



Rekomendacja nr 111/2021

z dnia 8 października 2021 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Epidyolex (kannabidiol) we wskazaniu: napady padaczkowe związane z zespołem Lennox-Gastaut – pacjent pediatryczny

Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Epidyolex (kannabidiol) we wskazaniu: napady padaczkowe związane z zespołem Lennox-Gastaut u pacjenta pediatrycznego.

Uzasadnienie rekomendacji

W ocenie wzięto przede wszystkim pod uwagę wyniki analizy klinicznej, w której przedstawiono dwa badania kliniczne z randomizacją (RCT) bezpośrednio porównujące stosowanie kannabidiolu (CBD) względem placebo (PLC). W RCT populację stanowili pacjenci z zespołem Lennox-Gastaut (LGS), w tym 60-70% stanowili pacjenci w wieku 2-17 lat. Wyniki RCT zostały poddane metaanalizie dla wybranych punktów końcowych. Różnice istotne statystycznie na korzyść ocenianej terapii uzyskano w odniesieniu do spadku całkowitej liczby drgawkowych napadów padaczkowych o co najmniej 75%, o co najmniej 50% oraz o co najmniej 25% względem początkowej liczby napadów u danego pacjenta po 14 tygodniach terapii. Oceniono także zwiększenie liczby napadów padaczkowych o $\geq 25\%$ po 14 tygodniach leczenia – różnica pomiędzy CBD i PLC nie była istotna statystycznie.

Rozważono także wyniki trwającego 48 tygodni okresu obserwacji przedłużonej fazy otwartej powyższych badań. Mediana procentowej miesięcznej redukcji częstości drgawkowych napadów padaczkowych w porównaniu do wartości początkowych wyniosła 48,2% (rozstęp ćwiartkowy 10-80%). W okresie obserwacji od 1 do 12 tygodnia terapii mediana liczby napadów na miesiąc spadła z 80 do 37,7.

Profil bezpieczeństwa leku jest akceptowalny. Nasilenie większości zdarzeń niepożądanych było łagodne lub umiarkowane. Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi były biegunka, senność i drgawki.

Stosowanie CBD w leczeniu LGS jest rekomendowane przez wytyczne szkockie (SIGN 2021) oraz belgijskie (BGE 2020) jako opcja terapeutyczna w II lub dalszych liniach leczenia LGS u dzieci, młodzieży i dorosłych pacjentów. Autorzy szkockiej rekomendacji wskazują, że CBD



można rozważyć jako terapię wspomagającą w połączeniu z klobazamem dla dzieci od drugiego roku życia. Autorzy stanowiska AES 2019 wskazują, że CBD jest umiarkowanie skuteczny w leczeniu pacjentów z napadami w LGS.

Rekomendacje refundacyjne dla produktu Epidyolex w leczeniu zespołu Lennox-Gastaut nie są zgodne. Rekomendacje niemieckie (G-BA 2021), francuskie (HAS 2020), szkockie (SMC 2020) oraz brytyjskie (NICE 2019) były pozytywne (brytyjskie pod warunkiem obniżenia ceny) natomiast irlandzkie (NCPE 2021) i szwedzkie (TLV 2020) były negatywne ze względu na koszty i niepewność związaną z długotrwałym efektem działania kannabidiolu.

Biorąc pod uwagę, że dane pochodzące z badań wysokiej jakości potwierdzają efektywność kliniczną kannabidiolu w leczeniu napadów padaczkowych w przebiegu zespołu Lennox-Gastaut oraz rzadkość schorzenia i ograniczony wpływ na budżet płatnika, zasadnym jest wydanie rekomendacji pozytywnej.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego: Epidyolex, Cannabidiolum, roztwór doustny 100 mg/ml, we wskazaniu: napady padaczkowe związane z zespołem Lennox-Gastaut – pacjent pediatryczny, na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r. poz. 523, z późn. zm.). Wskazany produkt sprowadzany jest z zagranicy w oparciu o art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2021 r. poz. 974).

Problem zdrowotny

Zespół Lennox-Gastaut (LGS, ang. *Lennox-Gastaut syndrome*) stanowi jeden z rodzajów dziecięcych padaczek. Stan neurologiczny i wynik badania rezonansu magnetycznego głowy zależą od etiologii choroby. Przeważnie LGS wiąże się z podatnością genetyczną nakładającą się na zmiany strukturalne. Etiologię choroby udaje się zdefiniować u blisko 75% chorych. W pozostałych przypadkach LGS powstaje *de novo* u uprzednio zdrowych osób. Dotychczas dla LGS nie zdefiniowano markera biologicznego. Początek objawów zespołu w przeważającej większości przypadków pojawia się przed ukończeniem 4. roku życia, niekiedy później – do 8. roku życia. Zachorowanie po 10. roku życia jest niezwykle rzadkie.

U blisko połowy chorych LGS jest konsekwencją ewoluowania zespołu Westa. Z powodu braku typowych dla tego zespołu rodzajów napadów oraz zmienności obrazu klinicznego w czasie trwania choroby, ustalenie jednoznacznego rozpoznania jest utrudnione. Kryteria diagnostyczne zawierają triadę objawów: różne formy napadów, nieprawidłowe wyniki badań elektroencefalograficznych, zaburzenia funkcji poznawczych.

Zespół Lennox-Gastaut obejmuje 5-10% pacjentów z padaczką i stanowi 1-2% padaczek dziecięcych. Występuje u dzieci po 2 roku życia z częstością 0,7-3,1%. Szacuje się, że stanowi 1-4% wszystkich przypadków dziecięcej padaczki. Dotyka nieznacznie częściej chłopców niż dziewcząt. Częstość występowania wynosi 1/młn/rok, rozpowszechnienie zaś – 15/100 tys.

Rokowanie w LGS jest niekorzystne zarówno pod względem remisji napadów, jak i rozwoju intelektualnego, który jest prawidłowy jedynie u 10% chorych. Oprócz chorób współistniejących w LGS stwierdza się zwiększoną śmiertelność o 5-17%. Ponad połowa zgonów jest bezpośrednio wynikiem powikłań związanych z napadem padaczkowym.

Alternatywna technologia medyczna

Obecnie w Polsce zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 20 sierpnia 2021 r. finansowanych jest siedem substancji czynnych stosowanych we wskazaniu padaczka lekooporna: wigabatryna, gabapentyna, lamotrygina, lewetyracetam, okskarbazepina, tiagabina i topiramát. Ponadto w padaczce refundowane są: kwas walproinowy, walproinian sodu, karbamazepina, klonazepam, diazepam, etosuksymid, fenobarbital i fenytoina.

Z przeglądu odnalezionych wytycznych klinicznych wynika, iż w leczeniu padaczki lekoopornej można oprócz kannabidiolu (CBD) w skojarzeniu z klobazamem zastosować szerokie spektrum leków przeciwpadaczkowych takich jak: topiramát, okskarbazepina, lakozamid, rufinamid, klobazam, lamotrygina. Wytyczne NICE 2021 dodatkowo rekomendują w przypadku niepowodzenia terapii lekami przeciwpadaczkowymi I i kolejnych linii (walproinian sodu, lamotrygina, rufinamid i topiramát) rozważenie zastosowania terapii felbamatem. Jednocześnie nie zalecają stosowania w LGS: karbamazepiny, gabapentyny, okskarbazepiny, pregabaliny, tiagabiny i wigabatryny. Alternatywnie do leków przeciwpadaczkowych u chorych z LGS zastosować można leki sterydowe, dożylnie immunoglobuliny, ketaminę, izofluran, lidokainę, dietę ketogeniczną (PTE 2018), głęboką stymulację nerwu błędnego lub głęboką stymulację mózgu (BGE 2020).

Rozpatrywane zlecenie dotyczy pacjenta z padaczką lekooporną związaną z LGS, który był leczony następującymi lekami: wigabatryna, kwas walproinowy, topiramát, walproinian sodu, lewetyracetam, lamotrygina, klobazam, prymidon, fenytoina, lakozamid, rufinamid, metyloprednizolon, a także zastosowano u niego terapię olejem CBD oraz dietę ketogenną. Spośród leków przeciwpadaczkowych zalecanych do stosowania w leczeniu LGS u pacjenta nie stosowano jedynie felbamatu, przy czym nie odnaleziono informacji, aby był on zarejestrowany na terytorium RP.

Odpowiedź na leczenie w padaczce lekoopornej w zespole Lennox-Gastaut jest kwestią indywidualną, więc jako alternatywną opcję terapeutyczną dla kannabidiolu przyjęto najlepsze leczenie wspomagające (BSC, ang. *best supportive care*).

Opis wnioskowanego świadczenia

Epidyolex jest lekiem zawierającym substancję czynną kannabidiol. Jest wskazany do stosowania w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennox-Gastaut (LGS) lub z zespołem Dravet (DS) jako lek wspomagający w skojarzeniu z klobazamem u pacjentów w wieku 2 lat lub starszych, a także jako lek wspomagający w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem stwardnienia guzowatego (TSC, ang. *tuberous sclerosis complex*) u pacjentów w wieku 2 lat lub starszych. Kannabidiol zmniejsza nadpobudliwość neuronalną poprzez modulację wewnątrzkomórkowego wapnia za pośrednictwem sprzężonego z białkiem G receptora 55 (GPR55) i kanałów receptorów przejściowego potencjału waniloidowego 1 (TRPV-1), a także modulację przekazywania sygnałów za pośrednictwem adenozyiny poprzez hamowanie wychwyty komórkowego adenozyiny przez równoważący transporter nukleozydowy 1 (ENT-1).

Wskazanie wnioskowane zawiera się we wskazaniach rejestracyjnych.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa),

którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

W wyniku systematycznego przeglądu baz publikacji medycznych zidentyfikowano dwie pozycje spełniające kryteria włączenia do analizy. Pierwszą jest przegląd systematyczny z metaanalizą Brigo 2021, którego celem była ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa leków przeciwpadaczkowych, w tym terapii kannabidiolem (CBD) w leczeniu zespołu Lennox-Gastaut (LGS). Dla terapii CBD do przeglądu włączono dwa badania RCT: GWPCARE3 (publikacja pełnotekstowa Devinsky 2018) oraz GWPCARE4 (publikacja pełnotekstowa Thiele 2018). Drugą ze zidentyfikowanych publikacji jest Thiele 2019 opisująca otwarte badanie GWPCARE5, którego celem była m.in. ocena bezpieczeństwa i skuteczności terapii CBD u pacjentów włączonych do badań RCT: GWPCARE3 i GWPCARE4 na podstawie obserwacji długoterminowej (48 tygodni). W badaniu GWPCARE3 około 70% pacjentów w każdej z grup było w wieku od 2 do 55 lat, zaś w badaniu GWPCARE4 odsetek pacjentów w podanym przedziale wiekowym wyniósł 65% w grupie CBD i 67% w grupie PLC.

Skuteczność

Przegląd systematyczny z metaanalizą Brigo 2021

Zmiana liczby napadów padaczkowych

Synteza ilościowa została przeprowadzona dla dychotomicznych punktów końcowych w postaci redukcji liczby napadów padaczkowych o $\geq 25\%$, $\geq 50\%$ i $\geq 75\%$ w grupie stosującej CBD w porównaniu do grupy placebo (PLC). Osiągnięcie punktu końcowego oceniano po 14 tygodniach leczenia. Punktem odniesienia (ang. *baseline*) była liczba napadów padaczkowych w czasie 28 dni poprzedzających rozpoczęcie terapii.

W publikacji Devinsky 2018 wyjściowa mediana całkowitej liczby napadów padaczkowych w czasie 28 dni poprzedzających rozpoczęcie terapii wyniosła 165,5 (rozstęp ćwiartkowy/IQR 81,3-359,0) w grupie przyjmującej CBD w dawce 10 mg, 174,3 (IQR 82,7-392,4) w grupie przyjmującej CBD w dawce 20 mg oraz 180,6 (90,4-431,3) w grupie przyjmującej placebo. W publikacji Thiele 2018 wyjściowa mediana całkowitej liczby napadów padaczkowych w czasie 28 dni poprzedzających rozpoczęcie terapii wyniosła 144,6 (IQR 72,0-385,7) w grupie przyjmującej kannabidiol oraz 176,7 (IQR 68,6-359,5) w grupie przyjmującej placebo.

W metaanalizie Brigo 2021 największą różnicę pomiędzy uzyskiwanymi efektami w grupie CBD względem PLC zaobserwowano dla punktu końcowego w postaci spadku liczby drgawkowych napadów padaczkowych o $\geq 75\%$ po 14 tygodniach leczenia względem początkowej liczby napadów u danego pacjenta. W grupie CBD punkt końcowy wystąpił w sumie u 44 z 235 pacjentów (18,72%), zaś w grupie PLC u 9 ze 161 pacjentów (5,59%). Ryzyko względne (RR, ang. *relative risk*) dla omawianego punktu końcowego terapii CBD vs PLC wyniosło 3,51 (95%CI: 1,24; 9,92; $p = IS$).

Redukcja całkowitej liczby drgawkowych napadów padaczkowych o $\geq 50\%$ po 14 tygodniach leczenia względem początkowej liczby napadów u danego pacjenta wystąpiła w sumie u 94 z 235 pacjentów (40,00%) w grupie CBD i 31 z 161 pacjentów (19,25%) w grupie PLC (RR 2,12; 95%CI: 1,48; 3,03; $p = IS$).

Najszerszym z ocenianych zakresów wystąpienia efektu była redukcja liczby napadów padaczkowych po 14 tygodniach leczenia względem początkowej liczby napadów u danego pacjenta o $\geq 25\%$. W grupie CBD punkt końcowy osiągnięto u 148 z 235 pacjentów (63,79%), zaś w grupie PLC u 70 ze 161 pacjentów (43,48%). Ryzyko względne wyniosło RR 1,45 (95%CI: 1,19; 1,78; $p = IS$).

Oceniono także zwiększenie liczby napadów padaczkowych o $\geq 25\%$ po 14 tygodniach leczenia. Różnica między grupą CBD i PLC nie była istotna statystycznie (RR 0,71; 95%CI: 0,33; 1,53; $p = NS$).

Ogólne wrażenie zmiany stanu w ocenie pacjenta lub opiekuna – skala Global Impression of Change

Skala Global Impression of Change składa się z siedmiu stopni – trzy kategorie poprawy (lekka poprawa, znaczna poprawa lub bardzo duża poprawa), kategoria neutralna oraz trzy kategorie pogorszenia

(nieznacznie gorzej, znacznie gorzej lub dużo gorzej). Po 14 tygodniach leczenia poprawę zgłosiło w sumie 140 z 232 pacjentów (60,34%) w grupie CBD oraz 62 z 160 pacjentów (38,75%) w grupie PLC (RR 1,52; 95%CI: 1,22; 1,89; p = IS).

Wyniki długookresowe z fazy otwartej, przedłużonej badań GWPCARE3 i GWPCARE4 - Thiele 2019

Mediana procentowej miesięcznej redukcji częstości drgawkowych napadów padaczkowych w porównaniu do wartości początkowych wyniosła 48,2% (IQR 10-80%), ze zmianą mediany napadów z 80 do 37,7 napadów na miesiąc w okresie obserwacji od 1 do 12 tygodnia leczenia.

Mediana procentowej miesięcznej redukcji częstości napadów padaczkowych utrzymywała się w przedziale od 56-60% do 48 tygodnia leczenia. U 23 z 364 pacjentów (6%) stwierdzono brak napadów padaczkowych w ciągu ostatnich 12 tygodni obserwacji, a u 8 z 364 pacjentów (2%) odnotowano brak napadów padaczkowych przez cały okres leczenia trwający w przedziale od 157 do 367 dni.

Odsetek pacjentów, u których nastąpiła redukcja napadów padaczkowych o $\geq 50\%$ i $\geq 75\%$ wyniósł odpowiednio 49% i 29% w okresie obserwacji od 1 do 12 tygodnia terapii, a także utrzymywał się na poziomie odpowiednio 52-57% i 31-36% w pozostałych tygodniach obserwacji.

Mediana procentowej miesięcznej redukcji częstości wszystkich napadów, w tym również napadów nie drgawkowych, w porównaniu do wartości początkowych wyniosła 48% (IQR 12-75%), ze zmianą mediany wszystkich napadów z 167,6 do 79,3 napadów na miesiąc w okresie obserwacji od 1 do 12 tygodnia leczenia.

Mediana procentowej miesięcznej redukcji częstości napadów utrzymywała się w przedziale 55-58% do 48 tygodnia leczenia. U 6 z 364 pacjentów (2%) stwierdzono brak napadów padaczkowych drgawkowych i niedrgawkowych w ciągu ostatnich 12 tygodni obserwacji. U żadnego pacjenta nie stwierdzono 100% redukcji napadów drgawkowych i niedrgawkowych przez cały okres leczenia. Odsetek pacjentów, u których nastąpiła redukcja wszystkich napadów o $\geq 50\%$ i $\geq 75\%$ wyniósł odpowiednio 48% i 25% w okresie obserwacji od 1 do 12 tygodnia terapii oraz utrzymywał się na poziomie odpowiednio 52-59% i 29-33% w pozostałych tygodniach obserwacji.

W 48-tyg. okresie leczenia odsetek pacjentów, u których występowały epizody drgawkowego lub niedrgawkowego stanu padaczkowego wynosił $<4\%$, bez wzrostu częstości występowania przy kontynuacji leczenia CBD. Spośród 299 pacjentów/opiekunów, którzy zgłosili wyniki w skali S/CGIC po 24 tygodniach leczenia, 88% oceniło, że ogólny stan pacjenta poprawił się po leczeniu CBD – odsetek ten był podobny w 38. i 48. tygodniu leczenia. Uwzględniając odpowiedzi wszystkich pacjentów (N = 366) włączonych do badania, czyli również tych, których utracono w trakcie badania, 72% pacjentów zgłosiło poprawę wyników w skali S/CGIC po 24 tygodniach leczenia.

Bezpieczeństwo

Przegląd systematyczny z metaanalizą Brigo 2021

Metaanaliza badań Devinsky 2018 i Thiele 2018 wykazała w grupie stosującej CBD w porównaniu do grupy PLC istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia: zdarzeń niepożądanych ogółem (AEs, ang. *adverse events*) (RR 1,24; 95%CI: 1,11; 1,38; p = IS) oraz AEs prowadzących do przerwania leczenia (RR 4,9; 95%CI: 1,21; 19,87; p = IS). AEs ogółem wystąpiły u 207 z 235 pacjentów (88,1%) z grupy CBD i 114 ze 161 pacjentów (70,1%) z grupy PLC. AEs prowadzące do przerwania leczenia wystąpiły u 23 z 235 pacjentów (9,8%) z grupy CBD i 3 ze 161 pacjentów (1,9%) z grupy PLC.

W badaniu Thiele 2018 wykazano istotnie statystycznie, o 81% większe ryzyko wystąpienia AEs uznanych za powiązane z leczeniem w grupie stosującej CBD w porównaniu do grupy PLC (RR 1,81; 95%CI: 1,29; 2,54; p = IS) oraz blisko pięciokrotnie wyższe ryzyko wystąpienia ciężkich AEs (RR 4,94; 95%CI 1,76; 13,85; p = IS). Nie wykazano natomiast istotnych statystycznie różnic między grupami w ryzyku wystąpienia AEs prowadzących do zmniejszenia dawki oraz AEs prowadzących do zgonu.

Wyniki długookresowe z fazy otwartej, przedłużonej badań GWPCARE3 i GWPCARE4 – Thiele 2019

AEs związane z leczeniem zgłoszono u 337 z 366 pacjentów (92,1%), z czego u 172 z 192 pacjentów (89,6%), którzy otrzymywali dawkę modalną ≤ 20 mg/kg/dobę i u 165/174 (94,8%) pacjentów, którzy otrzymali dawkę modalną >20 mg/kg/dobę. Nasilenie większości AEs było łagodne (32,5%) lub umiarkowane (43,4%).

Najczęściej zgłaszanymi AEs były: biegunka (26,8%), senność (23,5%) i drgawki (21,3%). Ciężkie zdarzenia niepożądane zgłoszono u 94 pacjentów (25,7%), najczęściej dotyczyły one wystąpienia u pacjentów stanu padaczkowego (7,1%) i drgawek (5,5%).

Leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych przerwało 35 pacjentów (9,6%). Najczęstszymi AEs prowadzącymi do przerwania leczenia były: drgawki (n = 6; 1,6%), wymioty (n = 5; 1,4%), biegunka (n = 5; 1,4%), zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT) i/lub aminotransferazy asparaginianowej (AST) (n = 5; 1,4%), wzrost poziomu enzymów wątrobowych (n = 4; 1,1%) oraz senność (n = 4; 1,1%). U żadnego pacjenta nie stwierdzono polekowego uszkodzenia wątroby. W 48-tygodniowym okresie obserwacji wzrost ALT/AST (aminotransferaza alaninowa – ALT i asparaginianowa – AST) odnotowano u 34 z 366 pacjentów (9%). Zmniejszoną masę ciała stwierdzono u 33 z 366 pacjentów (9%).

W trakcie trwania badania odnotowano 4 zgony pacjentów z powodu niewydolności oddechowej jako powikłania zachyłkowego zapalenia płuc (n = 1), niedrożności jelit z martwicą i ciężkim wstrząsem septycznym (n = 1), napadów padaczkowych jako pierwotnej przyczyny z ciężkim obrzękiem płuc jako przyczyna wtórna (n = 1) oraz powikłań napadów padaczkowych będących konsekwencją okołoporodowej encefalopatii niedotlenieniowo niedokrwiennej (n = 1). Żaden z nich nie został uznany przez badaczy za związany z leczeniem.

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Informacje na podstawie ChPL

W ChPL przedstawiono specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące zjawisk takich jak: uszkodzenie komórek wątroby, senność i uspokojenie polekowe, zwiększona częstość napadów padaczkowych, zachowanie i myśli samobójcze, zmniejszenie masy ciała.

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych (bardzo często $\geq 1/10$ pacjentów) przy stosowaniu leku Epidyolex należą: zmniejszone łaknienie, senność/uspokojenie polekowe, biegunka, wymioty, gorączka i zmęczenie.

Do często spotykanych (często: $\geq 1/100$ do $< 1/10$) działań niepożądanych przy stosowaniu leku Epidyolex należą: zapalenie płuca, zakażenie dróg moczowych, rozdrażnienie, agresja, letarg, napady padaczkowe, kaszel, nudności, zwiększenie aktywności AspAT, AlAT i GGT, wysypka, zmniejszenie masy ciała.

FDA

Odnaleziono informacje, że FDA zatwierdziła Epidyolex, który zawiera oczyszczoną postać substancji leczniczej CBD do leczenia napadów związanych z zespołem Lennox-Gastaut lub zespołem Dravet u pacjentów w wieku 2 lat i starszych oraz do leczenia napadów padaczkowych związanych ze stwardnieniem guzowatym (TSC) u pacjentów w wieku jednego roku i starszych. Oznacza to, że FDA doszła do wniosku, że ten konkretny produkt leczniczy jest bezpieczny i skuteczny do zamierzonego zastosowania.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 155 514 zł/QALY.

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia (znak pisma PLD.45340.1359.2021.1.SG), cena produktu leczniczego Epidyolex, Cannabidiolum, roztwór doustny 100 mg/ml wynosi ok. 6 500,00 zł netto/100 ml. Jest to szacunkowa cena sprzedaży leku pacjentowi, zawierająca marżę hurtową w wysokości 10%.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r. poz. 523, z późn. zm.);

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Nie dotyczy.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym, ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia wnioski o refundację produktu leczniczego w ramach importu docelowego *Epidyolex, Cannabidiolum, roztwór doustny 100 mg/ml* złożyło 7 pacjentów. Ze względu na brak danych od ekspertów klinicznych na temat szacunkowej populacji we wnioskowanym wskazaniu jako populację docelową przyjęto 7 pacjentów.

Średnią roczną dawkę kannabidiolu (286 689 mg) dla jednego pacjenta przyjęto wg dawkowania ujętego w ChPL *Epidyolex* (przyjęto średnią wagę dzieci w całej populacji (2-18 lat) na poziomie 40,55 kg). Roczny koszt stosowania produktu leczniczego *Epidyolex* u jednego pacjenta wyniósł około 186 tys. zł, natomiast roczny koszt leczenia szacowanej populacji docelowej (7 pacjentów) to ok. 1,3 mln zł.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Uwagi do programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana, jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 5 dokumentów opisujących zalecenia dotyczące leczenia padaczki/stanów padaczkowych opornych na leczenie w populacji pediatrycznej.

Kannabidiol (CBD) rekomendowany jest jedynie przez wytyczne szkockie SIGN 2021 oraz belgijskie BGE 2020 jako opcja terapeutyczna w II lub dalszych liniach leczenia LGS u dzieci, młodzieży i dorosłych pacjentów. Autorzy szkockiej rekomendacji wskazują, że kannabidiol można rozważyć jako terapię wspomagającą w połączeniu z klobazamem dla dzieci od drugiego roku życia. Autorzy stanowiska AES 2019 wskazują, że CBD jest umiarkowanie skuteczny w leczeniu pacjentów z napadami zarówno w zespole Lennox-Gastaut, jak i zespole Dravet. W rekomendacji wskazano, że badania wykazały również, że CBD ma więcej skutków ubocznych niż placebo i ujawniły wcześniej nierozpoznane interakcje lek-lek.

Oprócz kannabidiolu w skojarzeniu z klobazamem zastosować można szerokie spektrum leków przeciwpadaczkowych takich jak: topiramata, okskarbazepina, lakozamid, rufinamid, klobazam, lamotrygina. Wytyczne NICE 2021 dodatkowo rekomendują w przypadku niepowodzenia terapii lekami przeciwpadaczkowymi I i kolejnych linii (walproinian sodu, lamotrygina, rufinamid i topiramata) rozważenie zastosowania terapii felbamatem. Jednocześnie nie zalecają stosowania w zespole Lennox-Gastaut: karbamazepiny, gabapentyny, okskarbazepiny, pregabaliny, tiagabiny i wigabatryny. Alternatywnie do leków przeciwpadaczkowych u chorych z zespołem Lennox-Gastaut zastosować

można leki sterydowe, dożylnie immunoglobuliny, ketaminę, izofluran, lidokainę, dietę ketogeniczną (PTE 2018), głęboką stymulację nerwu błędnego lub głęboką stymulację mózgu (BGE 2020).

Odnaleziono 6 rekomendacji finansowych dla produktu Epidyolex w terapii zespołów padaczkowych związanych z zespołem Lennox-Gastaut. Trzy z tych rekomendacji były pozytywne (niemiecka G-BA 2021, francuska HAS 2020 oraz szkocka SMC 2020), jedna pozytywna warunkowa (brytyjska NICE 2019) natomiast dwie (irlandzka NCPE 2021, szwedzka TLV 2020) były negatywne (irlandzka warunkowo) ze względu na koszty i niepewność związaną z długotrwałym efektem działania kannabidiolu. Większość odnalezionych rekomendacji zwraca uwagę na skuteczność kannabidiolu w krótkim okresie obserwacji, lecz jednocześnie podkreśla niepewność odnośnie do długoterminowej skuteczności leku.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 8 lipca 2021 r. Ministra Zdrowia (znak pisma PLD.45340.1359.2021.1.SG), odnośnie zbadania zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego produktu leczniczego: Epidyolex, Cannabidiolum, roztwór doustny 100 mg/ml, we wskazaniu: napady padaczkowe związane z zespołem Lennox-Gastaut – pacjent pediatryczny, na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r. poz. 523, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 111/2021 z dnia 13 września 2021 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Epidyolex (cannabidiolum) we wskazaniu: napady padaczkowe związane z zespołem Lennox-Gastaut – pacjent pediatryczny.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 111/2021 z dnia 13 września 2021 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Epidyolex (cannabidiolum) we wskazaniu: napady padaczkowe związane z zespołem Lennox-Gastaut – pacjent pediatryczny.
2. Raport nr OT.4211.25.2021 pn. „Epidyolex (kannabidiol) we wskazaniu: napady padaczkowe związane z zespołem Lennox-Gastaut – pacjent pediatryczny. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację”.