



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Epidyolex
(kannabidiol)
we wskazaniu:
napady padaczkowe związane
z zespołem Lennox-Gastauta – pacjent pediatryczny**

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności
wydawania zgody na refundację

Nr: OT.4211.25.2021

Data ukończenia: 9 września 2021 r.

Wykaz skrótów

AAN	American Academy of Neurology
AES	American Epilepsy Society
AEs	zdarzenia niepożądane
Agencja/AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ALT/AIAT	aminotransferaza alaninowa
AST/AspAT	aminotransferaza asparaginianowa
BSC	najlepsze leczenie wspomagające (z ang. Best Supportive Care)
CBD	kannabidiol
CMN	jądro środkowo-przyśrodkowego wzgórza
DS	zespół Dravet (z ang. Dravet syndrome)
EEG	badanie elektroencefalografii
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
ES	stymulacja elektryczna
FDA	A amerykańska Agencja do Spraw Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
GGT	glutamylotransferaza
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
IQR	rozstęp międzykwartylowy
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2020 r., poz. 944, z późn. zm.)
LGS	zespół Lennox-Gastauta (z ang. Lennox-Gastaut syndrome)
MRI	rezonans magnetyczny
MZ	Ministerstwo Zdrowia
nd	nie dotyczy
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PLC	placebo
RCT	badanie kliniczne z randomizacją z grupą kontrolną (ang. randomized clinical trial)
RP	Rada Przejrzystości
S/CGIC	skala Global Impression of Change
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
THC	Δ^9 -tetrahydrokannabinol
TLK	technologie lekowe o wysokiej wartości klinicznej
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523 z późn. zm.)

Ustawa o świadczeniach

ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.)

WHO

Światowa Organizacja Zdrowia (ang. *World Health Organization*)

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy: nie dotyczy.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r. poz. 2176) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r. poz. 1913).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców: nie dotyczy.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r. poz. 2176) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r. poz. 1913).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r. poz. 2176) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Spis treści

Wykaz skrótów	2
Spis treści.....	5
1. Podstawowe informacje o zleceniu.....	6
2. Przedmiot i historia zlecenia	7
2.1. Korespondencja w sprawie.....	7
3. Problem zdrowotny.....	8
3.1. Problem zdrowotny	8
3.2 Liczebność populacji	9
4. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne	10
4.1. Technologia oceniana	10
4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą.....	10
4.3. Alternatywne technologie medyczne	11
5. Opinie ekspertów klinicznych	12
6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dot. ocenianych technologii medycznych.....	13
6.1. Rekomendacje kliniczne dot. ocenianej technologii medycznej.....	13
6.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych	16
7. Wskazanie dowodów naukowych	18
7.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	18
7.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa.....	18
7.2.1. Opis badań włączonych do analizy	19
7.3. Dodatkowe informacje na temat bezpieczeństwa.....	25
8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych 27	27
8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	27
8.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce.....	27
9. Kluczowe informacje i wnioski.....	29
10. Źródła	32
11. Załączniki	33
11.1. Strategie wyszukiwania publikacji.....	33
11.2. Diagram metodologii dotyczącej włączania do przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych dotyczących stosowania produktu Epidyolex w analizowanym wskazaniu.....	35

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD.MM.RRRR) i znak pisma zlecającego	13.07.2021 PLD.45340.1359.2021.1.SG
---	--

Pełna nazwa świadczeń opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

- Epidyolex (Cannabidiolum), roztwór doustny, 100 mg/ml, sprowadzane z zagranicy zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2021 poz. 974)

Typ zlecenia: art. 31e ust. 1 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz. U. z 2021 poz. 1285 z późn. zm.) w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2021 poz. 523, z póź. zm.).

zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Analizowane technologie medyczne:

- Epidyolex (Cannabidiolum), roztwór doustny, 100 mg/ml

Do finansowania we wskazaniach:

- napady padaczkowe związane z zespołem Lennox-Gastauta – pacjent pediatryczny
-

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 8.07.2021 r., znak PLD.45340.1359.2021.1.SG (data wpływu do AOTMiT: 13.07.2021 r.), Minister Zdrowia 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. 2021 poz. 523, z późn. zm.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Epidyolex (cannabidiolum), roztwór doustny, 100 mg/ml, we wskazaniu: napady padaczkowe związane z zespołem Lennoxa-Gastauta – pacjent pediatryczny.

Produkt leczniczy Epidyolex jest dopuszczony do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej w procedurze centralnej, jednak ze względu na niedostępność w krajowym obrocie jest sprowadzany z zagranicy zgodnie z art. 4 ustawy z dn. 6 września 2001 roku Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2021 poz. 974), tzn. na podstawie zapotrzebowania wystawianego przez szpital albo lekarza prowadzącego leczenie poza szpitalem, potwierdzonego przez konsultanta z danej dziedziny medycyny. Na wniosek Minister Zdrowia może wydać decyzję o objęciu refundacją sprowadzonego preparatu, na podstawie art. 39 ustawy o refundacji. Lek taki jest wtedy wydawany świadczeniobiorcy po wniesieniu opłaty ryczałtowej.

3. Problem zdrowotny

3.1. Problem zdrowotny

Zespół Lennox-Gastauta

Definicja

Zespół Lennox-Gastauta (LGS, ang. Lennox-Gastaut syndrome) stanowi jeden z rodzajów dziecięcych padaczek. Charakteryzuje się obecnością różnych typów napadów padaczkowych – głównie tonicznych, mogą jednak występować atypowe napady wyłączeń, atoniczne i, najrzadziej, miokloniczne. Zdarzają się też uogólnione napady toniczno-kloniczne.

Etiologia i patogeneza

Stan neurologiczny i wynik badania rezonansu magnetycznego (MRI, ang. magnetic resonance imaging) głowy zależą od etiologii choroby. Przeważnie LGS wiąże się z podatnością genetyczną nakładającą się na zmiany strukturalne. Lista możliwych patogennych mutacji odpowiedzialnych za chorobę obejmuje geny: GABRB3, ALG13, SCN8A, STXBP1, DNMT1, FOXG1 lub CHD2.

Spśród czynników prenatalnych wymienia się: dysplazje korowe, zespoły skórno-nerwowe, anomalie chromosomalne, zakażenia wewnątrzmaciczne, schorzenia metaboliczne i inne zespoły — na przykład małogłowie wrodzone czy stany niedotlenieniowo-niedokrwienne. Poporodowe podłoże mogą stanowić: urazy czaszki u dziecka, krwawienia, infekcje, guzy mózgu czy malformacje naczyniowe. 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 żadnego markera biologicznego. Początek objawów zespołu w przeważającej większości przypadków pojawia się przed ukończeniem 4. roku życia, niekiedy później — do 8. roku życia, zachorowanie zaś po 10. roku życia jest niezwykle rzadkie. Zespół częściej występuje u chłopców.

Rozpoznanie choroby

U blisko połowy chorych zespół Lennox-Gastauta jest konsekwencją ewoluowania zespołu Westa. Z powodu braku dla tego zespołu typowych rodzajów napadów, jak i zmienności obrazu klinicznego w czasie trwania choroby ustalenie jednoznacznego rozpoznania może być trudne.

Powszechnie akceptowane kryteria diagnostyczne zawierają triadę objawów:

- różne formy napadów,
- nieprawidłowe wyniki badań elektroencefalograficznych (100% przypadków)
- zaburzenia funkcji poznawczych (średnio 90%)

Obraz kliniczny, przebieg naturalny

Zespół Lennox-Gastauta charakteryzuje się różnymi napadami. Najczęściej są to upadki napadowe (ang. Drop attacks), nietypowe napady nieświadomości i nocne napady toniczne, rzadko miokloniczne.

Rozwój psychoruchowy dzieci jest opóźniony od początku występowania napadów. Obserwuje się też wolny wzór skoków i fal w EEG (mniej niż 2,5 Hz). Objawy rozpoczynają się zwykle w okresie niemowlęctwa lub dzieciństwa, najczęściej między 3-5. rokiem życia.

Epidemiologia

Zespół Lennox-Gastauta 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.

W krajach rozwiniętych roczną zapadalność na padaczkę szacuje się na poziomie 50-70 osób na 100 tys., a wskaźnik rozpowszechnienia wynosi ok. 1%. W Polsce padaczka dotyczy 300-400 tys. osób, w tym lekooporność występuje u ok. 120-130 tys. chorych.

Częstość występowania zespołu wynosi 1/młn/rok, rozpowszechnienie zaś — 15/100 tys. Zespół Lennox-Gastauta obejmuje 5–10% pacjentów z padaczką i stanowi 1–2% padaczek dziecięcych.

Aktualne postępowanie medyczne

Walproinian nadal pozostaje lekiem z wyboru ze względu na jego skuteczność w większości typów napadów, chociaż jego stosowanie u dzieci poniżej 2. roku życia wiąże się z ryzykiem rozwoju niewydolności wątroby. W terapii dodanej dobry efekt kliniczny przynosi wdrożenie felbamatu. Lek ten nie może być jednak stosowany rutynowo, ponieważ ma wiele działań niepożądanych, między innymi hepatotoksyczność i ryzyko rozwoju anemii aplastycznej.

W LGS prawie zawsze konieczna jest politerapia. Zastosowanie znajdują: etosuksymid, lamotrygina, topiramát, klobazam, rufenimid, lewetiracetam czy zonisamid. Nierzadko zaleca się także benzodiazepiny. Z powodu możliwości pogorszenia napadów mioklonicznych należy unikać stosowania gabapentyny, karbamazepiny, okskarbazepiny, pregabaliny, tiagabiny i wigabatryny. Warto podkreślić, że żaden lek przeciwpadaczkowy nie wykazuje zadowalającej skuteczności w kontroli napadów padaczkowych. Zawsze, gdy jest to możliwe, należy unikać jednoczesnego podawania więcej niż dwóch leków przeciwpadaczkowych. Kliniczne korzyści w postaci zmniejszenia częstości napadów przynosi zastosowanie kortykosteroidów.

Od niedawna alternatywą w leczeniu trudnych do opanowania napadów uogólnionych i napadów o pochodzeniu wieloogniskowym stała się minimalnie inwazyjna metoda stymulacji elektrycznej (ES, ang. electrical stimulation) jądra środkowo-przyśrodkowego wzgórza (CMN, ang. centromedian nucleus).

Rokowanie

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.

[Szczygieł-Piłut 2018, Jastrzębski 2017, OT.4311.3.2019]

3.2 Liczebność populacji

W toku pracy nad raportem nie otrzymano opinii ekspertów klinicznych.

Z informacji dołączonych do zlecenia MZ wynika, że w 2020 roku w ramach procedury importu docelowego wpłynęły wnioski o refundację produktu leczniczego Epidyolex w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennox-Gastauta od 7 pacjentów (liczba unikalnych nr PESEL).

4. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne

4.1. Technologia oceniana

Tabela 1. Informacje dotyczące ocenianej technologii

Nazwa produktu	Epidyolex
Skład jakościowy i ilościowy	Kannabidiol (każdy ml roztworu doustnego zawiera 100 mg kannabidiolu)
Postać farmaceutyczna	Roztwór doustny
Wskazania	Epidyolex jest wskazany do stosowania w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennox-Gastauta (LGS) lub z zespołem Dravet (DS) jako lek wspomagający w skojarzeniu z klobazamem u pacjentów w wieku 2 lat lub starszych. Epidyolex jest wskazany jako lek wspomagający w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem stwardnienia guzowatego (ang. tuberous sclerosis complex, TSC) u pacjentów w wieku 2 lat lub starszych.
Dawkowanie	<u>LGS i DS</u> 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.
Mechanizm działania	Nie jest znany dokładny mechanizm działania przeciwpadaczkowego kannabidiolu u ludzi. Kannabidiol nie wywiera działania przeciwdrgawkowego poprzez interakcję z receptorami kannabinoidowymi. 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 adenozyliny poprzez hamowanie wychwyty komórkowego adenozyliny przez równoważący transporter nukleozydowy 1 (ENT-1).
Status leku sierocego	Tak
Podmiot odpowiedzialny	GW Pharma (International) B.V. Databankweg 26 3821AL Amersfoort Holandia

Źródło: ChPL Epidyolex [dostęp: 20.08.2021]

Skróty: DS – zespół Dravet, LGS – zespół Lennox-Gastauta

Komentarz Analityka:

W zleceniu nie doprecyzowano czy lek Epidyolex stosowany będzie w monoterapii, czy zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem, tj. w skojarzeniu z klobazamem. Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL Epidyolex: „Skuteczność kannabidiolu w leczeniu wspomagającym napadów drgawek związanych z zespołem Lennox-Gastauta (LGS) oceniano w dwóch badaniach randomizowanych, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanych placebo, w grupach równoległych (GWPCARE3 i GWPCARE4). [...] Około 50% pacjentów przyjmowało jednocześnie klobazam. Spośród pacjentów, którzy nie przyjmowali w badaniu klobazamu, większość wcześniej go stosowała, a następnie odstawiła”. Jednocześnie klobazam nie jest refundowany, ale jest zarejestrowany i dostępny w Polsce.

4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

Produkt leczniczy Epidyolex był dotychczas oceniany w AOTMiT jedynie pod kątem wykazu technologii lekowych o wysokiej wartości klinicznej (TLK) i został uznany za lek o wysokiej wartości klinicznej we wskazaniu „leczenie napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennox-Gastauta (LGS) jako lek wspomagający w skojarzeniu z klobazamem u pacjentów w wieku 2 lat lub starszych”.

W 2015 (raport OT-431-2/2015) oraz w 2017/2018 (raport OT.4311.14.2017) roku przedmiotem oceny Agencji w zbliżonym do aktualnie ocenianego wskazania, tj. m. in. we wskazaniu padaczka lekooporna były inne produkty zawierające tetrahydrocannabinol i kannabidiol (Bedrolite, Bedica, Bediol, Bedrocan, Bedrobinol). Zarówno Stanowisko Rady Przejrzystości, jak i Rekomendacja Prezesa AOTMiT były negatywne. W Rekomendacji Prezesa AOTMiT, biorąc pod uwagę Stanowiska Rady Przejrzystości wskazano, iż dostępne dowody naukowe nie pozwalają na pełną ocenę efektywności wnioskowanych technologii.

W 2019 roku produkt Bedrolite (raport OT.4311.10.2019) otrzymał pozytywne Stanowiska Rady Przejrzystości we wskazaniach:

- padaczka lekooporna z napadami ogniskowymi po nieskuteczności III lub kolejnej linii leczenia,
- padaczka lekooporna w przebiegu zespołu Dravet po nieskuteczności lub przeciwwskazaniach do stosowania: walproinianów, stiripentolu, klobazamu, diety ketogenicznej;
- wczesnodziecięca encefalopatia padaczkowa lekooporna na podłożu skojarzonej mutacji CACNA1A+GRIN2A (EIEE42+FESD) po nieskutecznym leczeniu: kwasem walproinowym, lamotryginą, lewetiracetamem, lakozamidem, topiramatem, klobazamem.

W stanowiskach tych powoływano się na średniej jakości dowody naukowe potwierdzające skuteczność kannabinoidów w ocenianych (lub zbliżonych) wskazaniach.

4.3. Alternatywne technologie medyczne

Z przeglądu odnalezionych wytycznych klinicznych wynika, iż w leczeniu padaczki lekoopornej można oprócz kannabidiolu w skojarzeniu z klobazamem zastosować szerokie spektrum leków przeciwpadaczkowych takich jak: topiramate, 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 topiramate) rozważenie zastosowania terapii felbamatem. Jednocześnie nie zalecają stosowania w zespole Lennox-Gastauta: karbamazepiny, gabapentyny, okskarbazepiny, pregabaliny, tiagabiny i wigabatryny. Alternatywnie do leków przeciwpadaczkowych u chorych z zespołem Lennox-Gastauta zastosować można leki sterydowe, dożylnie immunoglobuliny, ketaminę, izofluran, lidokainę, dietę ketogeniczną (PTE 2018), głęboką stymulację nerwu błędnego lub głęboką stymulację mózgu (BGE 2020). Szczegółowy opis wytycznych klinicznych znajduje się w rozdziale 6. niniejszego raportu.

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

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

Biorąc pod uwagę powyższe informacje oraz fakt, iż odpowiedź na leczenie w padaczce lekoopornej pod postacią zespołu Lennox-Gastauta jest kwestią indywidualną jako alternatywną opcją terapeutyczną dla kannabidiolu przyjęto najlepsze leczenie wspomagające (BSC).

5. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac, Agencja wystąpiła do ekspertów klinicznych z prośbą o przygotowanie opinii dotyczących stosowania wnioskowanego produktu leczniczego w analizowanym wskazaniu. Do dnia 8.09.2021 r. nie otrzymano odpowiedzi.

6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dot. ocenianych technologii medycznych

6.1. Rekomendacje kliniczne dot. ocenianej technologii medycznej

W dn. 24-25.08.2021 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było odnalezienie wytycznych praktyki klinicznej w leczeniu zespołów padaczkowych związanych z zespołem Lennox-Gastauta w populacji pediatrycznej.

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej przeszukano następujące źródła:

- polskie: Polskie Towarzystwo Neurologiczne (PTN, <https://ptneuro.pl/>); Polskie Towarzystwo Neurologów Dziecięcych (PTND, <https://ptnd.pl/>); Polskie Towarzystwo Epileptologii (PTE, <http://www.epilepsy.org.pl/>)
- ogólnoeuropejskie: European Academy of Neurology (EAN, <https://www.ean.org/>); European Paediatric Neurology Society (EPNS, <https://www.epns.info/>);
- światowe: International League Against Epilepsy (ILAE, <https://www.ilae.org/>); World Health Organization (WHO, <https://www.who.int/mental-health/mhgap/evidence/epilepsy/en/>);
- inne: Turning Research into Practice (TRIP, <https://www.tripdatabase.com/>); American Epilepsy Society (AES, <https://www.aesnet.org/>); College of Psychiatric & Neurologic Pharmacists (CPNP, <https://cpnp.org/>); American Academy of Neurology (AAN, <https://www.aan.com/policy-and-guidelines/guidelines/>); National Institute for Health and Care Excellence (NICE, <https://www.nice.org.uk/guidance/published?type=cg>); Scottish Intercollegiate Guidelines Network (<http://www.sign.ac.uk>).

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych: *epilepsy, Lennox-Gastaut syndrome*.

Odnaleziono 5 dokumentów opisujących zalecenia dotyczące leczenia padaczki/stanów padaczkowych opornych na leczenie w populacji pediatrycznej. Przy opisywaniu rekomendacji skupiono się na postępowaniu w przypadku zespołu Lennox-Gastauta (LGS).

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 powyżej drugiego roku życia. Jako leki we wcześniejszych liniach wymieniane są: walproinian sodu, rufinamid, klobazam, lamotrygina oraz topiramata.

Przedstawione w 2018 roku wytyczne Polskiego Towarzystwa Epileptologii wskazują, iż najczęściej stosowanymi lekami w dalszych liniach leczenia stanów padaczkowych opornych na leczenie są: topiramata, okskarbazepina i lakozamid. Alternatywnymi opcjami są również: sterydy, dożylna immunoglobulina, ketamina, izofluran, lidokaina oraz dieta ketogeniczna. Wytyczne nie precyzują zaleceń dla LGS, ani nie wymieniają kannabidiolu jako możliwej opcji terapeutycznej.

Kannabidiol nie jest wymieniany również w wytycznych NICE 2021 oraz AAN 2018. Brytyjskie wytyczne NICE 2021 w przypadku nieskuteczności lub braku tolerancji leczenia walproinianem sodu u dzieci, młodzieży i dorosłych z zespołem Lennox-Gastauta, rekomendują lamotryginę. Jako alternatywne opcje wymieniane są rufinamid i topiramata. Autorzy tych zaleceń w przypadku LGS nie rekomendują stosowania karbamazepiny, gabapentyny, okskarbazepiny, pregabaliny, tiagabiny ani wigabatryny. W przypadku niepowodzenia terapii lekami przeciwpadaczkowymi I i kolejnych linii można również rozważyć terapię felbamatem. Wytyczne amerykańskiego stowarzyszenia AAN w leczeniu LGS zalecają rufinamid, klobazam oraz lamotryginę.

Odnaleziono również stanowisko Amerykańskiego Stowarzyszenia Padaczki (American Epilepsy Society) z 2019, w sprawie konopi indyjskich jako opcji terapeutycznej u pacjentów z napadami padaczkowymi. Jego autorzy wskazują, że CBD jest umiarkowanie skuteczny w leczeniu pacjentów z napadami zarówno w zespole Lennox-Gastauta, 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. Zauważono także, że dla innych formułacji CBD niż zarejestrowany w 2018 roku przez FDA roztwór doustny zawierający kannabidiol (Epidyolex) brak jest dowodów naukowych o podobnym poziomie w literaturze medycznej.

Szczegółowe informacje zawarte w odnalezionych wytycznych klinicznych przedstawiono poniżej.

Tabela 1. Przegląd rekomendacji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
<p>PTE 2018 (Polska)</p>	<p>Wytyczne dotyczące postępowania w stanach padaczkowych (u dzieci i dorosłych)</p> <p>Stany oporne na leczenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> Stany padaczkowe utrzymujące się pomimo zastosowania benzodiazepiny, walproinianu sodu i fenytoiny lub innych leków przeciwpadaczkowych II linii uznawane są za oporne stany padaczkowe (ang. refractory status epilepticus). Najczęściej stosowanymi lekami w II linii leczenia są: pentobarbital, tiopental, propofol i midazolam. Dożylnie podawanie fenytoiny lub walproinianu powinno być kontynuowane w czasie wycofywania pacjenta ze znieczulenia barbituranami w celu zapobiegnięcia nawrotom. W trzeciej linii leczenia rekomendowane są: topiramata, okskarbazepina i lakozamid. Alternatywnymi opcjami są również: sterydy, dożylnie immunoglobuliny, ketamina, izofluran, lidokaina oraz dieta ketogeniczna. Zazwyczaj druga linia leczenia jest mniej skuteczna w porównaniu z wstępną terapią, a terapia trzeciego rzutu jest znacznie mniej skuteczna. W żadnym wypadku nie należy przerywać leczenia przeciwpadaczkowego u pacjentów wcześniej leczonych z powodu padaczki. Alternatywnymi opcjami terapeutycznymi jest leczenie immunomodulujące z wykorzystaniem sterydów (metylprednizolon w dawce 1 g przez 3 dni, a następnie 1 mg/kg m.c. przez około 6 tygodni), immunoglobulin podawanych dożylnie (IVIG, w dawce 0,4 mg/kg m.c. przez 5 dni, a następnie dwukrotne powtórzenie co dwa tygodnie) oraz wymiana osocza. W związku z niską liczbą dowodów naukowych nie opracowano rekomendacji w odniesieniu do leczenia immunomodulującego. <p>Kannabidiol nie jest wymieniany przez wytyczne. <i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie przedstawiono</i></p>
<p>NICE 2021 (Wlk. Brytania)</p>	<p>Wytyczne dot. postępowania w padaczce i zespołach padaczkowych</p> <p>Zaleca się, aby terapię skojarzoną (terapię wspomagającą lub terapię dodaną) rozważyć tylko wtedy, gdy próby monoterapii lekami przeciwpadaczkowymi nie doprowadziły do ustąpienia napadów. Jeśli próby terapii skojarzonej nie przyniosą korzyści terapeutycznej, należy powrócić do schematu leczenia (monoterapia lub terapia skojarzona), który okazał się najbardziej akceptowalny dla pacjenta zapewniając najlepszą równowagę między skutecznością w zmniejszaniu częstotliwości napadów i tolerancją skutków ubocznych.</p> <p><u>Leczenie w pierwszej linii zespołu Lennox–Gastauta (LGS):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Nie należy stosować walproinianu sodu u kobiet i dziewcząt w wieku rozrodczym (w tym młodych dziewcząt, które mogą wymagać leczenia w wieku rozrodczym), chyba że inne opcje (lamotrygina, rufinamid, topiramata) są nieskuteczne lub nietolerowane i jednocześnie wdrożone są metody zapobiegania ciąży. Należy rozważyć zastosowanie: walproinianu sodu w przypadku chłopców, dziewczynek, mężczyzn i kobiet, którzy nie są w wieku rozrodczym. <p><u>Leczenie wspomagające dzieci, młodzieży i dorosłych z zespołem Lennox–Gastauta</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Jeśli I linia leczenia walproinianem sodu jest nieskuteczna lub nietolerowana, należy zastosować lamotryginę u dzieci, młodzieży i dorosłych z zespołem Lennox–Gastauta. Należy rozważyć stosowanie innych leków przeciwpadaczkowych: rufinamidu i topiramatu. Nie rekomendowane jest zastosowanie karbamazepiny, gabapentyny, okskarbazepiny, pregabaliny, tiagabiny ani wigabatryny. Leczenie felbamatem powinno być prowadzone tylko w ośrodkach zapewniających specjalistyczną opiekę w zakresie padaczki trzeciego stopnia i gdy leczenie lekami przeciwpadaczkowymi (walproinianu sodu, lamotrygina, rufinamid i topiramata) okazało się nieskuteczne lub źle tolerowane. <p>Kannabidiol nie jest wymieniany przez wytyczne. <i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie przedstawiono</i></p>
<p>SIGN 2021 (Szkocja)</p>	<p>Wytyczne dotyczą postępowania w padaczce u dzieci i młodych pacjentów</p> <p>Postępowanie w przypadku zespołu Lennox–Gastauta:</p> <ul style="list-style-type: none"> jako lek pierwszego wyboru należy rozważyć walproinian sodu (4); rufinamid od 4 r.ż. (1++), klobazam od 2 r.ż. (4), lamotrygina od 2 r.ż. (1++) oraz topiramata od 2 r.ż. (1++) mogą być rozważone jako terapia wspomagająca; kannabidiol można rozważyć jako terapię wspomagającą w połączeniu z klobazamem dla dzieci ≥ 2 lat (1++). Rekomendację oparto na podstawie wyników badań Devinsky 2018 i Thiele 2018. <p>Terapia powinna być dostosowana do indywidualnych preferencji i ryzyka wystąpienia działań niepożądanych.</p> <p><u>Siła rekomendacji:</u> <i>silna rekomendacja – interwencję należy zastosować (ang. should be used), a twórcy wytycznych są przekonani, że dla zdecydowanej większości pacjentów interwencja przyniesie więcej korzyści niż szkód lub interwencji nie należy stosować, a twórcy wytycznych są przekonani, że dla zdecydowanej większości pacjentów interwencja przyniesie więcej szkód niż korzyści;</i></p>

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<p>warunkowa rekomendacja – interwencję należy rozważyć (ang. <i>should be considered</i>) do zastosowania, a twórcy wytycznych są przekonani, że dla większości pacjentów interwencja przyniesie więcej korzyści niż szkód; wybór tej interwencji zależy od preferencji i lekarz powinien dokładnie przedyskutować tę opcję leczenia z pacjentem;</p> <p>dobra praktyka – rekomendowana najlepsza praktyka oparta na klinicznym doświadczeniu autorów wytycznych.</p> <p><u>Poziom dowodów naukowych:</u></p> <p>1++: wysokiej jakości metaanalizy, przeglądy systematyczne RCT lub RCT z bardzo niskim ryzykiem błędu systematycznego;</p> <p>1+: prawidłowo przeprowadzone metaanalizy, przeglądy systematyczne RCT lub RCT z niskim ryzykiem błędu systematycznego;</p> <p>1-: metaanalizy, przeglądy systematyczne RCT lub RCT z wysokim ryzykiem błędu systematycznego;</p> <p>2++: wysokiej jakości przeglądy systematyczne badań kliniczno-kontrolnych lub kohortowych oraz wysokiej jakości przeglądy systematyczne badań kliniczno-kontrolnych lub kohortowych z bardzo niskim ryzykiem błędu;</p> <p>2+: prawidłowo przeprowadzone badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe z niskim ryzykiem błędu;</p> <p>2-: badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe z wysokim ryzykiem błędu;</p> <p>3: badania nieanalityczne (ang. <i>non-analytic studies</i>), opisy i serie przypadków;</p> <p>4: opinia ekspercka.</p>
<p>BGE 2020 (Belgia)</p>	<p>Wytyczne dotyczące leczenia padaczki (u dzieci i dorosłych)</p> <p>Leczenie zespołu Lennox-Gastaut (LGS):</p> <ul style="list-style-type: none"> • W pierwszej linii zalecane są: walproinian sodu, rufinamid, klobazam; • W drugiej linii zalecane są: kannabidiol, dieta ketogeniczna; • Należy unikać: karbamazepiny, okskarbazepiny, fenytoiny i tiagabiny. • W przypadku padaczki lekoopornej istnieje możliwość zastosowania stymulacji nerwu błędnego lub głębokiej stymulacji mózgu. <p>Rekomendację kannabidiolu, jako leku o porównywalnej skuteczności do innych leków przeciwpadaczkowych w leczeniu LGS, oparto na wynikach przeglądu systematycznego Elliott 2018.</p> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie przedstawiono. Wskazano jedynie, że rekomendacje opracowano na podstawie konsensusu autorów.</i></p>
<p>AES 2019 (USA)</p>	<p>Dokument przedstawia stanowisko Amerykańskiego Stowarzyszenia Padaczki (AES) w sprawie konopi indyjskich jako opcji terapeutycznej u pacjentów z napadami padaczkowymi.</p> <p>Ostatnio opublikowane randomizowane badania kliniczne (podwójnie zaślepione, kontrolowane z placebo) dla oczyszczonego, wysoce skoncentrowanego preparatu kannabidiolu (CBD) wykazały, że CBD jest umiarkowanie skuteczny w leczeniu pacjentów z napadami zarówno w zespole Lennox-Gastaut (LGS), jak i zespole Dravet. Jednak badania te wykazały również, że CBD ma więcej skutków ubocznych niż placebo i ujawniły wcześniej nierozpoznane interakcje lek-lek. Wyniki tych badań doprowadziły do zatwierdzenia przez FDA 25 czerwca 2018 r. preparatu farmaceutycznego zawierającego oczyszczony kannabidiol (Epidyolex). Warto zauważyć, że dowody naukowe o podobnym poziomie nie istnieją obecnie w literaturze medycznej dla innych formułacji CBD.</p>
<p>AAN 2018 (USA)</p>	<p>Wytyczne dotyczące postępowania w padaczce odpornej na leczenie</p> <p>Leczenie zespołu Lennox-Gastaut u dzieci i dorosłych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Należy rozważyć rufinamid (A) oraz klobazam (B). Rufinamid jest skuteczny jako terapia dodana, ale korzyści z jego stosowania są umiarkowane (3 badania klasy I). Klobazam jest prawdopodobnie skuteczny jako terapia dodana (2 badania klasy II). • Lamotrygina jest również zalecana w przypadku zespołu Lennox-Gastaut. <p>Kannabidiol nie jest wymieniany przez wytyczne.</p> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych:</i></p> <p><i>Level A - technologia zalecana</i></p> <p><i>Level B - technologia prawdopodobnie skuteczna</i></p>

Skróty: CBD - kannabidiol, LGS - zespół Lennox-Gastaut

6.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W celu odnalezienia rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Epidyolex (cannabidiol) w leczeniu zespołów padaczkowych związanych z zespołem Lennox-Gastaut przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA i organizacji ochrony zdrowia:

- 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>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 27.08.2021 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Epidyolex, Epidiolex, Cannabidiol, Cannabinoid. W wyniku wyszukiwania 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 (irländzka NCPE 2021, szwedzka TLV 2020) były negatywne, w tym irlandzka warunkowo ze względu na koszty, a szwedzka opiera się o 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 długoterminowej skuteczności leku.

Szczegóły odnalezionych rekomendacji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2. Rekomendacje refundacyjne dla produktów zawierających kannabinoidy

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
NCPE 2021 (Irlandia)	NCPE nie rekomenduje finansowania leku Epidyolex (kannabidiol) we wspomagającym leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennox-Gastaut w skojarzeniu z klobazamem u pacjentów od 2 roku życia, o ile nie zostanie uzgodniona odpowiednia cena poprawiająca kosztową efektywność leku. <u>Uzasadnienie:</u> NCPE jest zdania, że kannabidiol może działać równie dobrze lub lepiej niż inne leki we wnioskowanym wskazaniu. Jednak cena leku jest zbyt wysoka w porównaniu z innymi sposobami radzenia sobie z tym schorzeniem, a stosunek efektów do ceny tego produktu leczniczego jest zbyt niski.
G-BA 2021 (Niemcy)	G-Ba wydaje pozytywną opinię dla leku Epidyolex w skojarzeniu z klobazamem do stosowania w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennox-Gastaut u pacjentów od 2 roku życia. <u>Uzasadnienie:</u> W badaniach uzyskano wyniki dotyczące śmiertelności, zachorowalności i skutków ubocznych. W rozważanej subpopulacji nie wystąpiły żadne zgony. W analizowanym wskazaniu zmniejszenie częstości napadów jest ważnym celem terapeutycznym i ma duże znaczenie kliniczne. Dowody wskazują na znaczną dodatkową korzyść zdrowotną.
HAS 2020 (Francja)	Komitet wydaje pozytywną opinię dla leku w sprawie umieszczenia leku Epidyolex na wykazie refundowanych produktów do stosowania w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennox-Gastaut w skojarzeniu z klobazamem u pacjentów od 2 roku życia. <u>Uzasadnienie:</u> Przy wydawaniu opinii komitet HAS wziął pod uwagę następujące kwestie: <ul style="list-style-type: none"> • Zespół Lennox-Gastaut jest ciężką postacią lekoopornej encefalopatii padaczkowej, skutkującymi opóźnionym rozwojem neuropoznawczym i znacznym obniżeniem jakości życia pacjentów i ich opiekunów. • Epidyolex (kannabidiol) zapewnia objawowe leczenie napadów związanych z zespołem Lennox-Gastaut. • Stosunek skuteczności do działań niepożądanych leku jest wysoki. • Istnieje ograniczona liczba alternatywnych opcji terapeutycznych.
SMC 2020 (Szkocja)	Po rozważeniu wszystkich dostępnych dowodów Komitet SMC zaakceptował lek Epidyolex (kannabidiol) do stosowania w Szkocji we wspomagającym leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennox-Gastaut w skojarzeniu z klobazamem u pacjentów od 2 roku życia.

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
	<p>W ramach oceny wzięto pod uwagę poufny rabat od ceny katalogowej (PAS), który zaoferował producent.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Redukcja napadów za pomocą kannabidiolu pozytywnie wpływa na rozwój pacjentów i ostatecznie poprawia jakość ich życia, umożliwiając im większe uczestnictwo w życiu rodzinnym, szkolnym i społecznym. Istnieją doniesienia o pacjentach, którzy dzięki kannabidiolowi osiągają wyższą jakość życia ze względu na ustąpienie problematycznych napadów. Lepsza kontrola napadów zmniejsza ryzyko urazów i śmierci związanych z napadami i może zmniejszyć skumulowany wpływ napadów na problemy rozwojowe związane z tą chorobą neurologiczną.</p>
<p>TLV 2020 (Szwecja)</p>	<p>TLV odrzuca wniosek o włączenie leku Epidyolex (kannabidiol) do świadczeń farmaceutycznych we wspomagającym leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennoxa-Gastauta w skojarzeniu z klobazamem u pacjentów od 2 roku życia.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>TLV uważa, że koszty stosowania Epidyolex nie są uzasadnione, a długotrwały efekt leczenia kannabidiolem jest niepewny. Wniosek należy zatem oddalić.</p>
<p>NICE 2019 (Wlk. Brytania)</p>	<p>Kannabidiol stosowany w skojarzeniu z klobazamem jest rekomendowany 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 dostarczy kannabidiol zgodnie z umową handlową.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>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. Dowody z badań klinicznych wskazują, że u osób z zespołem Lennoxa-Gastauta kannabidiol zmniejsza liczbę napadów padaczkowych w porównaniu ze standardową opieką.</p>

7. Wskazanie dowodów naukowych

7.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu identyfikacji dowodów naukowych dostarczających informacji na temat ocenianej technologii przeprowadzono przegląd systematyczny następujących baz informacji medycznej: Medline (via Pubmed), Embase (via Ovid) oraz Cochrane Library. Przeszukania źródeł informacji medycznej dokonano w dniu 17.08.2021 r.

Podczas wyszukiwania wykorzystano strategię opisane w załączniku 11.1. Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do przedstawionego w zleceniu problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Wyników wyszukiwania nie ograniczono względem komparatorów i typów badań. Prace prowadzono dwuetapowo – najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji.

Do analizy klinicznej włączano badania spełniające kryteria przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 3. Kryteria włączenia badań do analizy klinicznej

	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Pacjenci pediatryczni z napadami padaczkowymi związanymi z zespołem Lennox-Gastauta.	Populacja inna niż w kryteriach włączenia badań do analizy klinicznej.
Interwencja	Epidyolex (kannabidiol).	Inne technologie medyczne niż wymienione w kryteriach włączenia.
Komparatory	Nie ograniczono.	Nie ograniczono.
Punkty końcowe	Punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Ocena farmakodynamiki i farmakokinetyki, inne punkty końcowe.
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> Przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez; Randomizowane, kontrolowane badania kliniczne. W przypadku, gdy nie odnaleziono przeglądów systematycznych oraz badań RCT zdecydowano o możliwości włączenia badań klinicznych kontrolowanych, nierandomizowanych.	Publikacje poglądowe, badania obserwacyjne i przeglądy niesystematyczne oraz analizy post-hoc.
Inne kryteria	Publikacje pełnotekstowe w języku polskim lub angielskim.	Abstrakty oraz postery konferencyjne.

7.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

W wyniku wyszukiwania odnaleziono i włączono do niniejszej analizy, spełniające kryteria kwalifikacji:

- przegląd systematyczny z metaanalizą Brigo 2021, którego celem była ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa leków przeciwpadaczkowych, w tym terapii CBD (Epidyolex), w leczeniu zespołu Lennox-Gastauta (LGS). Dla terapii CBD (Epidyolex) do przeglądu włączono dwa badania RCT: GWPCARE3 (publikacja pełnotekstowa Devinsky 2018) i GWPCARE4 (publikacja pełnotekstowa Thiele 2018);
- otwarte badanie GWPCARE5 (publikacja pełnotekstowa Thiele 2019) dot. długoterminowej (48 tygodni obserwacji) oceny bezpieczeństwa i skuteczności terapii CBD (Epidyolex) u pacjentów włączonych do badań RCT: GWPCARE3 i GWPCARE4.

7.2.1. Opis badań włączonych do analizy

Tabela 4. Skrókowa charakterystyka przeglądu systematycznego z metaanalizą Brigo 2021

Przegląd systematyczny	Metodyka	Ocena jakości
<p>Brigo 2021</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> brak zewnętrznego źródła finansowania</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów</p>	<p>Przegląd systematyczny Cochrane z metaanalizą.</p> <p>Cel: ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa leków przeciwpadaczkowych w leczeniu zespołu Lennox-Gastauta (LGS).</p> <p>Przeszukane bazy: Cochrane Register of Studies, PubMed, Embase, ClinicalTrials.gov, the World Health Organization's International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) (data ostatniego wyszukiwania: 2.03.2020 r.), dodatkowo kontaktowano się z firmami farmaceutycznymi w celu uzyskania informacji o badaniach nieopublikowanych.</p> <p>Kryteria selekcji (wybrane):</p> <ul style="list-style-type: none"> • badania RCT (w tym badania typu cross-over), • populacja: pacjenci pediatryczni lub dorośli z rozpoznaniem zespołem Lennox-Gastauta, • interwencja: leki przeciwpadaczkowe (w tym Epidyolex) stosowane w monoterapii lub w ramach terapii skojarzonej, • oceniane punkty końcowe w ramach metaanalizy: <ul style="list-style-type: none"> – 100% ustąpienie napadów padaczkowych*; – $\geq 25\%$ $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ redukcja liczby napadów padaczkowych*; – $\geq 25\%$ zwiększenie liczby napadów padaczkowych*; – bezpieczeństwo terapii. <p>Włączone badania: 11 badań RCT (w tym 2 badania dot. stosowania Epidyolexu (CBD):</p> <p><u>Devinsky 2018 (GWPCARE3):</u> N=225 - pacjenci w wieku od 2 do 55 lat (<u>ok. 70% pacjentów w każdej z grup w wieku od 2 do 17 lat</u>), w momencie włączenia do badania mediana stosowanych równocześnie leków przeciwpadaczkowych wynosiła 3. Do najczęściej stosowanych leków przeciwpadaczkowych należały klobazam, walproinian, lamotrygina, lewetyracetam i rufinamid.</p> <ul style="list-style-type: none"> • n=76 (grupa stosująca dawkę docelową 20 mg/kg/dzień Epidyolexu); • n=73 (grupa stosująca dawkę docelową 10 mg/kg/dzień Epidyolexu). • n=76 (grupa stosująca placebo). <p><u>Thiele 2018 (GWPCARE4):</u> N=171 – pacjenci w wieku od 2 do 55 lat (<u>65% pacjentów w grupie Epidyolex i 67% w PLC w wieku od 2 do 17 lat</u>). Mediana liczby równocześnie stosowanych leków przeciwpadaczkowych podczas badania wyniosła 3 (zakres 1-5) w grupie CBD i 3 (zakres 1-4) w grupie placebo. Najczęściej otrzymywane leki przeciwpadaczkowe obejmowały klobazam, walproinian, lamotryginę, lewetyracetam i rufinamid.</p> <ul style="list-style-type: none"> • n=86 (grupa stosująca Epidyolex w docelowej dawce 20 mg/kg/dzień); • n=85 (grupa stosująca placebo). <p>Dawkowanie technologii lekowej Edidyolex: 2x dobę w równo podzielonych dawkach, zaczynając od 2,5 mg/kg na dobę dodając 2,5 - 5,0 mg/kg co drugi dzień, aż do osiągnięcia dawki docelowej.</p> <p>Okres obserwacji w obu badaniach: 4-tygodnie bazowego okresu obserwacji, po którym następowało 14-tygodniowe leczenie (2 tygodnie zwiększania dawki, 12 tygodni utrzymania) i 4-tygodniowy okres obserwacji bezpieczeństwa.</p> <p>Metodyka: metaanaliza z użyciem modelu z efektem zmiennym.</p>	<p>Przegląd systematyczny został oceniony przez analityków Agencji wg skali AMSTAR II, jako przegląd wysokiej jakości**.</p> <p>Jakość dowodów autorzy przeglądu ocenili z wykorzystaniem narzędzi do oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego wg Cochrane Reviews (Cochrane Risk of Bias Tool).</p> <p>W badaniu Devinsky 2018 raportowano:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wysokie ryzyko wystąpienia błędu selektywnego raportowania (wyniki dot. drugorzędowych punktów końcowych zostały przedstawione jedynie w formie statystyki opisowej, wyniki analizy różnic między grupami zostały przedstawione w suplemencie do publikacji), • niejasne ryzyko błędu zaślepienia (jedynie w abstrakcie oraz wstępie przedstawiono inf. o podwójnym zaślepieniu, w metodologii nie przedstawiono info. o zaślepieniu) i utraty (liczba pacjentów przerywających terapię (13/225) była ogólnie stosunkowo niska, chociaż odsetek ten był nieco wyższy w grupach kannabidiolu (11/49) niż placebo (2/76)). <p>W badaniu Thiele 2018 raportowano:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wysokie ryzyko wystąpienia błędu selektywnego raportowania (nie przedstawiano wyników analizy dla wszystkich drugorzędowych punktów końcowych, ponieważ zebrano dla nich niewystarczającą ilość danych).

*napady padaczkowe drgawkowe zdefiniowane jako napad atoniczny, toniczny lub toniczno-kloniczny, obejmujący całe ciało

** wysoka jakość - przegląd charakteryzuje się brakiem lub jednym ograniczeniem, ale nie jest to wada krytyczna. Przegląd wysokiej jakości zapewnia dokładne i wyczerpujące podsumowanie wyników dostępnych badań, w przedmiotowym problemie decyzyjnym. Źródło: <https://amstar.ca/Amstar-2.php>

Wyniki przeglądu systematycznego z metaanalizą Brigo 2021

Poniżej przedstawiono wyniki metaanalizy Brigo 2021: badań Devinsky 2018 i Thiele 2018 dot. skuteczności terapii Epidyolexem (CBD) (dawka 10 mg/kg/dobę lub 20 mg/kg/dobę) w populacji pacjentów z LGS, po 14 tygodniach leczenia (na które składała się 2 tygodniowa faza zwiększania dawki oraz 12 tygodniowa faza utrzymania) oraz wyniki dot. bezpieczeństwa terapii po 19 tygodniach obserwacji.

Skuteczność

Metaanaliza wykazała istotnie statystycznie większe ryzyko redukcji napadów padaczkowych drgawkowych o $\geq 25\%$, $\geq 50\%$ i $\geq 75\%$ w grupie stosującej CBD w porównaniu do grupy PLC, po 14 tygodniach leczenia. Wykazano również istotnie statystycznie większe ryzyko poprawy ogólnego stanu zdrowia w opinii pacjenta lub opiekuna (mierzonego na skali Global Impression of Change) w grupie CBD w porównaniu do grupy PLC.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli oraz na ryc.1-4. niniejszego opracowania.

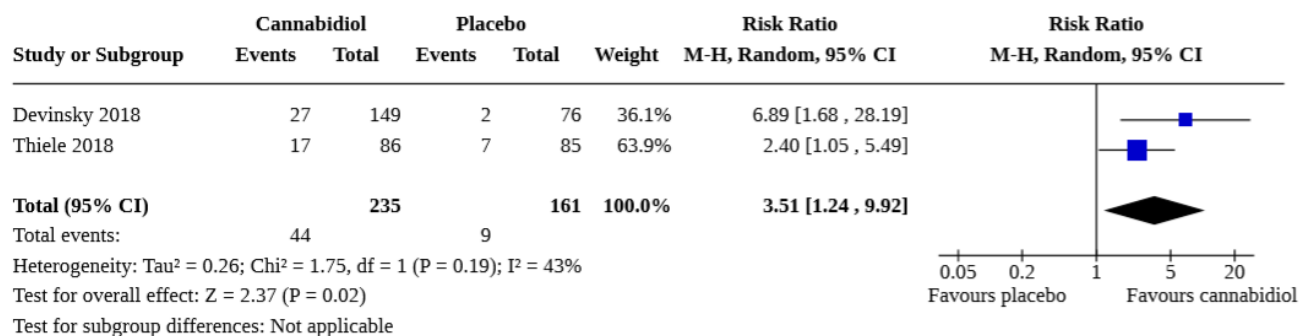
U żadnego pacjenta w grupie CBD oraz PLC nie osiągnięto 100% redukcji liczby napadów padaczkowych drgawkowych. Metaanaliza nie wykazała IS różnic między grupami CBD vs PLC w ryzyku zwiększenia liczby napadów padaczkowych drgawkowych o $>25\%$ po 14 tygodniach leczenia, ryzyko względne=0,71 (95% CI: 0,33; 1,53), dane nie są przedstawione w tabeli.

Tabela 5. Wyniki metaanalizy w zakresie skuteczności po 14 tygodniach leczenia

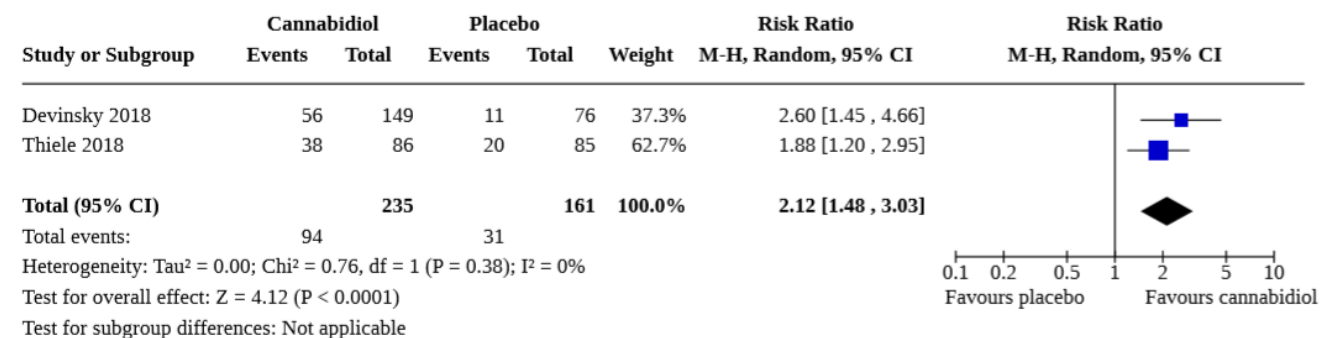
Punkt końcowy		CBD vs PLC*
		Ryzyko względne (95% CI)
Redukcja napadów padaczkowych drgawkowych	o $\geq 75\%$	3,51 (1,24; 9,92)
	o $\geq 50\%$	2,12 (1,48; 3,03)
	o $\geq 25\%$	1,45 (1,19; 1,78)
Poprawa w skali Global Impression of Change**		1,52 (1,22; 1,89)

*pacjenci w obu grupach stosowali dodatkowo leki przeciwpadaczkowe;

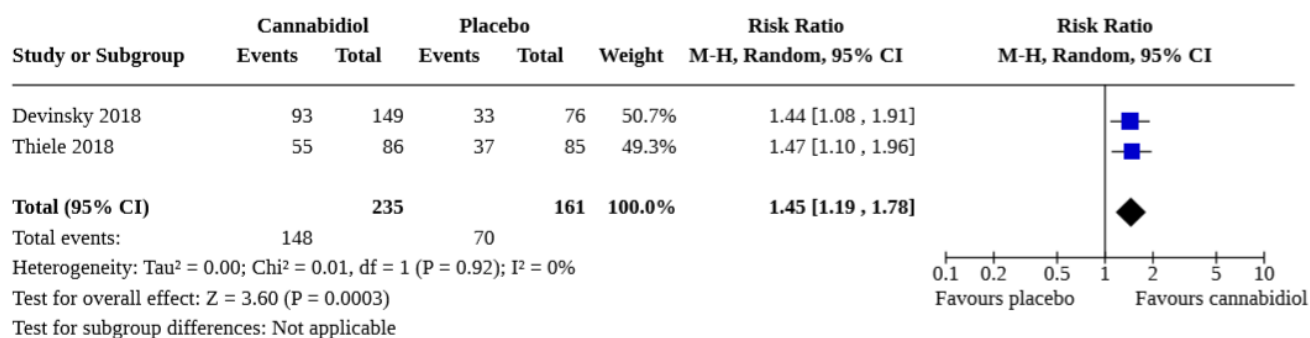
**Global Impression of Change w opinii pacjenta lub opiekuna, 7-stopniowa skala ogólnego wrażenia zmiany stanu w ocenie pacjenta lub opiekuna, obejmująca trzy kategorie poprawy (lekka poprawa, znaczna poprawa lub bardzo duża poprawa) oraz trzy kategorie pogorszenia (nieznacznie gorzej, znacznie gorzej lub bardzo gorzej) oraz „brak poprawy” zgłaszane podczas ostatniej wizyty w ramach badania.



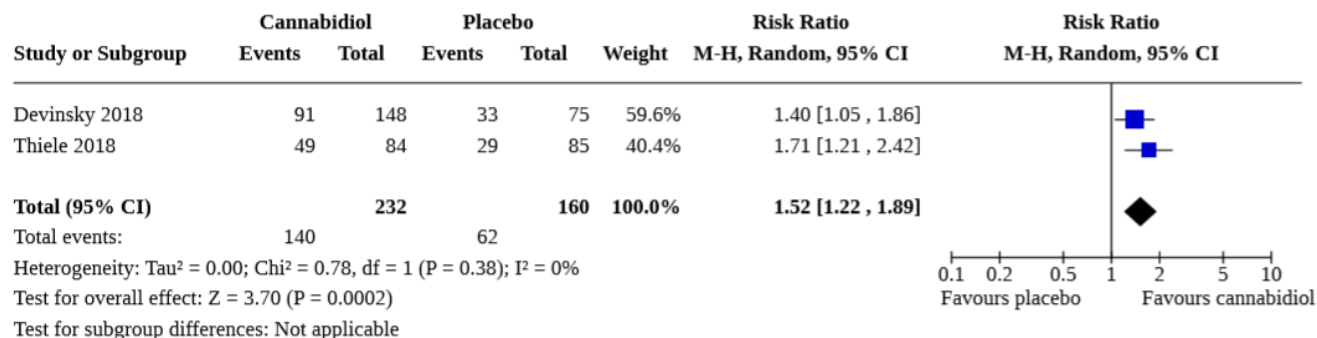
Ryc. 1 Wyniki metaanalizy Brigo 2021 – ocena punktu końcowego dotyczącego $\geq 75\%$ redukcji napadów padaczkowych drgawkowych po 14 tygodniach leczenia



Ryc. 2 Wyniki metaanalizy Brigo 2021 – ocena punktu końcowego dotyczącego $\geq 50\%$ redukcji napadów padaczkowych drgawkowych po 14 tygodniach leczenia



Ryc. 3 Wyniki metaanalizy Brigo 2021 – ocena punktu końcowego dotyczącego $\geq 25\%$ redukcji napadów padaczkowych drgawkowych po 14 tygodniach leczenia



Ryc. 4 Wyniki metaanalizy Brigo 2021 – ocena punktu końcowego dotyczącego poprawy w skali Global Impression of Change mierzona na ostatniej wizycie

Bezpieczeństwo

Metaanaliza badań Devinsky 2018 i Thiele 2018 wykazała istotne statystycznie większe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem oraz prowadzących do przerwania leczenia w grupie stosującej CBD w porównaniu do grupy PLC.

W badaniu Thiele 2018 wykazano również istotne statystycznie o 81% większe ryzyko wystąpienia AEs uznanych za powiązane z leczeniem w grupie stosującej CBD w porównaniu do grupy PLC oraz pięciokrotnie wyższe ryzyko wystąpienia ciężkich AEs. Nie wykazano natomiast istotnych statystycznie różnic między grupami w ryzyku wystąpienia AEs prowadzące do zmniejszenia dawki oraz zgonu.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli oraz na ryc. 5-8. niniejszego opracowania.

Tabela 6. Wyniki metaanalizy w zakresie bezpieczeństwa po 19 tygodniach obserwacji

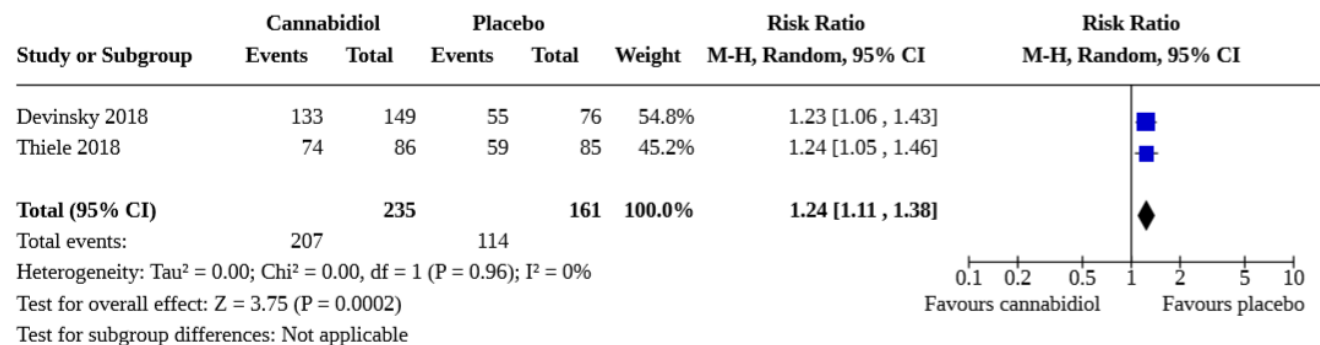
Punkt końcowy	CBD vs PLC* Ryzyko względne (95% CI)
AEs ogółem	1,24 (1,11; 1,38)

Punkt końcowy	CBD vs PLC* Ryzyko względne (95% CI)
Ciężkie AEs**	4,94 (1,76; 13,85)
AEs prowadzące do przerwania leczenia	4,90 (1,21; 19,87)
AEs uznane za powiązane z leczeniem**	1,81 (1,29; 2,54)
AEs prowadzące do zmniejszenia dawki**	5,93 (0,73; 48,22)
Zgony ^{A**}	7,30 (0,04; 1261,58)

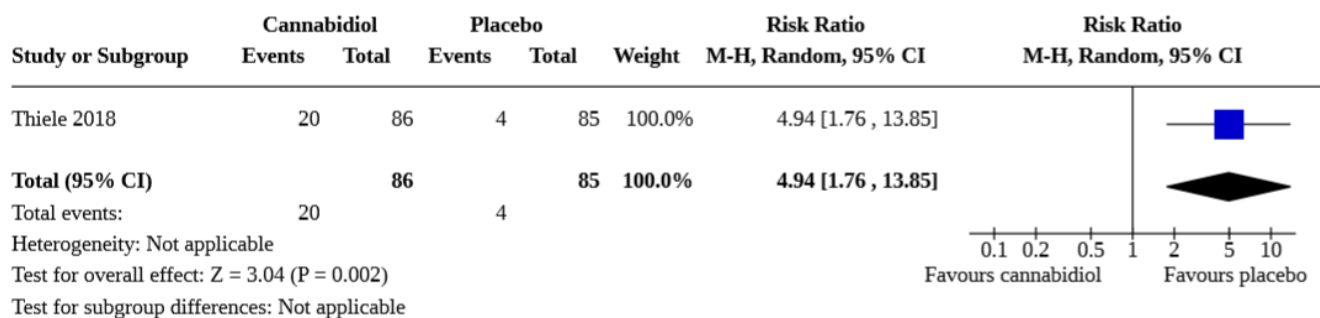
*pacjenci w obu grupach stosowali dodatkowo leki przeciwpadaczkowe;

**punkty końcowe ocenione jedynie w badaniu Thiele 2018;

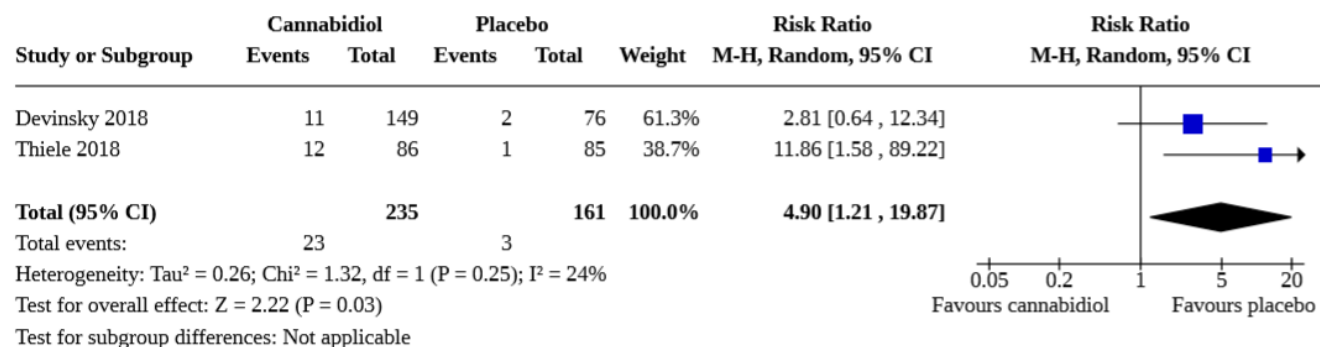
^A Jeden pacjent w grupie CBD zmarł z powodu niewydolności oddechowej, która została uznana za niezwiązaną z leczeniem.



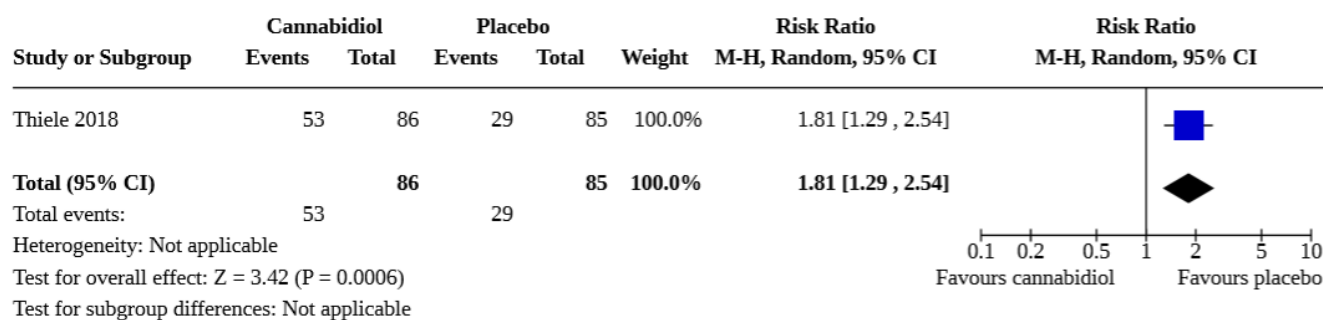
Ryc. 5 Wyniki metaanalizy Brigo 2021 – ocena punktu końcowego dotyczącego liczby pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane ogółem



Ryc. 6 Wyniki metaanalizy Brigo 2021 – ocena punktu końcowego dotyczącego liczby pacjentów, u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądanych



Ryc. 7 Wyniki metaanalizy Brigo 2021 – ocena punktu końcowego dotyczącego liczby pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane prowadzących do przerwania leczenia



Ryc. 8 Wyniki metaanalizy Brigo 2021 – ocena punktu końcowego dotyczącego liczby pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane uznane za powiązane z leczeniem

Dodatkowe informacje przedstawione w przeglądzie systematycznym Brigo 2021

Autorzy przeglądu Brigo 2021 zidentyfikowali również inne przeglądy systematyczne i metaanalizy dot. skuteczności leków przeciwpadaczkowych w leczeniu zespołu Lennox-Gastauta, np. metaanalizę Lattanzi 2018 odnoszącą się do skuteczności CBD, w porównaniu do placebo. Metaanaliza ta została oparta na tych samych dwóch badaniach RCT co włączone do metaanalizy Brigo 2021 tj. Devinsky 2018 i Thiele 2018. W metaanalizie Lattanzi 2018 przedstawiono dodatkowo wyniki dot. $\geq 50\%$ ¹ redukcji wszystkich napadów, w tym również napadów niedrgawkowych, wykazując ich istotną statystycznie większą redukcję w grupie CBD u 37,2% pacjentów, niż w grupie PLC u 21,2% pacjentów, ryzyko względne=1,76 (95% CI: 1,07; 2,88), p=0,025. Autorzy metaanalizy Brigo 2021 nie przedstawili wyników dla tego punktu końcowego, uzasadniając to brakiem odnoszących się do niego danych w opublikowanych badaniach Devinsky 2018 i Thiele 2018.

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

Pierwszorządowymi punktami końcowymi w badaniu GWPCARE5 była ocena częstość występowania zdarzeń niepożądanych, ocena parametrów życiowych oraz parametrów laboratoryjnych, w tym enzymów wątrobowych. Drugorzędowymi punktami końcowymi była ocena skuteczność terapii CBD (Epidyolex), w zakresie zmiany częstości występowania napadów padaczkowych oraz wszystkich napadów, odsetka pacjentów z $\geq 25\%$, $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ i 100% redukcją napadów padaczkowych oraz napadów ogółem, redukcja epizodów stanu padaczkowego oraz poprawa wyniku w skali Global Impression of Change (S/CGIC, 7-stopniowa skala ogólnego wrażenia zmiany stanu w ocenie pacjenta lub opiekuna). Pacjenci (lub ich opiekunowie) wypełniali codzienny papierowy dziennik, w którym zapisywali zdarzenia niepożądane i codzienną dawkę CBD, liczbę oraz rodzaj innych stosowanych leków przeciwpadaczkowych i leków ratunkowych. Informacje o liczbie i rodzaju napadu były gromadzone poprzez interaktywny dzienniczek telefoniczny z systemem nagrywania głosu (wypełniany co tydzień). Wynik w skali S/CGIC był oceniany podczas wizyt w klinice w 24., 38. i 48. tygodniu.

Do badania włączono 366 pacjentów (246/366 (67%) pacjentów w wieku od 2 do 18 lat) z 53 ośrodków w Stanach Zjednoczonych i Europy, w tym z Polski. Większość pacjentów otrzymywała jednocześnie ≥ 3 innych leków przeciwpadaczkowych, najczęściej był to klobazam (51%) i kwas walproinowy (37%). Do momentu zakończenia badania utracono 67/366 (18%) pacjentów, w większości przypadków z powodu wystąpienia AEs 22/67 (33%) lub decyzji pacjenta/opiekuna/rodzica 20/67 (30%). Ponad połowa pacjentów 45/67 (67%), którzy przerwali leczenie, wycofała się w ciągu pierwszych 24 tygodni okresu obserwacji.

Mediana czasu leczenia wyniosła 263 dni (38 tyg., zakres: 3-430 dni), n=208 pacjentów ukończyło 48-tyg. obserwacji. Dwóch pacjentów było leczonych krócej niż 14 dni, nie zostali oni uwzględnieni w analizach dot. częstości występowania napadów padaczkowych ze względu na brak danych. Średnia modalna dawka CBD wyniosła 22,8 mg/kg/dobę.

Skuteczność

Mediana procentowej miesięcznej redukcji częstości drgawkowych napadów padaczkowych w porównaniu do wartości początkowych wyniosła 48,2% (IQR - rozstęp międzykwartylowy: 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 23/364 (6%) stwierdzono brak napadów padaczkowych w ciągu ostatnich 12 tygodni obserwacji, a u 8/364 (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

¹ W metaanalizie Brigo 2021 na str. 33 podano informację, że wyniki dot. $>50\%$ redukcji wszystkich napadów, natomiast w metaanalizie Lattanzi 2018 ten sam wynik odnosi się do redukcji wszystkich napadów o $\geq 50\%$.

o $\geq 50\%$ i $\geq 75\%$ wyniósł odpowiednio 49% i 29% w okresie obserwacji od 1 do 12 tygodnia terapii, oraz 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 niedrgawkowych w porównaniu do wartości początkowych wyniosła 48% (IQR - rozstęp międzykwartylowy: 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 6/364 (2%) stwierdzono brak napadów padaczkowych drgawkowych i niedrgawkowych w ciągu ostatnich 12 tygodni obserwacji, u żadnego pacjenta nie stwierdzono natomiast 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.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Wyniki badania GWPCARE5 w zakresie skuteczności preparatu Epidyolex - Thiele 2019

Punkt końcowy		Okres obserwacji				
		Tydzień 1-12 (n=364)	Tydzień 13-24 (n=334)	Tydzień 25-36 (n=314)	Tydzień 37-48 (n=209)	Ostatnie 12 tygodni (n=364)
Mediana procentowej miesięcznej redukcji drgawkowych napadów padaczkowy % (IQR)		48 (10-80)	56 (20-86)	56 (23-36)	60 (23-88)	nd
Odsetek pacjentów z redukcją napadów padaczkowych (%)	o 100%	3	7	7	9	6
	o $\geq 75\%$	29	33	36	36	31
	o $\geq 50\%$	49	56	57	57	52
	o $\geq 25\%$	69	73	73	74	71
Mediana procentowej miesięcznej redukcji wszystkich napadów padaczkowy, w tym również napadów niedrgawkowych % (IQR)		48 (12-75)	55 (25-81)	58 (24-81)	57 (22-82)	nd

Skróty: IQR - rozstęp międzykwartylowy, ang. interquartile range; nd – nie dotyczy

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 Epidyolexem. Spośród n=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 również tych, których utracono w trakcie badania, 72% pacjentów zgłosiło poprawę wyników w skali S/CGIC po 24 tygodniach leczenia.

Bezpieczeństwo

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem zgłoszono u 337/366 (92,1%) pacjentów, z czego u 172/192 (89,6%) pacjentów, 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%). Trzydziestu pięciu pacjentów (9,6%) przerwało leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych, 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 34/366 (9%) pacjentów. Zmniejszoną masę ciała stwierdzono u 33/366 (9%) pacjentów.

W trakcie trwania badania odnotowano 4 zgony pacjentów z powodu niewydolności oddechowej jako powikłania zachyłowego 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.

7.3. Dodatkowe informacje na temat bezpieczeństwa

Informacje dotyczące bezpieczeństwa na podstawie charakterystyki produktu Epidyolex

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

- Uszkodzenie komórek wątroby - kannabidiol może powodować zależne od dawki zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych (aminotransferazy alaninowej [AIAT] i (lub) aminotransferazy asparaginianowej [AspAT]). Zwiększenia aktywności zwykle występują w pierwszych dwóch miesiącach leczenia; jednakże obserwowano przypadki zwiększenia aktywności trwające do 18 miesięcy po rozpoczęciu leczenia. W badaniach klinicznych większość przypadków zwiększenia aktywności AIAT wystąpiła u pacjentów przyjmujących jednocześnie walproinian. Jednoczesne stosowanie klobazamu również zwiększało częstość występowania zwiększonej aktywności aminotransferaz, chociaż w mniejszym stopniu niż w przypadku walproinianu. W razie zwiększenia aktywności aminotransferaz należy rozważyć dostosowanie dawki albo przerwanie leczenia walproinianem, lub dostosowanie dawki klobazamu.
- Senność i uspokojenie polekowe - kannabidiol może powodować senność i uspokojenie polekowe, co występuje częściej na początku leczenia i może ustąpić w miarę jego kontynuacji. Objawy występowały częściej u pacjentów przyjmujących jednocześnie klobazam.
- Zwiększona częstość napadów padaczkowych - podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpadaczkowych podczas leczenia kannabidiolem może dojść do klinicznie istotnego zwiększenia częstości napadów padaczkowych, co może wymagać dostosowania dawki kannabidiolu i (lub) jednocześnie przyjmowanych leków przeciwpadaczkowych lub przerwania leczenia kannabidiolem, jeśli profil korzyści/ryzyka będzie niekorzystny. Podczas badań klinicznych III fazy, w których badano zespół Lennox-Gastauta, zespół Dravet i zespół stwardnienia guzowatego, częstość obserwowanych przypadków stanu padaczkowego była podobna w grupie pacjentów przyjmujących kannabidiol i w grupie placebo.
- Zachowanie i myśli samobójcze - u pacjentów leczonych lekami przeciwpadaczkowymi w kilku wskazaniach zgłaszano myśli samobójcze i zachowania samobójcze. Metaanaliza randomizowanych badań produktów przeciwpadaczkowych prowadzonych z grupą kontrolną otrzymującą placebo wykazała niewielkie zwiększenie ryzyka występowania myśli i zachowań samobójczych. Mechanizm takiego ryzyka nie jest znany i dostępne dane nie wykluczają możliwości zwiększonego ryzyka w przypadku stosowania kannabidiolu.
- Zmniejszenie masy ciała - kannabidiol może powodować utratę masy ciała lub zmniejszenie przyrostu masy ciała. Należy okresowo sprawdzać, czy nie utrzymuje się zmniejszenie masy ciała/ brak przyrostu masy ciała, aby ocenić, czy można kontynuować leczenie kannabidiolem.

Działania niepożądane

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, AIAT i GGT, wysypka, zmniejszenie masy ciała.

Informacje dotyczące bezpieczeństwa na podstawie URPL, EMA, FDA i WHO

URPL

Na stronie internetowej URPL nie odnaleziono dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu Epidyolex.

EMA

Na stronie internetowej EMA nie odnaleziono dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu Epidyolex.

FDA

Na stronie internetowej FDA nie odnaleziono dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu Epidyolex.

Odnaleziono informacje, że FDA zatwierdziła Epidyolex, który zawiera oczyszczoną postać substancji leczniczej CBD do leczenia napadów związanych z zespołem Lennox-Gastauta 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.

Agencja ta zatwierdziła również Marinol i Syndros do zastosowań terapeutycznych w Stanach Zjednoczonych, w tym do leczenia anoreksji związanej z utratą masy ciała u pacjentów z AIDS. Marinol i Syndros zawierają aktywny składnik dronabinol, syntetyczny delta-9-tetrahydrokannabinol (THC), uważany za psychoaktywny składnik konopi. Inny zatwierdzony przez FDA lek - Cesamet zawiera aktywny składnik nabilon, który ma strukturę chemiczną podobną do THC i jest otrzymywany syntetycznie.

Źródło: FDA 2020/2021

WHO

Na stronie internetowej Światowej Organizacji Zdrowia nie odnaleziono dodatkowych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu Epidyolex.

8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Wraz ze zleceniem Agencja otrzymała od Ministerstwa Zdrowia dane z 2020 r. dotyczące refundacji w ramach importu docelowego produktu leczniczego Epidyolex, cannabidiolum, roztwór doustny 100 mg/ml w analizowanym wskazaniu. Zgodnie z danymi MZ, w 2020 r. złożono ogółem 7 wniosków na sprowadzenie wnioskowanego leku w ramach procedury importu docelowego natomiast żaden z tych wniosków nie został rozpatrzony pozytywnie i nie wydano żadnej zgody na sprowadzenie tego produktu leczniczego w 2020 roku. Innymi produktami sprowadzonymi w ramach importu docelowego w analizowanym wskazaniu w 2020 roku były m. in. Inovelon (rufinamid), Synacthen Depot (tetrakozaktyd) i Taloxa (felbamat), jednak nie podano informacji o ilości sprowadzonych opakowań/wydanych zgód ani o koszcie terapii.

Zgodnie z informacjami przekazanymi przez MZ szacunkowa cena brutto (zawierająca marżę hurtową) produktu leczniczego Epidyolex, cannabidiolum, roztwór doustny 100 mg/ml wynosi ok. 6500 zł.

Dodatkowo w drugim zleceniu dotyczącym produktu leczniczego Epidyolex, cannabidiolum roztwór doustny 100 mg/ml we wskazaniu padaczka lekooporna zawarto informacje, że dotychczas sprowadzono do Polski i zrefundowano w ramach procedury importu docelowego produkty zawierające substancje czynne pozyskiwane z konopii (tetrahydrocannabinol i kannabidiol). Dokładne informacje na temat tych leków przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Produkty zawierające substancje czynne pozyskiwane z konopii sprowadzone do Polski w ramach procedury importu docelowego

Nazwa produktu leczniczego	Liczba sprowadzonych opakowań (liczba zrefundowanych opakowań)	Liczba wydanych zgód na refundację // unikalne nr PESEL	Koszty terapii
Bediol	20 (20)	1	4 334,00
Bedrocan	43 (43)	2	9 309,50
Bedica	42 (42)	1	9 101,40
Bedrolite	496 (241)	9	40 830,22
Epidyolex	59	0	0

8.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce

Z informacji dołączonych do zlecenia MZ wynika, że w 2020 roku w ramach procedury importu docelowego wpłynęły wnioski od 7 pacjentów (liczba unikalnych nr PESEL) o refundację produktu leczniczego Epidyolex w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennox-Gastaut. Ze względu na brak danych od ekspertów klinicznych na temat szacunkowej populacji we wnioskowanym wskazaniu, jako populację docelową przyjęto 7 pacjentów.

Wg ChPL Epidyolex zalecana dawka początkowa leku wynosi 5 mg/kg mc./dobę przez pierwszy tydzień. Po tygodniu dawkę należy zwiększyć do dawki podtrzymującej wynoszącej 10 mg/kg mc./dobę. Na podstawie indywidualnej odpowiedzi klinicznej i tolerancji, każdą dawkę można dodatkowo zwiększać w odstępach tygodniowych do maksymalnej zalecanej dawki 20 mg/kg mc./dobę.

Dane dotyczące wagi pacjentów zaczerpnięto z analizy ekonomicznej niemieckiego instytutu IQWiG z 2021 roku dla leku Epidyolex, w której przyjęto średnią wagę dzieci w wieku 2 lat (14,1 kg) jako dolną granicę, a młodzieży w wieku od 17 do 18 lat (67,0 kg) jako górną granicę dla całej populacji.

Do obliczeń przyjęto zatem, że łączna dawka w pierwszym tygodniu wyniesie 35 mg/kg mc., w drugim tygodniu 70 mg/kg mc., w trzecim - 105 mg/kg mc., a od czwartego tygodnia łączna dawka tygodniowa ustabilizuje się na poziomie 140 mg/kg mc. Jako średnią wagę dzieci w całej populacji (2-18 lat) przyjęto 40,55 kg. Łączna średnia roczna dawka jednego pacjenta wyniosła 286 689 mg (przyjęto, że rok ma 52 tygodnie). Należy jednak mieć na uwadze, że w praktyce dawkowanie kannabidiolu ustalane jest indywidualnie dla każdego pacjenta.

Jedna butelka leku Epidyolex, roztwór doustny 100 mg/ml, zawiera 10 000 mg substancji czynnej (kannabidiolu). Szacunkowe koszty terapii lekiem Epidyolex (w obliczeniach uwzględniono cenę opakowania leku wynoszącą 6500 zł brutto) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Roczne koszty stosowania wnioskowanej technologii

Parametr	Produkt Epidyolex
Koszt brutto 1 mg leku [zł]	0,65
Średnia roczna dawka leku [mg]	286 689
Koszt brutto rocznej terapii 1 pacjenta [zł]	186 347,50
Szacowana populacja docelowa	7
Koszt brutto rocznej terapii populacji docelowej [zł]	1 304 432,70

Roczny koszt stosowania produktu leczniczego Epidyolex u jednego pacjenta wynosi ponad 186 tys. zł, natomiast roczny koszt leczenia szacowanej populacji docelowej (7 pacjentów) to ok. 1,3 mln zł.

9. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot zlecenia MZ

Pismem z dnia 8.07.2021 r., znak PLD.45340.1359.2021.1.SG (data wpływu do AOTMiT: 13.07.2021 r.), Minister Zdrowia 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. 2021 poz. 523, z późn. zm.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Epidyolex (cannabidiolum), roztwór doustny, 100 mg/ml, we wskazaniu: napady padaczkowe związane z zespołem Lennox-Gastauta – pacjent pediatryczny.

Produkt leczniczy Epidyolex jest dopuszczony do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej w procedurze centralnej, jednak ze względu na niedostępność w krajowym obrocie jest sprowadzany z zagranicy zgodnie z art. 4 ustawy z dn. 6 września 2001 roku Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2021 poz. 974).

Produkt leczniczy Epidyolex był dotychczas oceniany w AOTMiT jedynie pod kątem wykazu technologii lekowych o wysokiej wartości klinicznej (TLK) i został uznany za lek o wysokiej wartości klinicznej we wskazaniu „leczenie napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennox-Gastauta (LGS) jako lek wspomagający w skojarzeniu z klobazamem u pacjentów w wieku 2 lat lub starszych”.

Problem zdrowotny

Zespół Lennox-Gastauta (LGS, ang. Lennox-Gastaut syndrome) stanowi jeden z rodzajów dziecięcych padaczek. U blisko połowy chorych zespół Lennox-Gastauta jest konsekwencją ewoluowania zespołu Westa. Z powodu braku dla tego zespołu typowych rodzajów napadów, jak i zmienności obrazu klinicznego w czasie trwania choroby ustalenie jednoznacznego rozpoznania może być trudne.

Zespół Lennox-Gastauta 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.

Zespół Lennox-Gastauta charakteryzuje się różnymi napadami. Najczęściej są to upadki napadowe (ang. drop attacks), nietypowe napady nieświadomości i nocne napady toniczne, rzadko miokloniczne. Rozwój psychoruchowy dzieci jest opóźniony od początku występowania napadów. Obserwuje się też wolny wzór skoków i fal w EEG (mniej niż 2,5 Hz). Objawy rozpoczynają się zwykle w okresie niemowlęctwa lub dzieciństwa, najczęściej między 3-5. rokiem życia.

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.

Walproinian nadal pozostaje lekiem z wyboru ze względu na jego skuteczność w większości typów napadów, chociaż jego stosowanie u dzieci poniżej 2. roku życia wiąże się z ryzykiem rozwoju niewydolności wątroby. Zastosowanie znajdują: etosuksymid, lamotrygina, topiramát, klobazam, rufenimid, lewetiracetam czy zonisamid. Nierzadko zaleca się także benzodiazepiny. Z powodu możliwości pogorszenia napadów mioklonicznych należy unikać stosowania gabapentyny, karbamazepiny, okskarbazepiny, pregabaliny, tiagabiny i wigabatryny. W terapii dodanej dobry efekt kliniczny przynosi wdrożenie felbamatu. Lek ten nie może być jednak stosowany rutynowo, ponieważ ma wiele działań niepożądanych, między innymi hepatotoksyczność i ryzyko rozwoju anemii aplastycznej.

Rekomendacje kliniczne i refundacyjne

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-Gastauta, 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: topiramát, okskarbazepina, lakoamid, 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 Lennoxa-Gastauta: karbamazepiny, gabapentyny, okskarbazepiny, pregabaliny, tiagabiny i wigabatryny. Alternatywnie do leków przeciwpadaczkowych u chorych z zespołem Lennoxa-Gastauta zastosować można leki sterydowe, dożylną immunoglobulinę, ketaminę, izofluran, lidokainę, dietę ketogeniczną (PTE 2018), głęboką stymulację nerwu błędnego lub głęboką stymulację mózgu (BGE 2020).

Alternatywne technologie medyczne

Rozpatrywane zlecenie dotyczy pacjenta z padaczką lekooporną związaną z zespołem Lennoxa-Gastauta, u którego spośród leków przeciwpadaczkowych zalecanych do stosowania w leczeniu zespołu Lennoxa-Gastauta stosowano jedynie felbamatu. Biorąc pod uwagę, że felbamatu nie jest zarejestrowany w Unii Europejskiej oraz fakt, iż odpowiedź na leczenie w padaczce lekoopornej pod postacią zespołu Lennoxa-Gastauta jest kwestią indywidualną jako alternatywną opcją terapeutyczną dla kannabidiolu przyjęto najlepsze leczenie wspomagające (BSC).

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

Wyniki przeglądu systematycznego z metaanalizą Brigo 2021

Metaanaliza wykazała istotnie statystycznie większe ryzyko redukcji napadów padaczkowych drgawkowych o $\geq 25\%$, $\geq 50\%$ i $\geq 75\%$ w grupie stosującej CBD w porównaniu do grupy PLC, po 14 tygodniach leczenia. Wykazano również istotnie statystycznie większe ryzyko poprawy ogólnego stanu zdrowia w opinii pacjenta lub opiekuna (mierzonego na skali Global Impression of Change) w grupie CBD w porównaniu do grupy PLC. U żadnego pacjenta w grupie CBD oraz PLC nie osiągnięto 100% redukcji liczby napadów padaczkowych drgawkowych.

W zakresie oceny bezpieczeństwa terapii produktem Epidiolex metaanaliza wykazała istotne statystycznie większe ryzyko wystąpienia: zdarzeń niepożądanych ogółem, prowadzących do przerwania leczenia oraz uznanych za powiązane z leczeniem w grupie stosującej CBD w porównaniu do grupy PLC. Nie wykazano natomiast istotnych statystycznie różnic między grupami w ryzyku wystąpienia AEs prowadzące do zmniejszenia dawki oraz zgonu.

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

Mediana procentowej miesięcznej redukcji częstości napadów padaczkowych w porównaniu do wartości początkowych wyniosła: 48,2% w przypadku napadów drgawkowych oraz 48% w przypadku napadów ogółem w okresie obserwacji od 1 do 12 tygodnia leczenia i utrzymywała się odpowiednio w przedziałach 56-60% i 55-58% do 48 tygodnia leczenia. U 6% pacjentów stwierdzono brak napadów padaczkowych drgawkowych, natomiast u 2% brak napadów ogółem w ciągu ostatnich 12 tygodni obserwacji. Brak drgawkowych napadów padaczkowych przez cały okres leczenia odnotowano u 2% pacjentów. Odsetek pacjentów, u których nastąpiła redukcja napadów padaczkowych drgawkowych o $\geq 50\%$ i $\geq 75\%$ wyniósł odpowiednio 49% i 29% w okresie obserwacji od 1 do 12 tygodnia terapii, utrzymując się na poziomie 52-57% i 31-36% w pozostałych tygodniach obserwacji.

Spółród n=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.

W 48-tyg. okresie obserwacji zdarzenia niepożądane związane z leczeniem zgłoszono u 92,1% pacjentów. Nasilenie większości AEs było łagodne lub umiarkowane. 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 stan padaczkowego (7,1%) i drgawek (5,5%). Leczenie przerwano u 35 (9,6%) pacjentów z powodu zdarzeń niepożądanych. W trakcie trwania badania odnotowano 4 zgony, żaden z nich nie został uznany przez badaczy za związany z leczeniem.

Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono 6 rekomendacji finansowych dla produktu Epidyolex w terapii zespołów padaczkowych związanych z zespołem Lennoxa-Gastauta. 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 (irländzka NCPE 2021, szwedzka TLV 2020) były negatywne (irländzka 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 długoterminowej skuteczności leku.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Z dołączonych do zlecenia danych wynika, że w 2020 r. złożono ogółem 7 wniosków na sprowadzenie wnioskowanego leku w ramach procedury importu docelowego, ale żaden z tych wniosków nie został rozpatrzony pozytywnie. Dodatkowo przekazano informację, że szacunkowa cena brutto (zawierająca marżę hurtową) produktu leczniczego Epidyolex, cannabidiolum, roztwór doustny 100 mg/ml wynosi ok. 6500 zł.

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 ponad 186 tys. zł, natomiast roczny koszt leczenia szacowanej populacji docelowej (7 pacjentów) to ok. 1,3 mln zł.

10. Źródła

Badania wtórne

- Brigo 2021** Brigo F. et al., Anti-seizure medications for Lennox-Gastaut syndrome (Review), Cochrane Database of Systematic Reviews 2021, Issue 4. Art. No.: CD003277. DOI: 10.1002/14651858.CD003277.pub4.
- Thiele 2019** Thiele E. et al., Cannabidiol in patients with Lennox-Gastaut syndrome: Interim analysis of an open-label extension study, *Epilepsia*. 2019, 419–428, DOI: 10.1111/epi.14670

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- AAN 2018** Andres M. Kanner, MD, Eric Ashman, MD, David Gloss, MD, MPH&TM, Cynthia Harden, MD, Blaise Bourgeois, MD, Jocelyn F. Bautista, MD, Bassel Abou-Khalil, MD, Evren Burakgazi-Dalkilic, MD, Esmeralda Llanas Park, MD, John Stern, MD, Deborah Hirtz, MD, Mark Nespeca, MD, Barry Gidal, PharmD, Edward Faught, MD, and Jacqueline French, MD. Practice guideline update summary: Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: Treatment-resistant epilepsy. *Neurology* 2018;0:1-9. doi:10.1212/WNL.0000000000005756
- AES 2019** American Epilepsy Society. AES Position Statement on Cannabis as a Treatment for Patients with Epileptic Seizures. Updated February 19, 2019. https://www.aesnet.org/sites/default/files/file_attach/42981132_cannabis_position_statement_updated_2_19.19.pdf [dostęp: 27.08.2021 r.]
- BGE 2020** Paul Boon et al. Recommendations for the treatment of epilepsy in adult and pediatric patients in Belgium: 2020 update. *Acta Neurologica Belgica* (2021) 121:241–257 <https://doi.org/10.1007/s13760-020-01488-y>
- NICE 2021** National Institute for Health and Care Excellence. Epilepsies: diagnosis and management. Clinical guideline. Published: 11 January 2012. Last updated 2021. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg137/resources/epilepsies-diagnosis-and-management-pdf-35109515407813> [dostęp: 27.08.2021 r.]
- PTE 2018** Jędrzejczak J, et al. Convulsive status epilepticus management in adults and children: Report of the Working Group of the Polish Society of Epileptology. *Neurol Neurochir Pol* (2018), <https://doi.org/10.1016/j.pjnns.2018.04.002>
- SIGN 2021** Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Epilepsies in children and young people: investigative procedures and management. A national clinical guideline. May 2021
- NCPE 2021** National Centre for Pharmacoeconomics. Cost-effectiveness of cannabidiol (Epidyolex®) for use as adjunctive therapy of seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome, in conjunction with clobazam, for patients 2 years of age and older. March 2021
- G-BA 2021** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie Cannabidiol – Neubewertung nach Fristablauf (Lennox-Gastaut-Syndrom, ≥ 2 Jahre, Kombination mit Clobazam). Vom 15. April 2021
- HAS 2020** HAS - Medical and Economic Evaluation and Public Health Division. TRANSPARENCY COMMITTEE SUMMARY 13 MAY 2020 cannabidiol EPIDYOLEX 100 mg/ml oral solution
- SMC 2020** The Scottish Medicines Consortium (SMC). Cannabidiol 100mg/ml oral solution (Epidyolex). SMC2263
- TLV 2020** Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket avslår ansökan om att Epidyolex, oral lösning, ska ingå i läkemedelsförmånerna. 2020-09-28; 1076/2020
- NICE 2019** National Institute for Health and Care Excellence Cannabidiol with clobazam for treating seizures associated with Lennox–Gastaut syndrome. Technology appraisal guidance. Published: 18 December 2019

Pozostałe publikacje

- OT.4311.3.2019** AOTMiT Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację leku Inovelon (rufinamid) we wskazaniach: padaczka lekooporna, zespół Lennox-Gastauta, zespół Westa, zespół Rasmussena nr OT.4311.3.2019
- Jastrzębski 2017** Karol Jastrzębski. Zastosowanie diety ketogennej w leczeniu padaczki. Aktualn *Neurol* 2017, 17(4), p. 214-219. DOI: 10.15557/AN.2017.0024
- Szczygieł-Pilut 2018** Elżbieta Szczygieł-Pilut. Atypowe napady nieświadomości u chorej w wieku 23 lat — opis przypadku. *Polski Przegląd Neurologiczny* 2018; 14 (3): 173–177
- ChPL Epidyolex** Charakterystyka produktu leczniczego Epidyolex https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/epidyolex-epar-product-information_pl.pdf [dostęp 18.08.2021].
- FDA 2020/2021** <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-indication-drug-containing-active-ingredient-derived-cannabis-treat-seizures-rare>, <https://www.fda.gov/news-events/public-health-focus/fda-and-cannabis-research-and-drug-approval-process#study-schedule-one>

11. Załączniki

11.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 10. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dot. produktu leczniczego Epidyolex w bazie Medline (data wyszukiwania: 17.08.2021 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
25	(((((drug resistant epilepsy[MeSH Terms]) OR (drug resistant epilepsy[Title/Abstract])) OR (Medication Resistant Epilepsy[MeSH Terms]) OR (Medication Resistant Epilepsy[Title/Abstract])) OR (((refractory[Title/Abstract]) OR (refractory[MeSH Terms])) AND ((epilepsy[MeSH Terms]) OR (epilepsy[Title/Abstract]))) AND ((drug[Title/Abstract]) OR (drug[MeSH Terms]))) AND (((cannabidiol[Title/Abstract]) OR (cannabidiol[MeSH Terms])) OR (Epidiolex[MeSH Terms]) OR (Epidiolex[Title/Abstract]))	148
24	((Lennox-Gastaut syndrome[MeSH Terms]) OR (Lennox-Gastaut syndrome[Title/Abstract])) AND (((cannabidiol[Title/Abstract]) OR (cannabidiol[MeSH Terms])) OR (Epidiolex[MeSH Terms]) OR (Epidiolex[Title/Abstract]))	123
23	(Lennox-Gastaut syndrome[MeSH Terms]) OR (Lennox-Gastaut syndrome[Title/Abstract])	1494
22	Lennox-Gastaut syndrome[Title/Abstract]	1380
21	Lennox-Gastaut syndrome[MeSH Terms]	389
20	(((((drug resistant epilepsy[MeSH Terms]) OR (drug resistant epilepsy[Title/Abstract])) OR (Medication Resistant Epilepsy[MeSH Terms]) OR (Medication Resistant Epilepsy[Title/Abstract])) OR (((refractory[Title/Abstract]) OR (refractory[MeSH Terms])) AND ((epilepsy[MeSH Terms]) OR (epilepsy[Title/Abstract]))) AND ((drug[Title/Abstract]) OR (drug[MeSH Terms])))	6548
19	((refractory[Title/Abstract]) OR (refractory[MeSH Terms])) AND ((epilepsy[MeSH Terms]) OR (epilepsy[Title/Abstract])) AND ((drug[Title/Abstract]) OR (drug[MeSH Terms]))	2486
18	(drug[Title/Abstract]) OR (drug[MeSH Terms])	1284911
17	(epilepsy[MeSH Terms]) OR (epilepsy[Title/Abstract])	154680
16	(refractory[Title/Abstract]) OR (refractory[MeSH Terms])	137344
15	drug[MeSH Terms]	0
14	drug[Title/Abstract]	1284911
13	epilepsy[Title/Abstract]	115926
12	epilepsy[MeSH Terms]	116580
11	refractory[MeSH Terms]	0
10	refractory[Title/Abstract]	137344
9	Medication Resistant Epilepsy[Title/Abstract]	50
8	Medication Resistant Epilepsy[MeSH Terms]	2612
7	drug resistant epilepsy[Title/Abstract]	2702
6	drug resistant epilepsy[MeSH Terms]	2612
5	((cannabidiol[Title/Abstract]) OR (cannabidiol[MeSH Terms])) OR (Epidiolex[MeSH Terms]) OR (Epidiolex[Title/Abstract])	4075
4	Epidiolex[Title/Abstract]	114
3	Epidiolex[MeSH Terms]	2152
2	cannabidiol[MeSH Terms]	2152
1	cannabidiol[Title/Abstract]	3755

Tabela 11. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dot. produktu leczniczego Epidyolex w bazie Embase (data wyszukiwania: 17.08.2021 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp cannabidiol/	5735
2	cannabidiol.ab,kw,ti.	4806
3	Epidiolex.ab,kw,ti.	161
4	Epidiolex.mp.	287
5	1 or 2 or 3 or 4	6606
6	exp drug resistant epilepsy/	5714
7	drug resistant epilepsy.ab,kw,ti.	4248
8	Medication Resistant Epilepsy.ab,kw,ti.	78
9	Medication Resistant Epilepsy.mp.	78
10	refractory.ab,kw,ti.	223517
11	epilepsy.ab,kw,ti.	161945
12	drug.ab,kw,ti.	1734554
13	10 and 11 and 12	3908
14	6 or 7 or 8 or 9 or 13	10790
15	5 and 14	248
16	exp Lennox Gastaut Syndrome/	3845
17	Lennox Gastaut Syndrome:ab,kw,ti	2239
18	16 or 17	4243
19	18 and 5	294

Tabela 12. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dot. produktu leczniczego Epidyolex w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 17.08.2021 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Cannabidiol] explode all trees	145
#2	(cannabidiol):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	762
#3	(Epidiolex):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	103
#4	MeSH descriptor: [Drug Resistant Epilepsy] explode all trees	122
#5	(drug resistant epilepsy):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	731
#6	(Medication Resistant Epilepsy):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	227
#7	(refractory):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	19264
#8	(epilepsy):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	7448
#9	(drug):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	643789
#10	#7 and #8 and #9	753
#11	#4 or #5 or #6 or #10	1281
#12	#1 or #2 or #3	772
#13	#11 and #12	44
#14	MeSH descriptor: [Lennox Gastaut Syndrome] explode all trees	33
#15	(Lennox Gastaut Syndrome):ti,ab,kw	266
#16	#14 or #15	266
#17	#12 and #16	55

11.2. Diagram metodologii dotyczącej włączania do przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych dotyczących stosowania produktu Epidyolex w analizowanym wskazaniu

