



## Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### **Epidyolex (kannabidiol) we wskazaniu:**

**W leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennox-Gastauta (LGS) jako lek wspomagający w skojarzeniu z klobazamem u pacjentów w wieku 2 lat lub starszych.**

Opracowanie analityczne oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego

Data ukończenia: 26.08.2021

---

## 1 Spis treści

<b>1</b>	<b>SPIS TREŚCI</b> .....	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
<b>3</b>	<b>WYKAZ WYBRANYCH SKRÓTÓW</b> .....	<b>3</b>
<b>4</b>	<b>KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE</b> .....	<b>4</b>
4.1	PRZEDMIOT ANALIZY .....	4
4.2	OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ.....	4
4.3	OCENA WIELKOŚCI POPULACJI DOCELOWEJ .....	4
4.4	OCENA SIŁY INTERWENCJI .....	4
4.5	OCENA JAKOŚCI DOWODÓW NAUKOWYCH.....	4
4.6	OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA.....	4
4.7	PODSUMOWANIE .....	4
<b>5</b>	<b>PRZEDMIOT ANALIZY</b> .....	<b>6</b>
5.1	Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego.....	6
5.2	Dodatkowe informacje.....	7
<b>6</b>	<b>OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ</b> .....	<b>7</b>
6.1	Opis stanu klinicznego .....	7
6.2	Obciążenie chorobą na podstawie GBD .....	8
6.3	Technologie alternatywne .....	9
5.3.1.	Technologie alternatywne wg EMA .....	9
5.3.2.	Przegląd wytycznych praktyki klinicznej .....	10
5.3.3.	Miejsce ocenianej technologii klinicznej w procesie leczenia.....	11
5.3.4.	Opcje terapeutyczne finansowane w Polsce .....	11
<b>6.</b>	<b>OCENA POPULACJI DOCELOWEJ</b> .....	<b>11</b>
<b>7.</b>	<b>OCENA JAKOŚCI DOWODÓW NAUKOWYCH</b> .....	<b>12</b>
7.1.1.	Ocena jakości badań włączonych do analizy .....	12
7.1.2.	Podsumowanie oceny jakości dowodów naukowych .....	13
<b>8.</b>	<b>OCENA SIŁY INTERWENCJI</b> .....	<b>13</b>
<b>9.</b>	<b>SZACOWANIE LYG</b> .....	<b>18</b>
<b>10.</b>	<b>ZAGRANICZNE REKOMENDACJE REFUNDACYJNE</b> .....	<b>18</b>
<b>11.</b>	<b>OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA</b> .....	<b>19</b>
<b>12.</b>	<b>DODATKOWE INFORMACJE</b> .....	<b>19</b>
<b>13.</b>	<b>PIŚMIENNICTWO</b> .....	<b>19</b>

## 2 WYKAZ WYBRANYCH SKRÓTÓW

<b>AE</b>	Zdarzenie niepożądane (ang. <i>adverse event</i> )
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>ATC</b>	Klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	Przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i> )
<b>DALY</b>	Lata życia skorygowane niesprawnością (ang. <i>Disability Adjusted Life-Years</i> )
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )
<b>EPAR</b>	Raport EMA (ang. <i>European Public Assessment Report</i> )
<b>EUR</b>	Euro – nazwa waluty wprowadzonej w większości państw Unii Europejskiej
<b>GBD</b>	<i>Global Burden of Disease</i>
<b>HTA</b>	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i> )
<b>ICD-10</b>	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, <i>ICD-10-CM</i> International <i>Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> , wykorzystywana przez NFZ
<b>IHME</b>	ang. <i>Institute for Health Metrics and Evaluation</i>
<b>ITT</b>	Analiza zgodna z intencją leczenia (ang. <i>Intention To Treat Analysis</i> )
<b>Komparator</b>	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b>	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142)
<b>LZ</b>	Lecznictwo zamknięte
<b>LYG</b>	Zyskane lata życia (ang. <i>life years gained</i> )
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NICE</b>	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
<b>OS</b>	Przeżycie całkowite (ang. <i>Overall Survival</i> )
<b>PFS</b>	Przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>Progression-Free Survival</i> )
<b>QALY</b>	Lata życia skorygowane jakością (ang. <i>Quality Adjusted Life Years</i> )
<b>QALYG</b>	Dodatkowe lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>Quality-Adjusted Life Years Gained</i> )
<b>RCT</b>	Badanie z randomizacją (ang. <i>Randomized Controlled Trial</i> )
<b>RDTL</b>	Ratunkowy Dostęp do Technologii Lekowych
<b>RoB 2.0</b>	Cochrane Risk of Bias Tool 2.0
<b>RMST</b>	ang. <i>restricted mean survival time</i>
<b>RMTL</b>	ograniczony średni czas utracony
<b>Rpz</b>	Kategoria dostępności produktu leczniczego: wydawane z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.
<b>YLL</b>	Utracone lata życia (ang. <i>Years of Life Lost</i> )

---

## **3 KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE**

### **3.1 PRZEDMIOT ANALIZY**

Epidyolex (kannabidiol) we wskazaniu: w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennoxa-Gastauta (LGS) jako lek wspomagający w skojarzeniu z klobazamem u pacjentów w wieku 2 lat lub starszych.

### **3.2 OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ**

### **3.3 OCENA WIELKOŚCI POPULACJI DOCELOWEJ**

Zespół Lennoxa-Gastauta jest chorobą rzadką. Przyrost populacji w skali roku oszacowano na 108 pacjentów.

### **3.4 OCENA SIŁY INTERWENCJI**

Produkt leczniczy Epidyolex w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennoxa-Gastauta (LGS) jako lek wspomagający w skojarzeniu z klobazamem u pacjentów w wieku 2 lat lub starszych, został zarejestrowany przez EMA na podstawie dwóch badań rejestracyjnych: GWPCARE3 (GWEP1414) i GWPCARE4 (GWEP1423). Badania te są: III fazy, RCT, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe. LPP stosowane dodatkowo w badaniach w skojarzeniu: walproinian, klobazam, lamotrygina, lewetyracetam, rufinamid. Do badań byli włączani pacjenci w wieku 2-55 lat z kliniczną diagnozą LGS,  $\geq 2$  napady padaczkowe każdego tygodnia podczas 28-dniowego okresu początkowego, pomimo przyjmowania  $\geq 1$  LPP w stabilnej dawce przez  $\geq 4$  tygodnie. W badaniach brak jest wyników dotyczących przeżycia całkowitego bądź wyleczenia. W badaniach I rzędowym punktem końcowym była: Procentowa zmiana względem wartości wyjściowych liczby napadów padaczkowych występujących w ciągu 28 dni w okresie leczenia [% , mediana]. W każdym badaniu stosowanie kannabidiolu wiązało się istotnie statystycznie ze wzrostem odsetka uczestników, u których występowało zmniejszenie liczby napadów padaczkowych.

### **3.5 OCENA JAKOŚCI DOWODÓW NAUKOWYCH**

Produkt leczniczy Epidyolex w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennoxa-Gastauta (LGS) jako lek wspomagający w skojarzeniu z klobazamem u pacjentów w wieku 2 lat lub starszych, został zarejestrowany przez EMA na podstawie dwóch badań rejestracyjnych: GWPCARE3 (GWEP1414) i GWPCARE4 (GWEP1423). Badania te są: III fazy, RCT, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe. Dokonano oceny jakości badań wg Cochrane RoB 2. Analogicznie w badaniu GWPCARE3 i GWPCARE4, we wszystkich domenach ryzyko błędów określono jako niskie, jedynie w przypadku domeny "Zaślepienie oceny wyników" określono jako niejasne.

### **3.6 OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA**

Główne ograniczenia badań rejestracyjnych GWPCARE3 i GWPCARE4 to: kannabidiol był stosowany jako terapia dodana do konwencjonalnego leku przeciwpadaczkowego, część pacjentów przyjmowała wiele leków jednocześnie, dlatego istniała możliwość interakcji lek-lek i brak jest aktualnie badań oceniających wpływ tego na skuteczność czy bezpieczeństwo terapii. W szczególności potencjalne interakcje z walproinianem i klobazamem wymagają dodatkowych badań. LPP stosowane dodatkowo w skojarzeniu: walproinian, klobazam, lamotrygina, lewetyracetam, rufinamid. Dodatkowo w badaniu GWPCARE4 przebadano tylko jedną dawkę kannabidiolu. Kolejnym ograniczeniem może być stosowanie różnych skal, takich jak C-SSRS, u pacjentów z upośledzeniem umysłowym. Czas obserwacji w badaniach wynosił jedynie 14 tygodni. Wskazanie rejestracyjne preparatu Epidyolex zarejestrowany jest w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennoxa-Gastauta (LGS) jako lek wspomagający w skojarzeniu z klobazamem u pacjentów w wieku 2 lat lub starszych. Należy zauważyć, że aktualnie klobazam nie jest refundowany w Polsce. Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (transferability): Różnorodność etniczna w badaniach była niewielka (90% pacjentów rasy kaukaskiej). Badanie GWPCARE3 było przeprowadzone w 30 ośrodkach (USA, Hiszpania, Wielka Brytania, Francja), natomiast badanie GWPCARE4 przeprowadzono w 24 ośrodkach, w tym także w Polsce.

### **3.7 PODSUMOWANIE**

Produkt leczniczy Epidyolex (kannabidiol) został zarejestrowany 19.09.2019 r. przez EMA. Lek nie jest finansowany w Polsce, nie spełnia kryteriów oceny w ramach TLI, nie był oceniony przez Agencję. Produkt

---

leczniczy Epidyolex w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennox-Gastaut (LGS) jako lek wspomagający w skojarzeniu z klobazamem u pacjentów w wieku 2 lat lub starszych został zarejestrowany przez EMA na podstawie 2 badań rejestracyjnych: GWPCARE3 (GWEP1414) oraz GWPCARE4 (GWEP1423). Były to badania RCT III fazy, z randomizacją równoległą, podwójnie zaślepione, wieloośrodkowe. Do badania GWPCARE4 włączono 171 pacjentów (interwencja-kannabidiol 86 vs komparator-placebo 85). Natomiast do badania GWPCARE3 włączono 225 pacjentów (I ramię: CBD-OS 10mg/kg/dobę (n=76); II ramię: CBD-OS 20mg/kg/dobę (n=73); III ramię: placebo (n=76)). Brak jest wyników dotyczących przeżycia całkowitego bądź wyleczenia. Pacjenci w badaniach stosowali dodatkowo w skojarzeniu: walproinian, klobazam, lamotrygina, lewetyracetam, rufinamid.

Badania rejestracyjne GWPCARE3 (GWEP1414) oraz GWPCARE4 (GWEP1423) to badania RCT III fazy, z randomizacją równoległą, podwójnie zaślepione, wieloośrodkowe. Brak jest wyników dotyczących przeżycia całkowitego bądź wyleczenia. W badaniach I rzędowym punktem końcowym była: Procentowa zmiana względem wartości wyjściowych liczby napadów padaczkowych występujących w ciągu 28 dni w okresie leczenia [% , mediana]. W każdym badaniu stosowanie kannabidiolu wiązało się istotnie statystycznie ze wzrostem odsetka uczestników, u których występowało zmniejszenie liczby napadów padaczkowych.

## 4 PRZEDMIOT ANALIZY

W rozdziale przedstawiono podstawowe dane dotyczące ocenianej technologii lekowej na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego oraz w oparciu o Raport EMA (ang. European Public Assessment Report, EPAR).

### 4.1 Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

W tabeli poniżej przedstawiono dane na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego.

Tabela 1 Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa</b>	Epidyolex
<b>Substancja czynna</b>	Kannabidiol
<b>Kod ATC</b>	N03AX24
<b>Data dopuszczenia do obrotu przez EMA</b>	2019-09-19
<b>Zarejestrowane wskazanie</b>	W leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennox-Gastauta (LGS) jako lek wspomagający w skojarzeniu z klobazamem u pacjentów w wieku 2 lat lub starszych.
<b>Oceniane wskazanie</b>	W leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennox-Gastauta (LGS) jako lek wspomagający w skojarzeniu z klobazamem u pacjentów w wieku 2 lat lub starszych.
<b>Podmiot odpowiedzialny</b>	GW Pharma (International) B.V.
<b>Postać farmaceutyczna</b>	Roztwór doustny
<b>Droga podania</b>	Doustnie
<b>Dawkowanie</b>	Zalecana dawka początkowa: 2,5 mg/kg mc. 2x/dobę na dobę przez jeden tydzień. Po pierwszym tygodniu: dawkę należy zwiększyć do dawki podtrzymującej wynoszącej 5 mg/kg mc. 2x/dobę. Dawkowanie na podstawie indywidualnej odpowiedzi klinicznej i tolerancji, każdą dawkę można dodatkowo zwiększać w odstępach tygodniowych o 2,5 mg/kg mc. podawane 2x/dobę, do maksymalnej zalecanej dawki 10 mg/kg mc. 2x/dobę
<b>Schemat leczenia</b>	Zalecana dawka początkowa kannabidiolu wynosi 2,5 mg/kg mc. przyjmowana dwa razy na dobę (5 mg/kg mc./dobę) przez jeden tydzień. Po pierwszym tygodniu dawkę należy zwiększyć do dawki podtrzymującej wynoszącej 5 mg/kg mc. dwa razy na dobę (10 mg/kg mc./dobę). Na podstawie indywidualnej odpowiedzi klinicznej i tolerancji, każdą dawkę można dodatkowo zwiększać w odstępach tygodniowych o 2,5 mg/kg mc. podawane dwa razy na dobę (5 mg/kg mc./dobę) do maksymalnej zalecanej dawki 10 mg/kg mc. dwa razy na dobę (20 mg/kg mc./dobę). Każde zwiększanie dawki powyżej 10 mg/kg mc./dobę, aż do maksymalnej zalecanej dawki 20 mg/kg mc./dobę, należy podejmować po indywidualnej ocenie stosunku korzyści i ryzyka oraz zgodnie z pełnym harmonogramem monitorowania.
<b>Czas leczenia</b>	-
<b>Szczegółowe warunki stosowania</b>	<p>Przeciwwskazania: Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Aktywność aminotransferaz ponad 3-krotnie przekraczająca górną granicę normy (GGN) i stężenia bilirubiny ponad 2-krotnie przekraczające GGN.</p> <p>Pokarm może zwiększać stężenie kannabidiolu i dlatego należy go stosować konsekwentnie z lub bez pokarmu, w tym z dietą ketogenną. W przypadku przyjmowania leku z pokarmem należy, jeśli to możliwe, rozważyć przestrzeganie podobnego składu pokarmu.</p> <p>Zaleca się podawanie doustne, w razie potrzeby jednak dopuszczalne może być podawanie drogą dojelitową przez zgłębnik nosowo-żołądkowy i sondę gastrostomijną.</p>
<b>Badania diagnostyczne</b>	Badanie aktywności aminotransferaz w surowicy (aktywność AlAT i AspAT), stężenie bilirubiny całkowitej,

<b>Badania przy kwalifikacji</b>	jw.
<b>Badania przy monitorowaniu</b>	Badanie aktywności aminotransferaz w surowicy (aktywność AlAT i AspAT), stężenie bilirubiny całkowitej,

[Źródło: opracowanie własne na podstawie ChPL Epidyolex]

## 4.2 Dodatkowe informacje

W tabeli poniżej przedstawiono dodatkowe dane na podstawie EPAR.

**Tabela 2 Dodatkowe informacje na podstawie EPAR**

<b>Status leku sierocego</b>	TAK
<b>Lek stosowany w onkologii</b>	NIE
<b>Lek biopodobny</b>	NIE
<b>Lek generyczny</b>	NIE

[Źródło: opracowanie własne na podstawie EPAR ]

## 5 OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ

Celem tej części opracowania jest przedstawienie kontekstu zastosowania nowej technologii. Istotnym elementem jest zdefiniowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej, która mierzona jest skutecznością dotychczas stosowanego postępowania w odniesieniu do sytuacji zdrowotnej populacji generalnej.

Ocena potrzeb zdrowotnych, w tym ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej obejmuje charakterystykę choroby, włączając ocenę konsekwencji zdrowotnych, skutki ich nieleczenia oraz efekty podjętych działań terapeutycznych, ocenę populacji docelowej (w tym ocenę indywidualnych i społecznych potrzeb zdrowotnych oraz ocenę wielkości populacji docelowej w celu określenia m. in. skali potrzeb zdrowotnych oraz oszacowania kosztów terapii), a także ocenę dostępności alternatywnych technologii medycznych.

### 5.1 Opis stanu klinicznego

Kod ICD-10: G40.4

Obszar terapeutyczny: NIEONKOLOGICZNE - Choroby ukł. nerwowego

Opis problemu zdrowotnego

Definicja: Zespół Lennoxa-Gastauta (LGS, Lennox-Gastaut syndrome) należy do heterogennej, uogólnionej, objawowej lub kryptogennej encefalopatii padaczkowej okresu dziecięcego. LGS charakteryzuje się triadą objawów: 1) różne typy napadów (toniczne, atoniczne, napadowe upadki i nietypowe napady nieświadomości); 2) zaburzenia zachowania i intelektu; 3) rozlana czynność iglica-fala wolna (< 2,5 Hz) oraz napadowa czynność szybka (ok. 10 Hz) w EEG.

Epidemiologia: Częstość występowania zespołu wynosi 1 mln/rok, rozpowszechnienie Zespołu Lennoxa-Gastauta obejmuje 5– 10% pacjentów z padaczką i stanowi 1–2% padaczek dziecięcych. U blisko połowy chorych jest on konsekwencją ewoluowania zespołu Westa.

Etiologia: Większość przypadków zespołu Lennoxa-Gastauta jest spowodowana istniejącymi zaburzeniami neurologicznymi. Przypadki te mogą być związane z urazami mózgu, które występują przed lub w trakcie porodu, problemami z przepływem krwi w rozwijającym się podczas ciąży mózgu, infekcjami mózgu lub innymi zaburzeniami wpływającymi na układ nerwowy. Zespół Lennoxa-Gastauta może wynikać również z wad rozwojowych mózgu, takich jak formy dysplazji korowej. U wielu chorych z zespołem Lennoxa-Gastauta występuje epilepsja rozpoczynająca się w okresie niemowlęcym (skurcze dziecięce) lub choroba pokrewna – zespół Westa, przed pojawieniem się klinicznych cech zespołu Lennoxa-Gastauta.

Rokowanie: Spośród zespołów padaczkowych wieku dziecięcego zespół Lennoxa-Gastauta należy do zespołów o najcięższym przebiegu. Napady padaczkowe o zróżnicowanej morfologii są lekooporne, a upośledzenie umysłowe, jak i zaburzenia zachowania, mają charakter postępujący. Ze względu na lekooporność, rokowanie,

zarówno co do ustąpienia napadów, jak i rozwoju dziecka, jest niepomyślne. Śmiertelność w tym zespole waha się od 3 do 7%.

## 5.2 Obciążenie chorobą na podstawie GBD

Zgodnie z badaniem GBD 2019, prowadzonym przez Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME) przy Uniwersytecie Waszyngtońskim (Seattle, USA) produkt leczniczy Epidyolex stosowany jest we wskazaniu należącym do rozpoznania GBD: Padaczka idiopatyczna G40-G41.9, Z82.0 klasyfikowany jest jako problem zdrowotny przynależny do kategorii G40.4. W Polsce w 2019 roku z powodu tego rozpoznania odnotowano łącznie dla obu płci 39,0 (25,4 - 54,4) nowych przypadków na 100 tys. ludności, natomiast wskaźnik chorobowości dla obu płci wynosił odpowiednio 474,5 (312,2 - 637,4) na 100 tys. ludności.

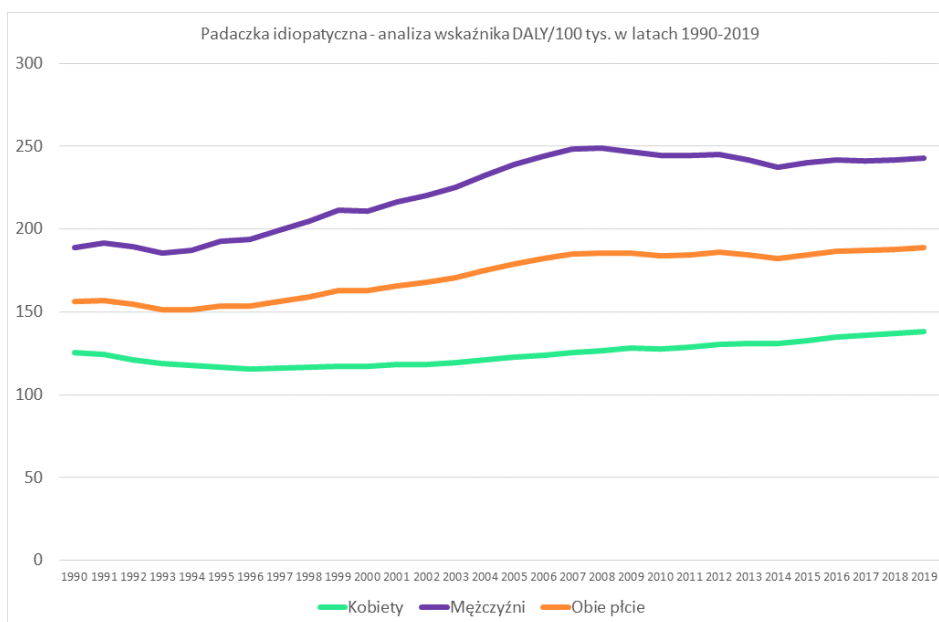
Obciążenie chorobowe (tj. utrata zdrowia wynikająca z sumy lat utraconych w wyniku przedwczesnego zgonu oraz lat spędzonych z niesprawnością spowodowaną tą przyczyną) w Polsce w 2019 roku wynosiło:

- Wskaźnik łącznej utraty zdrowia **DALY** (Lata życia skorygowane niesprawnością; ang. **Disability Adjusted Life-Years**), współczynnik na 100 tys.:
  - Ogółem: 188,9 (132,5 - 263,4);
  - Kobiety: 138,3 (205,3 - 85,9);
  - Mężczyźni: 242,7 (326,4 - 176,1);

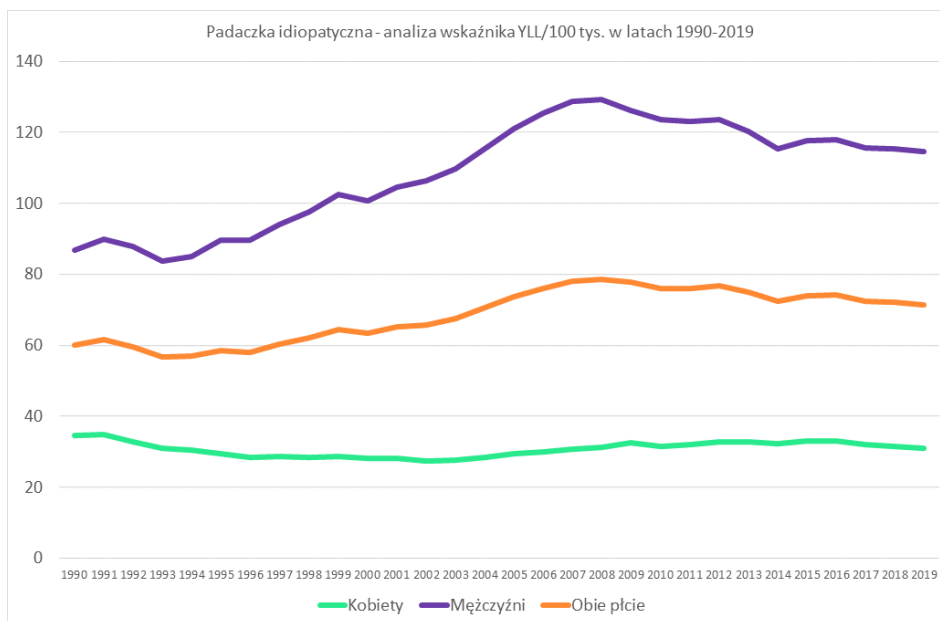
W tym:

- Utracone lata życia z powodu przedwczesnego zgonu **YLL** (Utracone lata życia; ang. **Years of Life Lost**), współczynnik na 100 tys.:
  - Ogółem: 71,5 (59,1 - 86,0);
  - Kobiety: 31,0 (39,9 - 22,8);
  - Mężczyźni: 114,5 (144,0 - 91,3);

Wykres trendu dla DALY i YLL:







**Tabela 3. Wagi niesprawności**

Rozpoznanie GBD	Stopień ciężkości choroby	Opis stanu zdrowia	Waga niesprawności
Padaczka idiopatyczna	Padaczka, drgawki $\geq$ raz w miesiącu	pacjent ma napad gwałtownych skurczów mięśni ze sztywnością, utratą przytomności i oddaje moczkę i stolec; napady występują jeden raz w miesiącu lub częściej; pomiędzy napadami pacjent ma zaniki pamięci i trudności z koncentracją.	0.552 (0.375-0.71)
Padaczka idiopatyczna	Padaczka, drgawki $\geq$ 1-11 epizodów w roku	pacjent ma nagłe napady dwa do pięciu razy w roku połączone z gwałtownymi skurczami mięśni, sztywnością, utratą przytomności oraz oddaje moczkę i stolec.	0.263 (0.173-0.367)

<http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>, dostęp 26.08.2021 r.]

**Tabela 4. Wartości (bezwzględne) YLL oraz DALY szacowane dla roku 2019 dla pacjentów z Padaczka idiopatyczna**

	Kobiety	Mężczyźni	Obie płcie
YLL	6 151,3 (7 906,6 - 4 513,1)	21 312,2 (26 792,8 - 16 986,2)	27 463,5 (22 730,2 - 33 065,5)
DALY	27 422,8 (40 695,2 - 17 022,8)	45 170,0 (60 734,3 - 32 771,4)	72 592,9 (50 927,9 - 101 243,9)

<http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>, dostęp 26.08.2021 r.]

### 5.3 Technologie alternatywne

Jednym z elementów oceny niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej jest ocena dostępności technologii alternatywnych zalecanych i/lub stosowanych w ocenianym wskazaniu. Technologie alternatywne (komparatory) identyfikowano na podstawie analizy dokumentów EMA, przeglądu wytycznych praktyki klinicznej oraz przeglądu technologii alternatywnych finansowanych ze środków publicznych w Polsce.

Opis komparatora uwzględnia informacje o tym, czy w badaniach rejestracyjnych był stosowany komparator oraz czy komparator jest refundowany w Polsce. W przypadkach braku komparatora weryfikowana jest informacja czy brak komparatora może być uzasadniony. W przypadku niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej oznacza to brak skutecznej opcji terapeutycznej.

#### 5.3.1. Technologie alternatywne wg EMA

Podsumowanie opcji alternatywnych wg EMA

Felbamat, lamotrygina (LTG), topiramant i rufinamid są zatwierdzone w UE jako terapia wspomagająca w leczeniu LGS. Walproinian i klobazam nie są zatwierdzone we wskazaniu zespół Lennox-Gastaut, ale oba są zatwierdzone do stosowania w padaczce w UE i są szeroko stosowane w obu wskazaniach. Walproinian jest

często stosowany w celu zapobiegania początkowemu nawrotowi napadów drgawkowych, a benzodiazepiny (np. diazepam, midazolam, klonazepam lub CLB) są często podawane jednocześnie w celu ograniczenia czasu trwania długotrwałych napadów. Druga linia i późniejsze opcje: styrypentol, topiramát, dietę ketogeniczną, lewetyracetam, bromki i stymulacja nerwu błędnego (VNS), podczas gdy lamotrygina, rufinamid, lakozamid i felbamat są również stosowane w LGS.

Na podstawie dokumentu ChPL i EPAR oraz opisanych w nich badań rejestracyjnych zidentyfikowano następujące technologie, które są komparatorami wobec ocenianej technologii:

- Felbamat, lamotrygina (LTG), topiramát i rufinamid.
- Druga linia: lamotrygina, rufinamid, lakozamid i felbamat.

### 5.3.2. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

W ramach oceny niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej dokonano przeszukania wytycznych praktyki klinicznej odnoszących się do ocenianego wskazania w celu odnalezienia rekomendacji postępowania terapeutycznego dotyczących ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów rekomendowanych do stosowania w danym wskazaniu. Celem przeglądu wytycznych praktyki klinicznej jest potwierdzenie uznania przez specjalistów, praktyków przydatności ocenianej technologii.

Podsumowanie przeglądu wytycznych praktyki klinicznej

Odnaleziono 3 wytyczne (NICE 2019, NICE 2012 i aktualizacja 2021, American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society 2018), które wskazują na stosowanie następujących leków w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennox-Gastauta w wieku pozarodkowym: walproinian sodu, a także NICE wskazuje na rufinamid i topiramát, a wytyczne USA wskazują na rufinamid i klobazam.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 5 Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej**

Organizacja, rok, kraj/zasięg	Rekomendowane interwencje
<a href="#">AANAES 2018</a> (USA)	American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society 2018, USA W przypadku zespołu Lennox-Gastauta stosowanie rufinamidu należy uznać za skuteczne w zmniejszaniu częstości napadów jako terapia dodatkowa (Stopień A) i należy rozważyć stosowanie klobazamu (Stopień B).
<a href="#">NICE 2012/2021</a> (Wielka Brytania)	The National Institute for Health and Care Excellence W leczeniu pierwszego rzutu: <ul style="list-style-type: none"> <li>• nie należy podawać walproinianu sodu kobietom i dziewczętom w wieku rozrodczym (w tym młodym dziewczętom, które prawdopodobnie będą wymagały leczenia w wieku rozrodczym), chyba że inne opcje są nieskuteczne lub nie tolerowane i istnieje program zapobiegania ciąży.</li> <li>• można stosować walproinian sodu u chłopców, mężczyzn i kobiet, którzy nie są w wieku rozrodczym (aktualizacja z 2020).</li> </ul> Leczenie wspomagające: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Jeśli leczenie pierwszego rzutu walproinianem sodu jest nieodpowiednie, nieskuteczne lub nietolerowane, należy zastosować lamotryginę jako leczenie wspomagające u dzieci, młodzieży i dorosłych z zespołem Lennox-Gastauta.</li> <li>• Jeśli leczenie uzupełniające jest nieskuteczne lub nietolerowane, należy rozważyć inne leki przeciwpadaczkowe takie jak to rufinamid i topiramát. (aktualizacja 2021)</li> <li>• Nie należy stosować: karbamazepiny, gabapentyny, okskarbazepiny, pregabaliny, tiagabiny ani wigabatryny.</li> <li>• Felbamat można stosować tylko w ośrodkach zapewniających specjalistyczną opiekę trzeciego stopnia padaczki i gdy leczenie wszystkimi lekami wymienionymi powyżej okazało się nieskuteczne lub nietolerowane.</li> </ul>
<a href="#">NICE 2019</a> (Wielka Brytania)	The National Institute for Health and Care Excellence Kannabidiol z klobazamem jest zalecany jako opcja leczenia napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennox-Gastauta u osób w wieku 2 lat i starszych, tylko jeśli: częstotliwość napadów drgawkowych jest kontrolowana co 6 miesięcy, a leczenie kannabidiolem zostaje przerwane, jeśli częstotliwość napadów nie spadła o co najmniej 30% w porównaniu z 6 miesiącami przed rozpoczęciem leczenia. Osoby z zespołem Lennox-Gastauta mogą otrzymywać kannabidiol z klobazamem, jeśli ich napady padaczkowe nie są kontrolowane wystarczająco dobrze po zastosowaniu 2 lub więcej leków przeciwpadaczkowych.

Na podstawie przeglądu wytycznych praktyki klinicznej zidentyfikowano następujące komparatory wobec ocenianej technologii w analizowanym wskazaniu:

1. Walproinian sodu, w ramach leczenia pierwszej linii.
2. W pierwszej lub kolejnych liniach: topiramát , rufinamid, klobazam

3. W sytuacji, gdy leczenie powyższymi lekami jest nieskuteczne lub nietolerowane: felbamat.

### 5.3.3. Miejsce ocenianej technologii klinicznej w procesie leczenia.

Odnaleziono wytyczne praktyki klinicznej nie odnoszą się do ocenianej technologii.

### 5.3.4. Opcje terapeutyczne finansowane w Polsce

Analizę dostępności opcji terapeutycznych przeprowadzono w oparciu o aktualnie obowiązujące obwieszczenie Ministra Zdrowia, w którym identyfikowane jest wskazanie oraz refundowane opcje terapeutyczne.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 czerwca 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych<sup>1</sup> na dzień 26.08.2021 r., aktualnie w Polsce są finansowane następujące technologie we wskazaniu: w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennoxa-Gastauta (LGS) jako lek wspomagający w skojarzeniu z klobazamem u pacjentów w wieku 2 lat lub starszych:

- Walproinian sodu – katalog A1, gr. limitowa: 161.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postacie farmaceutyczne o przedłużonym uwalnianiu w padaczce oraz 161.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postacie farmaceutyczne o normalnym uwalnianiu
- Lamotrygina – katalog A1, gr. limitowa: 163.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - stałe postacie farmaceutyczne we wskazaniu: padaczka oporna na leczenie; choroba afektywna dwubiegunowa
- Lakozamid – katalog A1, gr. limitowa: 244.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lakozamid - płynne postacie farmaceutyczne oraz 244.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lakozamid - stałe postacie farmaceutyczne
- Diazepam – katalog A1, gr. limitowa: 181.2, Leki przeciwlękowe - diazepam do podawania doustnego we wskazaniu padaczka oraz 181.2, Leki przeciwlękowe - diazepam do podawania doustnego
- Klonazepam – katalog A1, gr. limitowa: 158.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego – benzodiazepiny we wskazaniu padaczka

W pierwszej kolejności komparatorów dla analizowanych interwencji poszukiwano na bazie informacji zawartych w EPAR. W przypadku braku wskazanych komparatorów w dokumentacji rejestracyjnej dostępne alternatywne interwencje weryfikowano w oparciu o „Interna Szczeklika” [red]. P. Gajewski, Medycyna Praktyczna 2020. W dalszej kolejności komparatory dla analizowanej technologii weryfikowano w oparciu o najbardziej aktualne dane pochodzące z wytycznych praktyki klinicznej polskich towarzystw naukowych, następnie europejskich i amerykańskich towarzystw.

## 6. OCENA POPULACJI DOCELOWEJ

Wielkość populacji docelowej oszacowano w oparciu o dostępne dane epidemiologiczne z EPAR oraz najlepsze dostępne źródła dotyczące rozpowszechnienia poszczególnych problemów zdrowotnych. Jeśli technologia medyczna była przedmiotem oceny w Agencji, uwzględniono ponadto dane pochodzące z raportów (analiz weryfikacyjnych) opracowywanych przez AOTMiT.

Tabela 6 Szacowanie wielkości populacji docelowej

<b>Szacowanie populacji – opis</b>
Według Orpha.net częstość występowania zespołu Lennoxa-Gastauta (LGS) jest szacowana na 0,1 - 0,28/ 100 000 osób rocznie.
<b>Populacja docelowa</b>
-

<sup>1</sup> [Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 czerwca 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2021 r.](#)

<b>Zakres min-max</b>
-
<b>Zapadalność</b>
108
<b>Źródła</b>
<a href="https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&amp;data_id=885">https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&amp;data_id=885</a> <a href="https://stat.gov.pl/index.php">https://stat.gov.pl/index.php</a>
<b>Podsumowanie</b>
Zespół Lennox-Gastaut jest chorobą rzadką. Przyrost populacji w skali roku oszacowano na 108 pacjentów.

## 7. OCENA JAKOŚCI DOWODÓW NAUKOWYCH

Wiarygodność badań włączonych do analizy oceniono z zastosowaniem narzędzia z Risk of bias Tool 2.0 w przypadku badań RCT lub z wykorzystaniem skali NICE w przypadku badań jednoramiennych.

Poniżej przedstawiono ocenę jakości badań uwzględnionych w przeglądzie.

### 7.1.1. Ocena jakości badań włączonych do analizy

#### Badanie GWPCARE3

Ocena jakości badania		
Skala oceny	Cochrane	
Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane RoB 2	Randomizacja	niskie
	Ukrycie kodu alokacji	niskie
	Zaślepienie badaczy i pacjentów	niskie
	Zaślepienie oceny wyników	niejasne
	Kompletność danych	niskie
	Selektywne raportowanie wyników	niskie
	Inne czynniki	niskie

We wszystkich domenach ryzyko błędu określono jako niskie, jedynie w przypadku domeny "Zaślepienie oceny wyników" określono jako niejasne.

#### Badanie GWPCARE4

Ocena jakości badania		
Skala oceny	Cochrane	
Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane RoB 2	Randomizacja	niskie
	Ukrycie kodu alokacji	niskie
	Zaślepienie badaczy i pacjentów	niskie
	Zaślepienie oceny wyników	niejasne
	Kompletność danych	niskie
	Selektywne raportowanie wyników	niskie
	Inne czynniki	niskie

We wszystkich domenach ryzyko błędu określono jako niskie, jedynie w przypadku domeny "Zaślepienie oceny wyników" określono jako niejasne.

### 7.1.2. Podsumowanie oceny jakości dowodów naukowych

Produkt leczniczy Epidyolex w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennoxa-Gastauta (LGS) jako lek wspomagający w skojarzeniu z klobazamem u pacjentów w wieku 2 lat lub starszych, został zarejestrowany przez EMA na podstawie dwóch badań rejestracyjnych: GWPCARE3 (GWEP1414) i GWPCARE4 (GWEP1423). Badania te są: III fazy, RCT, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe. Dokonano oceny jakości badań wg Cochrane RoB 2. Analogicznie w badaniu GWPCARE3 i GWPCARE4, we wszystkich domenach ryzyko błędu określono jako niskie, jedynie w przypadku domeny "Zaślepienie oceny wyników" określono jako niejasne.

## 8. OCENA SIŁY INTERWENCJI

W poniższych tabelach przedstawiono skrótową charakterystykę oraz kluczowe wyniki uwzględnionych badań.

### Badanie GWPCARE3

<b>Nazwa badania</b>	GWPCARE3 (GWEP1414)	
<b>Ocena siły interwencji - typ badania</b>	RCT III fazy, randomizacja równoległa, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe	
<b>Charakterystyka badania</b>	Komparator z badania	placebo
	Okres obserwacji	4,5 msc
	Okres leczenia	14 tygodni, w tym 2-tygodniowy okres dostosowywania dawki i 12-tygodniowa faza dawki podtrzymującej
	Liczba pacjentów	225 pacjentów (I ramię: CBD-OS 10mg/kg/dobę (n=76); II ramię: CBD-OS 20mg/kg/dobę (n=73); III ramię: placebo (n=76))
<b>Punkty końcowe związane z bezpieczeństwem</b>		
Punkt końcowy 1	<b>Dyskontynuacja leczenia</b>	
	Drugorzędowy Łącznie 8 pacjentów przestało stosować leczenie (CBD lub PLC) z powodu działań niepożądanych (6 osób w grupie CBD20, 1 w grupie CBD10 oraz 1 z PLC).	
Punkt końcowy 2	<b>Najczęstsze AEs</b>	
	Drugorzędowy Najczęstsze zdarzenia niepożądane to: senność, zmniejszony apetyt, biegunka, infekcja górnych dróg oddechowych, gorączka i wymioty.	
Punkt końcowy 3	<b>Zdarzenia niepożądane</b>	
	Drugorzędowy AEs odnotowano u 77/82 pacjentów (94%) w grupie CBD20, u 56/67 (84%) w grupie CBD10 i 55/76 (72%) w grupie PLC. 89% tych AEs określono jako łagodne lub umiarkowane.	
<b>Punkty końcowe zastępcze / surogaty</b>		
Punkt końcowy 1	<b>Procentowa zmiana całkowitej częstości napadów względem wartości wyjściowych [% , mediana]</b>	
	Drugorzędowy	
	Parametr statystyczny inny 1	MD
	Wartość	-19.47
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	-30.37
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica	-7.47
	Wartość p	0,0015
	Wartość w ramieniu interwencji	Wartość: -36.44
		Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: -64.5
		Przedział ufności (95%CI) - górna granica: -10.8
	Wartość w ramieniu komparatora	Wartość: -18.47
		Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: -39
		Przedział ufności (95%CI) - górna granica: 0.5
Opis	Porównanie CBD-OS 10 mg/kg/dobę vs PLC	
Parametr statystyczny inny 2	MD	

	Wartość	-18.76	
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	-31.8	
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica	-4.43	
	Wartość p	0,0091	
	Wartość w ramieniu interwencji	Wartość: -38.4 Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: -64.6 Przedział ufności (95%CI) - górna granica: -0.7	
	Wartość w ramieniu komparatora	Wartość: -18.47 Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: -39 Przedział ufności (95%CI) - górna granica: 0.5	
	Opis	Porównanie CBD-OS 20 mg/kg/dobę vs PLC	
Punkt końcowy 2	<b>Procentowa zmiana względem wartości wyjściowych liczby napadów padaczkowych występujących w ciągu 28 dni w okresie leczenia [% , mediana]</b>		
	Pierwszorzędowy		
	Parametr statystyczny inny 1	MD	
	Wartość	-21.57	
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	-34.79	
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica	-6.67	
	Wartość p	0,0047	
	Wartość w ramieniu interwencji	Wartość: -41.86 Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: -72.4 Przedział ufności (95%CI) - górna granica: -1.3	
	Wartość w ramieniu komparatora	Wartość: -17.17 Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: -37.1 Przedział ufności (95%CI) - górna granica: 0.9	
	Opis	Porównanie CBD-OS 20 mg/kg/dobę vs PLC	
	Parametr statystyczny inny 2	MD	
	Wartość	-19.19	
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	-31.24	
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica	-7.69	
	Wartość p	0,0016	
	Wartość w ramieniu interwencji	Wartość: -37.16 Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: -63.8 Przedział ufności (95%CI) - górna granica: -37.1	
	Wartość w ramieniu komparatora	Wartość: -17.17 Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: -37.1 Przedział ufności (95%CI) - górna granica: 0.9	
	Opis	Porównanie CBD-OS 10 mg/kg/dobę vs PLC	
	Punkt końcowy 3	<b>Odsetek pacjentów z co najmniej 50% zmniejszeniem częstości napadów padaczkowych</b>	
		Drugorzędowy	
Parametr statystyczny względny 1		OR	
Wartość		3.27	
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica		1.47	
Przedział ufności (95%CI) - górna granica		7.26	
Wartość p		0,0030	
Wartość w ramieniu interwencji		Wartość: 35.6	

	Wartość w ramieniu komparatora	Wartość: 14.5
	Opis	Porównanie CBD-OS 10 mg/kg/dobę vs PLC
	Parametr statystyczny względny 2	OR
	Wartość	3.85
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	1.75
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica	8.47
	Wartość p	0,0006
	Wartość w ramieniu interwencji	Wartość: 39.5
	Wartość w ramieniu komparatora	Wartość: 14.5
	Opis	Porównanie CBD-OS 20 mg/kg/dobę vs PLC
Punkt końcowy 4	<b>Wynik S/CGIC (Subject/Caregiver Global Impression of Change)</b>	
	Drugorzędowy	
	Parametr statystyczny względny 1	OR
	Wartość	2.57
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	1.41
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica	4.66
	Wartość p	0,0020
	Opis	Porównanie CBD-OS 10 mg/kg/dobę vs PLC
	Parametr statystyczny względny 2	OR
	Wartość	1.83
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	1.02
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica	3.3
	Wartość p	0,0439
	Opis	Porównanie CBD-OS 20 mg/kg/dobę vs PLC
	Wynik S/CGIC podczas ostatniej wizyty wg kategorii (CBD-OS 20 mg/kg/dobę vs CBD-OS 10 mg/kg/dobę vs PLC [%]): 1. Bardzo duża poprawa: 8,0 vs 12,3 vs 1,3; 2. Znaczna poprawa: 20,0 vs 19,2 vs 10,7; 3. Nieznaczna poprawa: 29,3 vs 34,2 vs 32,0; 4. Bez zmian: 33,3 vs 28,8 vs 46,7; 5. Nieznaczne pogorszenie: 8,0 vs 4,1 vs 5,3; 6. Znaczne pogorszenie: 1,3 vs 1,4 vs 4,0; 7. Bardzo duże pogorszenie: 0 vs 0 vs 0.	
<b>Ograniczenia badania</b>		
Opis ograniczeń	Kannabidiol był stosowany jako terapia dodana do konwencjonalnego leku przeciwpadaczkowego, część pacjentów przyjmowała wiele leków jednocześnie, dlatego istniała możliwość interakcji lek-lek i brak jest aktualnie badań oceniających wpływ tego na skuteczność czy bezpieczeństwo terapii. W szczególności potencjalne interakcje z walproinianem i klobazamem wymagają dodatkowych badań. LPP stosowane dodatkowo w skojarzeniu: walproinian, klobazam, lamotrygina, lewetyracetam, rufinamid. Czas obserwacji wynosił jedynie 14 tygodni.	
<b>Dodatkowe informacje</b>		
Komentarz	LPP stosowane dodatkowo w skojarzeniu: walproinian, klobazam, lamotrygina, lewetyracetam, rufinamid. Do badania byli włączani pacjenci w wieku 2-55 lat z kliniczną diagnozą LGS, ≥2 napady padaczkowe każdego tygodnia podczas 28-dniowego okresu początkowego, pomimo przyjmowania ≥1 LPP w stabilnej dawce przez ≥4 tygodnie	

#### Badanie GWPCARE4

Nazwa badania	GWPCARE4 (GWEP1423)	
Ocena siły interwencji - typ badania	RCT III fazy, randomizacja równoległa, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe	
	Komparator z badania	placebo

<b>Charakterystyka badania</b>	Okres obserwacji	4,5 msc.
	Okres leczenia	14 tygodni, w tym 2-tygodniowy okres dostosowywania dawki i 12-tygodniowa faza dawki podtrzymującej
	Liczba pacjentów	171 pacjentów (interwencja 86 vs komparator 85)
<b>Punkty końcowe związane z bezpieczeństwem</b>		
Punkt końcowy 1	<b>Zdarzenia niepożądane</b>	
	Drugorzędowy	
	Łącznie odnotowano zdarzenia niepożądane u 74/86 (86%) pacjentów z grupy interwencji i 59/85 (69%) w grupie placebo. 78% AE z grupy interwencji i 97% z grupy PLC określono jako łagodne lub umiarkowane.	
Punkt końcowy 2	<b>Najczęstsze zdarzenia niepożądane (&gt;10% pacjentów)</b>	
	Drugorzędowy	
	Najczęstsze AE w grupie interwencji to: biegunka, senność, gorączka, zmniejszony apetyt i wymioty.	
Punkt końcowy 3	<b>Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem</b>	
	Drugorzędowy	
	CBD20 53/86 (62%) pacjentów vs PLC 29/85 (34%)	
<b>Punkty końcowe zastępcze / surogaty</b>		
Punkt końcowy 1	<b>Odsetek pacjentów z co najmniej 50% zmniejszeniem częstości napadów padaczkowych</b>	
	Drugorzędowy	
	Parametr statystyczny względny 1	OR
	Wartość	2.57
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	1.33
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica	4.97
	Wartość p	0,0043
	Wartość w ramieniu interwencji	Wartość: 44.2
Wartość w ramieniu komparatora	Wartość: 23.5	
Punkt końcowy 2	<b>Procentowa zmiana całkowitej częstości napadów względem wartości wyjściowych [% , mediana]</b>	
	Drugorzędowy	
	Parametr statystyczny inny 1	MD
	Wartość	-21.13
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	-33.26
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica	-9.37
	Wartość p	0,0005
	Wartość w ramieniu interwencji	Wartość: -41.24
		Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: -62.8
		Przedział ufności (95%CI) - górna granica: -13
Wartość w ramieniu komparatora	Wartość: -13.7	
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: -45	
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica: 7.3	
Punkt końcowy 3	<b>Procentowa zmiana względem wartości wyjściowych liczby napadów padaczkowych występujących w ciągu 28 dni w okresie leczenia [mediana%]</b>	
	Pierwszorzędowy	
	Parametr statystyczny inny 1	MD
	Wartość	-17.21
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	-30.32
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica	-4.09
	Wartość p	0,0135
Wartość w ramieniu interwencji	Wartość: -43.9	
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: -69.6	
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica: -1.9	



	Wartość w ramieniu komparatora	Wartość: -21.8 Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: -45.7 Przedział ufności (95%CI) - górna granica: 1.7
Punkt końcowy 4	<b>Wynik S/CGIC (Subject/Caregiver Global Impression of Change)</b>	
	Drugorzędowy	
	Parametr statystyczny względny 1	OR
	Wartość	2.54
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	1.45
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica	4.47
	Wartość p	0,0012
		Wynik S/CGIC podczas ostatniej wizyty wg kategorii (CBD-OS 20 mg/kg/dobę vs PLC [%]: 1. Bardzo duża poprawa: 17,9 vs 5,9; 2. Znaczna poprawa: 16,7 vs 10,6; 3. Nieznaczna poprawa: 23,8 vs 17,6; 4. Bez zmian: 32,1 vs 50,6; 5. Nieznaczne pogorszenie: 8,3 vs 10,6; 6. Znaczne pogorszenie: 1,2 vs 2,4; 7. Bardzo duże pogorszenie: 0 vs 2,4.
<b>Ograniczenia badania</b>		
Opis ograniczeń	Kannabidiol był stosowany jako terapia dodana do konwencjonalnego leku przeciwpadaczkowego, część pacjentów przyjmowała wiele leków jednocześnie, dlatego istniała możliwość interakcji lek-lek i brak jest aktualnie badań oceniających wpływ tego na skuteczność czy bezpieczeństwo terapii. W szczególności potencjalne interakcje z walproinianem i klobazamem wymagają dodatkowych badań. LPP stosowane dodatkowo w skojarzeniu: walproinian, klobazam, lamotrygina, lewetyracetam, rufinamid. Dodatkowo przebadano tylko jedną dawkę kannabidiolu. Kolejnym ograniczeniem może być stosowanie różnych skal, takich jak C-SSRS, u pacjentów z upośledzeniem umysłowym. Różnorodność etniczna w tym badaniu była niewielka (90% pacjentów rasy kaukaskiej). Czas obserwacji wynosił jedynie 14 tygodni.	
<b>Dodatkowe informacje</b>		
Komentarz	Włączani do badania byli pacjenci w wieku 2-55 lat z kliniczną diagnozą LGS, $\geq 2$ napady padaczkowe każdego tygodnia podczas 28-dniowego okresu początkowego, pomimo przyjmowania $\geq 1$ LPP w stabilnej dawce przez $\geq 4$ tygodnie. LPP stosowane dodatkowo w skojarzeniu: walproinian, klobazam, lamotrygina, lewetyracetam, rufinamid.	

### Bezpieczeństwo na podstawie ChPL

Profil bezpieczeństwa kannabidiol w dawce stosowanego w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennox-Gastaut (LGS) jako lek wspomagający w skojarzeniu z klobazamem u pacjentów w wieku 2 lat lub starszych oceniano na podstawie danych pochodzących z ChPL. Najczęstsze działania niepożądane przedstawiono w tabeli.

Najczęściej występujące działania niepożądane to: senność, zmniejszenie łaknienia, biegunka, gorączka, zmęczenie i wymioty.

Najczęstszą przyczyną przerwania leczenia było zwiększenie aktywności aminotransferaz.

AE występujące bardzo często ( $\geq 1/10$ ):

- Zaburzenia metabolizmu i odżywiania: zmniejszone łaknienie
- Zaburzenia układu nerwowego: senność
- Zaburzenia żołądka i jelit: biegunka, wymioty
- Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: gorączka, zmęczenie

AE występujące często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ):

- Zakażenia i zarażenia pasożytnicze: zapalenie płuc, zakażenie dróg moczowych
- Zaburzenia psychiczne: rozdrażnienie, agresja
- Zaburzenia układu nerwowego: letarg, napady padaczkowe
- Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: kaszel
- Zaburzenia żołądka i jelit: nudności

- Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: zwiększenie aktywności AspAT, zwiększenie aktywności AIAT, zwiększenie aktywności GGT, wysypka, zmniejszenie masy ciała.

## 9. SZACOWANIE LYG

Dla ocenianej interwencji nie przeprowadzono analizy.

## 10. ZAGRANICZNE REKOMENDACJE REFUNDACYJNE

W celu odnalezienia informacji na temat statusu refundacyjnego ocenianej technologii w innych krajach przeprowadzono wyszukiwanie rekomendacji finansowych następujących krajów i instytucji:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

W wyniku wyszukiwania odnaleziono rekomendacje refundacyjne odnoszące się do ocenianej technologii.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 13. Zagraniczne rekomendacje refundacyjne**

Organizacja, rok, zasięg/kraj	Wynik oceny	Uzasadnienie
<a href="#">NCPE 2020</a> (Irlandia)	negatywna	Wskazanie: W leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennox-Gastauta (LGS) jako lek wspomagający w skojarzeniu z klobazamem u pacjentów w wieku 2 lat lub starszych. Rekomendacja negatywna warunkowa NCPE nie zaleca finansowania produktu leczniczego Epidyolex ze środków publicznych, chyba, że podmiot odpowiedzialny poprawi efektywność kosztową terapii.
<a href="#">NICE 2019</a> (Wielka Brytania)	pozytywna warunkowa	Wskazanie: W leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennox-Gastauta (LGS) jako lek wspomagający w skojarzeniu z klobazamem u pacjentów w wieku 2 lat lub starszych. Rekomendacja pozytywna pod warunkiem, że częstotliwość napadów padaczkowych jest sprawdzana co 6 miesięcy, a kannabidiol jest odstawiany, jeśli częstotliwość nie spadła o co najmniej 30% w porównaniu z 6 miesiącami przed rozpoczęciem leczenia oraz firma dostarcza kannabidiol zgodnie z umową handlową. Badania kliniczne pokazują, że kannabidiol zmniejsza liczbę napadów padaczkowych w porównaniu ze zwykłą terapią. Oszacowania dotyczące efektywności kosztowej dla kannabidiolu są niepewne ze względu na niektóre założenia modelu firmy.
<a href="#">SMC 2020</a> (Szkocja)	pozytywna	Wskazanie: W leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennox-Gastauta (LGS) jako lek wspomagający w skojarzeniu z klobazamem u pacjentów w wieku 2 lat lub starszych. Produkt leczniczy Epidyolex jest zaakceptowany do stosowania w ramach NHS w Szkocji. W dwóch badaniach fazy III, kontrolowanych placebo, kannabidiol zmniejszał częstość napadów padaczkowych w grupie dzieci i dorosłych (w wieku od 2 do 55 lat) leczonych klobazamem z zespołem LennoxGastauta, który był niewystarczająco kontrolowany przez inne leki przeciwpadaczkowe.
<a href="#">G-BA 2021</a> (Niemcy)	pozytywna	Wskazanie: terapia skojarzona z klobazamem pacjentów od 2 roku życia z zespołem Lennox-Gastauta (LGS) lub zespołem Dravet (DS) W badaniach uzyskano wyniki dotyczące śmiertelności, zachorowalności i skutków ubocznych. W rozważanej subpopulacji nie wystąpiły żadne zgony. W kategorii zachorowalności zmniejszenie częstości napadów jest ważnym celem terapeutycznym

		w tym wskazaniu i ma duże znaczenie kliniczne. Dowody wskazują na znaczną dodatkową korzyść zdrowotną.
<b>HAS 2020 (Francja)</b>	pozytywna	Wskazanie: terapia wspomagająca napady padaczkowe związane z zespołem Lennox-Gastauta (LGS) lub zespołem Dravet (DS) w połączeniu z klobazamem dla pacjentów od 2 roku życia. Zespół Lennox-Gastauta i zespół Draveta to ciężkie postacie lekoopornej encefalopatii padaczkowej, powodujące opóźnienie rozwoju neuropoznawczego i znaczne pogorszenie jakości życia pacjentów i ich opiekunów. Epidyolex to objawowe leczenie napadów związanych z zespołem Lennox-Gastauta i zespołem Draveta. Stosunek skuteczności do działań niepożądanych leku Epidyolex jest wysoki. Istnieje ograniczona liczba alternatyw leczniczych.

## 11. OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA

Podczas analizy zebranych dowodów naukowych dla technologii Epidyolex (kannabidiol) we wskazaniu: w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennox-Gastauta (LGS) jako lek wspomagający w skojarzeniu z klobazamem u pacjentów w wieku 2 lat lub starszych zidentyfikowano następujące ograniczenia:

Główne ograniczenia badań rejestracyjnych GWPCARE3 i GWPCARE4 to: kannabidiol był stosowany jako terapia dodana do konwencjonalnego leku przeciwpadaczkowego, część pacjentów przyjmowała wiele leków jednocześnie, dlatego istniała możliwość interakcji lek-lek i brak jest aktualnie badań oceniających wpływ tego na skuteczność czy bezpieczeństwo terapii. W szczególności potencjalne interakcje z walproinianem i klobazamem wymagają dodatkowych badań. LPP stosowane dodatkowo w skojarzeniu: walproinian, klobazam, lamotrygina, lewetyracetam, rufinamid. Dodatkowo w badaniu GWPCARE4 przebadano tylko jedną dawkę kannabidiolu. Kolejnym ograniczeniem może być stosowanie różnych skal, takich jak C-SSRS, u pacjentów z upośledzeniem umysłowym. Czas obserwacji w badaniach wynosił jedynie 14 tygodni. Wskazanie rejestracyjne preparatu Epidyolex zarejestrowany jest w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennox-Gastauta (LGS) jako lek wspomagający w skojarzeniu z klobazamem u pacjentów w wieku 2 lat lub starszych. Należy zauważyć, że aktualnie klobazam nie jest refundowany w Polsce. Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (transferability): Różnorodność etniczna w badaniach była niewielka (90% pacjentów rasy kaukaskiej). Badanie GWPCARE3 było przeprowadzone w 30 ośrodkach (USA, Hiszpania, Wielka Brytania, Francja), natomiast badanie GWPCARE4 przeprowadzono w 24 ośrodkach, w tym także w Polsce.

## 12. DODATKOWE INFORMACJE

Na stronie internetowej amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration, FDA), Europejskiej Agencji Leków (EMA) oraz polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) nie odnaleziono alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Epidyolex.

## 13. PIŚMIENNICTWO

Tabela 14 Źródła danych/Bibliografia

<a href="https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/epidyolex">https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/epidyolex</a>
{ <a href="https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02224560">https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02224560</a> , <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02224690">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02224690</a> }