що передбачає відсутність закупівель заявленого лікарського засобу за кошти державного бюджету.*

*Розрахунок кількості пацієнтів, що був здійснений заявником, представлено у пункті 3.1 даного висновку. Відповідно до розрахунків заявника орієнтовна кількість нових пацієнтів, які потребуватимуть лікування заявленим лікарським засобом буде становити у першому році 782 особи (на основі показника поширеності), у другому році – 48 осіб, у третьому – 45 осіб, у четвертому – 42 особи, та у п'ятому – 39 осіб (на основі показника захворюваності).*

*Варто зазначити, що оскільки вігабатрин розглядається для першої лінії лікування пацієнтів з інфантильними спазмами (синдромом Веста), використання показника поширеності для розрахунку кількості пацієнтів, які потребуватимуть застосування заявленого лікарського засобу у перший рік прогнозування, як було зазначено у пункті 3.1 висновку, не є недоцільним. Такий підхід призводить до завищення кількості пацієнтів у перший рік, оскільки пацієнти уже могли отримувати лікування одразу після встановлення діагнозу.*

*Результати аналізу впливу на показники бюджету порівнюваних технологій для лікування дітей з інфантильними спазмами (синдромом Веста) наведено у таблиці 4.*

**Таблиця 4.** Результати аналізу впливу на показники бюджету вігабатрину для лікування дітей з інфантильними спазмами (синдромом Веста) за даними заявника

	Рік				
	Рік 1	Рік 2	Рік 3	Рік 4	Рік 5
Кількість пацієнтів					
Кількість пацієнтів, які потребують лікування заявленим ЛЗ	782	48	45	42	39
Сценарій 1 – без втручання: кількість пацієнтів із відсутністю терапії	782	48	45	42	39
Сценарій 1 – без втручання: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати вігабатрин	0	0	0	0	0
Сценарій 2 – з втручанням: кількість пацієнтів із відсутністю терапії	0	0	0	0	0
Сценарій 2 – з втручанням: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати вігабатрин	782	48	45	42	39
Витрати на всю популяцію пацієнтів, грн					
<b>Сценарій 1 – витрати у схемі лікування без вігабатрину</b>	1 823 604,45	707 181,30	714 414,38	719 275,95	721 766,03
<b>Сценарій 2 – витрати у схемі лікування з вігабатрином</b>	5 148 291,57	911 254,17	905 732,69	897 839,71	887 575,23
• з них витрати на вігабатрин	2 917 118,50	179 055,87	167 864,88	156 673,88	145 482,89
<b>Додатковий вплив на бюджет, грн</b>	3 324 687,12	204 072,87	191 318,31	178 563,76	165 809,20

Отже, за результатами аналізу впливу на показники бюджету за сценарієм повного переходу на вігабатрин встановлено додатковий вплив на бюджет, що може становити 3 324 687,12 грн у перший рік та коливатися від 165 809,20 грн до 204 072,87 грн у наступні роки.

Відповідно до рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб в Україні на підставі даних державних витрат на лікарські засоби у 2021 році, показано, що при сценарії повного переходу пацієнтів на застосування вігабатрину (“сценарій 2”) вплив на бюджет вігабатрину буде незначним (не перевищуватиме 20 млн грн) у всі роки аналізу.

Уповноваженим органом проведена оцінка розділу фармакоеконічного аналізу досьє, за результатами якої встановлено фактори, які мають вплив на результат аналізу впливу на показники бюджету:

1. Використання показника поширеності у перший рік прогнозування для визначення кількості пацієнтів, які потребуватимуть лікування, не є доцільним. Це зумовлено тим, що синдром інфантильних спазмів є захворюванням, при якому терапія першої лінії необхідна одразу

після встановлення діагнозу та, як правило, має тривалість до 6 місяців. Таким чином, показник поширеності включає всіх пацієнтів, а не лише із вперше встановленим діагнозом синдрому Веста, які вже могли отримати відповідне лікування в попередні періоди, що призводить до потенційного завищення оцінки кількості пацієнтів. У зв'язку з цим, для більш коректного визначення потреби в заявленому лікарському засобі доцільно орієнтуватися на кількість нових випадків захворювання, розраховану на основі показника захворюваності (у перший рік - 51 особа).

Таким чином, за умови використання виключно показників захворюваності для розрахунку кількості пацієнтів, які можуть потребувати застосування вігабатрину, додатковий вплив на бюджет буде знаходитись у межах від 165 809,20 грн до 216 827,42 грн залежно від року прогнозування.

2. На аналіз впливу на бюджет впливає також невизначеність щодо тривалості застосування вігабатрину, описана у підпункті 3.3 висновку. При збільшенні тривалості застосування вігабатрину вплив на бюджет також буде більшим, ніж розраховано заявником. Крім того, існує невизначеність щодо необхідності застосування повторюваних курсів лікування вігабатрином, оскільки при необхідності повторного лікування вплив на бюджет теж буде більшим.

3. При проведенні аналізу впливу на бюджет заявником були використані змодельовані витрати, які відповідно до аналізу ефективності витрат були розраховані для пацієнтів, у яких інфантильні спазми були спричинені іншими етіологіями, окрім туберозного склерозу, тоді як розрахована заявником потреба включає всіх пацієнтів з інфантильними спазмами, незалежно від етіології їх виникнення. Для пацієнтів, у яких інфантильні спазми були спричинені туберозним склерозом, змодельовані витрати могли відрізнитись від розрахованих заявником, тому і додатковий вплив на бюджет теж міг би бути іншим.

Таким чином, за результатами аналізу впливу на бюджет встановлено, що застосування вігабатрину є більш витратним, ніж відсутність терапії, додаткові витрати можуть знаходитись у межах від 165 809,20 грн до 216 827,42 грн залежно від року прогнозування за умови використання виключно показників захворюваності для розрахунку кількості пацієнтів, що можуть потребувати застосування вігабатрину. Проте тривалість застосування вігабатрину та кількість необхідних повторюваних курсів лікування визначаються індивідуально, тому при зміні тривалості застосування заявленого лікарського засобу та необхідності застосування повторних курсів - витрати на вігабатрин та додатковий вплив на бюджет будуть відрізнитись від розрахованих заявником.

**5) дані щодо коректності інформації про наявність або відсутність економічних та клінічних переваг застосування лікарського засобу порівняно з іншим лікарським засобом або іншою медичною технологією (або їх відсутності), надані заявником**

Для визначеної у досьє цільової популяції відсутність протиепілептичного лікування (плацебо) в якості компаратора наразі є прийнятним для проведення аналізу порівняльної клінічної ефективності, безпеки, економічної доцільності в умовах реальної клінічної практики в Україні.

Інформація щодо порівняльної клінічної ефективності вігабатрину в порівнянні із відсутністю протиепілептичного лікування (плацебо) у пацієнтів з інфантильними спазмами (синдром Веста) представлена за даними багатоцентрового, рандомізованого, плацебо-контрольованого дослідження *Appleton et al., 1999*. Уповноважений орган погоджується із заявником, що при застосуванні вігабатрину за даними 24-годинного моніторингу наприкінці подвійної сліпої фази в більшій кількості пацієнтів спостерігається повне припинення спазмів порівняно із плацебо (35% та 10% відповідно,  $p=0,063$ ). Перевага вігабатрину також спостерігалась стосовно зменшення частоти спазмів (77,9% (55-89%) пацієнтів у групі вігабатрину та 25,9% (-56-65%) в групі плацебо,  $p=0,020$ ), що супроводжувалось припиненням гіпсаритмії на ЕЕГ.

Уповноважений орган зауважує, що в дослідженні *Appleton et al., 1999* були відсутні пацієнти з інфантильними спазмами, спричинені туберозним склерозом. Розрахована заявником клінічна ефективність вігабатрину для таких пацієнтів шляхом поєднання показника ефективності у пацієнтів без туберозного склерозу (публікація *Appleton, 1999*) та показника ефективності для пацієнтів з туберозним склерозом (публікація *Xu et al., 2023*) має високу ступінь невизначеності, тому висновки стосовно порівняльної клінічної ефективності зробити неможливо. Проте інформація в третинних джерелах доказових даних свідчить про те, що вігабатрин застосовується у пацієнтів з інфантильними спазмами, в тому числі, спричиненими туберозним склерозом, про що також зазначили фахівців закладів охорони здоров'я в Україні.

Щодо порівняльної безпеки то за даними дослідження *Appleton et al., 1999* встановлено, що загалом профіль безпеки вігабатрину був прийнятним. Однак надані додаткові дані щодо безпеки вігабатрину, зокрема дані інструкції для медичного застосування та систематичного огляду *Biswas et al., 2020* свідчать, що при тривалому лікуванні існує ризик порушення периферичного зору та появи МРТ-аномалій, що потребує офтальмологічного та клінічного моніторингу.

Результати проведеного заявником аналізу ефективності витрат свідчить про те, що витрати при застосуванні вігабатрину для лікування дітей з інфантильними спазмами (синдромом Веста), порівняно із відсутністю терапії є ефективними, показник ICER/QALY за заявленою ціною заявника становить 293 039,73 грн/QALY, проте розрахований заявником ICER є надійним для популяції пацієнтів з інфантильними спазмами (синдромом Веста), за виключенням пацієнтів, у яких інфантильні спазми були спричинені туберозним склерозом. З огляду на відсутність даних щодо порівняльної клінічної ефективності вігабатрину порівняно із відсутністю терапії для лікування пацієнтів, у яких інфантильні спазми були спричинені туберозним склерозом, отриманий заявником інкрементальний показник ефективності витрат для цієї категорії пацієнтів є ненадійним та не дозволяє зробити висновки щодо ефективності витрат вігабатрину для дітей з інфантильними спазмами (синдромом Веста), спричиненими туберозним склерозом.

Розрахунок щодо попередньої оцінки потреби охорони здоров'я у заявленому лікарському засобі є послідовним з аналізом впливу на показники бюджету, проте при визначенні кількості пацієнтів, які потребуватимуть вігабатрин у перший рік прогнозування, заявником використано показник поширеності, що є недоцільним. Таким чином, кількість пацієнтів, які потребуватимуть застосування вігабатрину, може коливатись в межах 39-51 пацієнт у наступні п'ять років. Крім того, потреба охорони здоров'я в заявленому лікарському засобі, розрахована заявником, є орієнтовною через відсутність статистичних даних в Україні щодо кількості пацієнтів із інфантильними спазмами (синдромом Веста).

За результатами аналізу впливу на бюджет встановлено, що застосування вігабатрину є більш витратним, ніж відсутність терапії, додаткові витрати (за умови розрахунку кількості пацієнтів на основі показників захворюваності у всі роки аналізу) можуть знаходитись у межах від 165 809,20 грн до 216 827,42 грн залежно від року прогнозування, проте тривалість застосування вігабатрину та кількість необхідних повторюваних курсів лікування визначається індивідуально та може вплинути на значення додаткових витрат на заявлений лікарський засіб.

**4. Рекомендації щодо включення (виключення) лікарського засобу до (з) Національного переліку основних лікарських засобів та (або) переліків, що закуповуються за кошти державного бюджету для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я, та (або) рекомендації щодо застосування для цілей охорони здоров'я лікарського засобу, оплата, закупівля або відшкодування вартості якого здійснюється з метою виконання регіональних цільових програм з охорони здоров'я, що повністю чи частково фінансуються за рахунок коштів місцевих бюджетів, та (або) рекомендації щодо укладення або продовження дії (продлонгації) договорів керованого доступу та (або) інші рекомендації у разі необхідності ухвалення рішень в системі охорони здоров'я**

Відповідно до пп.1 та пп.2 п.6 Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 23.12.2020 №1300, зі змінами, було проведено державну оцінку медичної технології для лікарського засобу вігабатрин (станом на 16.01.2026 в Державному реєстрі лікарських засобів є у вигляді лікарського засобу САБРИЛ — гранули для орального розчину, по 500 мг; РП UA/19774/01/01, термін дії з 05.12.2022 по 05.12.2027; таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 500 мг; РП UA/19774/02/01, термін дії з 05.12.2022 по 05.12.2027) за показанням у якості монотерапії при інфантильних спазмах (синдром Веста) на першій лінії лікування, щодо включення до Національного переліку основних лікарських засобів, розділ V, Протисудомні/протиепілептичні засоби, а також пропонується збереження вігабатрину в переліку лікарських засобів, медичних виробів та допоміжних засобів до них, що закуповуються за кошти державного бюджету для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я із додаванням до наявних форм випуску додатково форми випуску «гранули для орального розчину».

Відповідно до п. 22 Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою КМУ від 23.12.2020 № 1300, висновок уповноваженого органу має рекомендаційний характер.

За результатами розгляду проекту висновку уповноваженого органу з оцінки медичних технологій, оцінки (аналізу) результатів порівняльної клінічної ефективності, безпеки та економічної доцільності вігабатрину як монотерапії при інфантильних спазмах (синдром Веста) на першій лінії лікування Експертним комітетом з оцінки медичних технологій Державного підприємства “Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я” (далі - Експертний комітет) було зазначено наступне.

*Результати порівняльної клінічної ефективності (результативності)*

Основне дослідження, що довело ефективність вігабатрину у дітей з інфантильними спазмами (синдром Веста), було багатоцентровим, рандомізованим, плацебо-контрольованим і проведено у рамках III фази клінічних іспитів лікарського засобу Сабрил (публікація Appleton et al., 1999). Пацієнтів було рандомізовано 1:1 для отримання вігабатрину або плацебо протягом 5 днів подвійної сліпої фази дослідження, після чого пацієнти перейшли у відкриту фазу дослідження із тривалістю спостереження 24 тижні, під час якої всі пацієнти отримували вігабатрин, а також додатково могли застосовувати інші протиепілептичні лікарські засоби. Період тривалістю 5 днів було обрано як мінімальний час, що дозволяє оцінити ефективність лікувальних технологій, що порівнюються. Огляд та збір базових даних про пацієнтів було проведено протягом 2 або 3 днів перед призначенням лікування (перед подвійною сліпою фазою). Початкова доза (плацебо або вігабатрин) становила 50 мг/кг/день. Цієї дози дотримувались протягом 24 годин, і якщо спазми не припинялися повністю, дозу збільшували до 100 мг/кг/день і застосовували ще 48 годин. Після оцінки дослідником частоти спазмів, дозу можна було збільшити до максимуму 150 мг/кг/день. Після того як пацієнт отримував встановлену дозу протягом понад 48 годин, її могли змінювати лише у разі виникнення питань щодо безпеки. Після фази подвійного засліпленого порівняння та на будь-якому етапі відкритої фази дозу вігабатрину можна було змінити або призначити інший протиепілептичний препарат додатково до вігабатрину.

За даними первинного 24-годинного моніторингу наприкінці подвійної сліпої фази, повне припинення спазмів досягли 35% учасників, які отримували вігабатрин, порівняно з 10% тих, хто отримували плацебо. Середнє зменшення частоти спазмів в групі вігабатрину становило 77,9% (95% CI 55 – 89) порівняно із 25,9% (95% CI -56 – 65) в групі плацебо ( $p = 0,020$ ). Наприкінці подвійної сліпої фази, припинення гіпсаритмії на ЕЕГ досягли 5 з 7 учасників, які не мали спазмів під час прийому вігабатрину, порівняно із 1 з 2 учасників, групи плацебо. На основі суб'єктивної оцінки ефективності дослідниками, наприкінці подвійної сліпої фази, 16 пацієнтів, які отримували вігабатрин та 3 пацієнти, які отримували плацебо мали помітне або помірне покращення; навпаки, жоден пацієнт, який отримував вігабатрин, не мав погіршення стану, порівняно з чотирма пацієнтами в групі плацебо ( $p < 0,0001$ ). У відкриту фазу дослідження

перейшли 36 з 40 пацієнтів, 20 пацієнтів групи плацебо та 16 групи вігабатрину. Наприкінці 24 тижнів відкритої фази, 15 з 36 (42%) пацієнтів не мали спазмів використовуючи монотерапію вігабатрином; припинення гіпсаритмії на ЕЕГ наприкінці відкритої фази мали 14 з 15 пацієнтів. Рецидив спазмів стався в двох пацієнтів, які отримували плацебо та в 4 пацієнтів з групи вігабатрину впродовж 4 тижнів після початку відкритої фази дослідження. У всіх пацієнтів згодом спазми припинились. На початку дослідження лише у трьох пацієнтів був нормальний результат оцінки розвитку за Денверським тестом розвитку а після завершення дослідження нормальний результат мали семеро, і всі вони не мали спазмів при монотерапії вігабатрином. Натомість, жоден пацієнт, який мав спазми, не мав нормального результату оцінки за Денверським тестом розвитку наприкінці дослідження.

Окремо проаналізовано порівняльну клінічну ефективність вігабатрину у пацієнтів з інфантильними спазмами, спричиненими туберозним склерозом. В систематичному огляді з метааналізом (публікація Xu et al., 2023) наведено дані з 5 публікацій, у яких первинним показником ефективності було припинення спазмів з ремісією на ЕЕГ або без неї. Встановлено статистично значущу перевагу у повному припиненні спазмів у пацієнтів з інфантильними спазмами, спричиненими туберозним склерозом порівняно із пацієнтами з інфантильними спазмами іншої етіології ( $I = 0\%$ ,  $OR = 5,59$ ,  $95\% CI = 2,17-14,41$ ,  $p < 0,0001$ ).

Таким чином, вігабатрин слід вважати ефективним засобом першого вибору для лікування пацієнтів з інфантильними спазмами.

#### *Безпечність*

В систематичному огляді Biswas et al., 2020, який включав як РКД, так і обсерваційні дослідження (проспективні та ретроспективні), а також серії випадків та описи випадків, загалом узагальнено 57 публікацій. Встановлено, що частота виникнення аномалій мозку на МРТ, пов'язаних із застосуванням вігабатрину становила 21% ( $95\% CI 15\%-29\%$ ). Факторами ризику розвитку автори визначають вік дітей до 12 місяців, криптогенну етіологію спазмів та дозування вігабатрину більше ніж 170 мг/кг/день. Зазначається, що зміни на МРТ є оборотними у 88% випадків, а у частини з тих пацієнтів, в кого зміни зберігались, вігабатрин ще застосовувався або вони були в процесі припинення застосування вігабатрину, отже реальний результат оборотності може бути вищим. Клінічними проявами аномалій мозку на МРТ, пов'язаних із застосуванням вігабатрину, були енцефалопатія, розлади рухів, пригнічення дихання та інші.

Також автори метааналізу зазначають порушення з боку зорової системи за результатами електроретинографії та периметрії. Ретинотоксичність мала місце у 29% пацієнтів ( $95\% CI 7\%-69\%$ ,  $I^2=82,1$ ). Ризик виникнення ретинотоксичності збільшувався із тривалістю лікування і складав 5,3% та 13,3% після 6 та 12 місяців лікування відповідно. Звуження полів зору за периметрією було виявлено у 28% пацієнтів ( $95\% CI 4-78\%$ ,  $I^2=89,5$ ). Повідомлялось, що тривале застосування вігабатрину значно підвищувало ризик виникнення звуження полів зору.

Іншими побічними реакціями, про які повідомлялось, були переважно симптоми з боку ЦНС (сонливість, безсоння, дратівливість тощо), а також шлунково-кишкові симптоми (запор, зниження апетиту тощо), дерматологічні симптоми (алергічні реакції) та інші (інфекції, млявість, лихоманка, тощо). Повідомляється, що зниження дози вігабатрину чи відміна через несприятливі побічні реакції була необхідна 3,8% і 4,1% хворих відповідно.

Загалом, результати систематичного огляду свідчать про необхідність спостереження за відстроченими ефектами для здоров'я при застосуванні вігабатрину. Однак, чітких даних, про те, що застосування вігабатрину у дітей з інфантильними спазмами протягом періоду до 6 місяців може призвести до побічних ефектів, які спричиняють необоротні зміни наразі немає.

За даними дослідження Appleton et al., 1999, під час подвійної сліпої фази один або декілька побічних ефектів виникли у 12 (60%) пацієнтів з групи вігабатрину та у 6 (30%) пацієнтів з групи плацебо ( $p = 0,111$ ). Жоден з пацієнтів не припинив лікування через побічну реакцію. У групі вігабатрину, найпоширенішим побічним ефектом була сонливість (8 пацієнтів); один пацієнт, який отримував вігабатрин, мав зміну поведінки (дратівливість).

Під час відкритої фази у 24 (67%) пацієнтів спостерігався один або декілька побічних ефектів, включаючи бронхіт (n=8), сонливість (n=7), риніт (n=7), лихоманку (n=5), подразнення горла (n=4) та середній отит (n=4). Жоден з цих випадків не був клінічно серйозним, і жоден пацієнт не припинив застосування лікарського засобу.

Отже, за результатами аналізу безпеки у дослідженні Appleton et al., 1999 встановлено, що загалом профіль безпеки вігабатрину є прийнятним, а серйозні побічні реакції, що призвели до відміни вігабатрину, відсутні. Проте існують ризики небезпеки вігабатрину при довгостроковому застосуванні. Зокрема, в інструкції для медичного застосування та систематичному огляді Biswas et al., 2020 повідомляється про порушення периферичного зору та аномалій мозку на магнітно-резонансній томографії (МРТ). У зв'язку з цим міжнародні професійні асоціації рекомендують ретельний моніторинг пацієнтів, включаючи регулярну оцінку зору. Хоча описані зміни МРТ у більшості випадків є зворотними після припинення терапії, вони потребують уважного клінічного спостереження.

*Ефективність витрат на заявлений лікарський засіб і аналіз впливу таких витрат на показники бюджету відповідно до рекомендованої шкали граничних значень інкрементального показника ефективності витрат та шкали їх впливу на державний бюджет*

Вігабатрин для лікування дітей з інфантильними спазмами (синдром Веста), забезпечує додаткові 0,015 QALY порівняно із відсутністю терапії протягом 6 місяців. Сукупні витрати на застосування вігабатрину (6 188,24 грн) є у 3,2 рази більшими за сукупні витрати за умови відсутності терапії (1 936,73 грн).

Значення інкрементального показника ефективності витрат (ICER) при застосуванні вігабатрину порівняно із відсутністю терапії за заявленою ціною заявника становить 293 039,73 грн на рік доданого життя, скоригованого на якість (QALY). Відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні такі витрати є ефективними, оскільки значення показника ефективності витрат ICER не перевищує 3 ВВП на душу населення (395 832,00 грн). Для розрахунку граничних значень ICER було використано дані ВВП на душу населення станом на 2021 рік, що опубліковані Державною службою статистики України від 11.03.2022.

За результатами аналізу впливу на бюджет встановлено, що застосування вігабатрину є більш витратним, ніж відсутність терапії, додаткові витрати можуть знаходитись у межах від 165 809,20 грн до 216 827,42 грн залежно від року прогнозування за умови використання виключно показників захворюваності для розрахунку кількості пацієнтів, що можуть потребувати застосування вігабатрину. Проте такий вплив на бюджет є прийнятним. Слід зазначити, що тривалість застосування вігабатрину та кількість необхідних повторюваних курсів лікування визначаються індивідуально, тому при зміні тривалості застосування заявленого лікарського засобу та необхідності застосування повторних курсів витрати на вігабатрин та додатковий вплив на бюджет можуть відрізнитись від розрахованих.

#### *Якість доказових даних*

Використані для аналізу ефективності та безпеки вігабатрину публікації містять результати досліджень, виконаних за принципами GCP. Якість доказових даних є цілком прийнятною.

#### *Організаційні критерії*

Лікарський засіб вігабатрин рекомендований у якості першої лінії лікування хворих на інфантильні спазми за даними національної Адаптованої клінічної настанови, заснованої на доказах "Епілепсії", 2014 рік.

Лікарський засіб вігабатрин для лікування дітей з інфантильними спазмами (синдром Веста) рекомендований також наступними міжнародними клінічними настановами, як:

- Резюме рекомендацій щодо лікування пацієнтів з інфантильними спазмами: Звіт робочої групи для Комісії з педіатрії Міжнародної ліги проти епілепсії. Summary of recommendations for the management of infantile seizures: Task Force Report for the ILAE Commission of Pediatrics, 2015.

- Лікування синдрому інфантильних спазмів: оновлення рекомендацій міждисциплінарного комітету за підтримки Німецькомовного товариства дитячої неврології,

2022. Treatment of Infantile Spasm Syndrome: Update from the Interdisciplinary Guideline Committee Coordinated by the German-Speaking Society of Neuropediatrics, 2022.

- Рекомендації Національного інституту охорони здоров'я і досконалості медичної допомоги Великої Британії щодо епілепсій у дітей, молодих людей та дорослих. Epilepsies in children, young people and adults. NICE guideline, 2025.

- Рекомендації щодо лікування інфантильних спазмів у дітей дитячої мережі Східного Мідлендсу – Західного Тренту. Guidelines for the Treatment of Epileptic Spasms in Children. Children's East Midlands West Trent (CEWT), 2017.

- Національні клінічні рекомендації “Епілепсії у дітей та молодих людей: діагностичні процедури та лікувальна тактика” шотландської міжколегіальної мережі розробників клінічних рекомендацій. A national clinical guideline Epilepsies in children and young people: investigative procedures and management. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), 2021.

- Клінічні практичні рекомендації щодо інфантильних спазмів Королівської дитячої лікарні Мельбурна. Clinical Practice Guidelines. Infantile Spasms. Royal Children's Hospital Melbourne, 2025.

До переліку лікарських засобів, медичних виробів та допоміжних засобів до них, що закуповуються за кошти державного бюджету для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 7 березня 2022 року № 216 за напрямом “Лікарські засоби для дітей, хворих на розлади психіки та поведінки із спектра аутизму, з шизофренією, афективними розладами, гіперкінетичними розладами та епілепсією” включений лікарський засіб вігабатрин лише у формі випуску таблетки, капсули, драже по 500 мг, які згідно інструкції не рекомендуються для застосування у дітей до 6 років через ризик потрапляння до дихальних шляхів.

Саме тому фахівці НДСЛ “Охматдит” та Державної установи “Всеукраїнський центр материнства та дитинства національної академії медичних наук України” рекомендують для лікування маленьких пацієнтів з синдромом Веста вігабатрин застосовувати переважно у формі гранул для орального розчину.

*Епідеміологічні показники щодо окремого захворювання: поширеності, захворюваності та смертності в Україні*

Наразі немає статистичних даних щодо поширеності, захворюваності та смертності пацієнтів з синдромом Веста в Україні. За кодом МКХ-10 інфантильні спазми віднесено до G40.4 Інші види генералізованої епілепсії та епілептичних синдромів, куди включено декілька захворювань, що унеможлиблює визначення точного числа пацієнтів з інфантильними спазмами за допомогою даних електронної системи охорони здоров'я.

За даними Національної дитячої спеціалізованої лікарні “Охматдит” синдром інфантильних епілептичних спазмів становить 2% дитячих епілепсій, але 25% епілепсій з початком у перший рік життя. За оцінками, частота становить 2,5–6,0 випадків на 10 000 живонароджених. Його поширеність становить 1,5–2,0 випадків на 10 000 дітей віком до 10 років.

Групою експертів та фахівців МОЗ зазначено, що частота синдрому інфантильних епілептичних спазмів становить 30 (16-45) на 100 000 живонароджених немовлят. Щодо смертності серед дітей з синдромом Веста в Україні, то спеціалістами зазначено, що достовірних даних немає. Відповідно до даних сучасних ретроспективних досліджень смертність у таких пацієнтів становить від 3% до 31% (середні рівні смертності 11% – 17%), одним з критеріїв вищого ризику смертності є невчасне розпізнавання та невчасне чи некоректно призначене лікування.

*Соціальні, етичні, організаційні та інші аспекти*

Інфантильні спазми у дітей (синдром Веста) - це рідкісна, невиліковна, інвалідизуюча хвороба, а вігабатрин (ТН Сабрил) є ефективним лікувальним засобом з прийнятним профілем безпеки, який дозволяє істотним чином покращити якість життя пацієнтів. Тому його включення до переліку лікарських засобів, медичних виробів та допоміжних засобів до них, що закуповуються за кошти державного бюджету для виконання програм та здійснення

централізованих заходів з охорони здоров'я, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 7 березня 2022 року № 216, матиме сприятливі соціальні наслідки та видається цілком виправданим.

За результатами засідання Експертного комітету, що відбулось 18.12.2025, було надано наступні рекомендації.

Враховуючи тяжкість захворювання і високу смертність серед дітей з інфантильними спазмами (синдром Веста), рекомендації актуальних вітчизняних і міжнародних клінічних настанов і стандартів, результати оцінки клінічної ефективності та безпечності, рекомендації Концепції розвитку системи надання медичної допомоги пацієнтам, які страждають на рідкісні (орфанні) захворювання на 2021-2026 роки, затвердженої розпорядженням Кабінету Міністрів України від 28.04.2021 № 377-р, відсутність в Україні альтернативних лікарських засобів першої лінії терапії синдрому Веста, а також, беручи до уваги інкрементальний показник ефективності витрат (ICER), який не перевищує 3 ВВП на душу населення (ефективні витрати), Експертним комітетом рекомендовано включення лікарського засобу вігабатрин (ТН Сабрил) у формі гранули для орального розчину (500 мг) до переліку лікарських засобів, медичних виробів та допоміжних засобів до них, що закуповуються за кошти державного бюджету для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 7 березня 2022 р. № 216.

#### **5. Інформація щодо строку дії висновку уповноваженого органу**

Відповідно до п. 21 Порядку висновків уповноваженого органу стосовно відповідної медичної технології вважається чинним до моменту проведення нової державної оцінки медичної технології.