



Rekomendacja nr 112/2021

z dnia 8 października 2021 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu lecniczego Epidyolex (kannabidiol) we wskazaniu: padaczka lekooporna

Prezes Agencji nie rekomenduje wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Epidyolex (kannabidiol) we wskazaniu: padaczka lekooporna.

Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Epidyolex (kannabidiol) we wskazaniach określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Uzasadnienie rekomendacji

W ocenie wzięto przede wszystkim pod uwagę wyniki analizy klinicznej, w której dla zespołu Lennox-Gastaut (LGS), zespołu Dravet (DS) i padaczek lekoopornych innych niż ww. zespoły, przedstawiono przeglądy systematyczne badań, do których włączono wyniki badań klinicznych z randomizacją (RCT). W przypadku LGS redukcję całkowitej liczby drgawkowych napadów padaczkowych o $\geq 50\%$ po 14 tygodniach leczenia względem początkowej liczby napadów u danego pacjenta zaobserwowano w sumie u 94 z 235 pacjentów (40,00%) w grupie przyjmującej kannabidiol (CBD) i 31 z 161 pacjentów (19,25%) w grupie przyjmującej placebo (PLC). Redukcji uległa także częstość drgawkowych napadów padaczkowych – w okresie obserwacji od 1 do 12 tygodnia leczenia mediana miesięcznej liczby napadów obniżyła się z 80 do 37,7. W przypadku DS redukcja miesięcznej liczby drgawkowych napadów padaczkowych o $\geq 50\%$ względem początkowej liczby napadów u danego pacjenta wystąpiła w sumie u 88 z 194 pacjentów (45,4%) w grupie CBD i 33 z 124 pacjentów (26,6%) w grupie PLC. W przypadku innych padaczek lekoopornych RCT odnaleziono jedynie dla stwardnienia guzowatego (TSC). Po 16 tygodniach leczenia TSC zaobserwowano redukcję częstości występowania drgawek ogółem o 48% w grupie CBD25, o 48% w grupie CBD50 oraz o 27% w grupie PLC.

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



Stosowanie kannabidiolu w leczeniu padaczek opornych na leczenie rekomendowane jest przez wytyczne szkockie (SIGN 2021) oraz belgijskie (BGE 2020) jako opcja terapeutyczna w drugiej lub dalszych liniach leczenia LGS oraz DS u pacjentów powyżej 2 roku życia.

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

Biorąc pod uwagę, że dane pochodzące z badań wysokiej jakości potwierdzają użyteczność kliniczną kannabidiolu w leczeniu napadów padaczkowych w przebiegu zespołu Lennox-Gastaut, zespołu Dravet oraz w przebiegu stwardnienia guzowatego, a profil bezpieczeństwa jest akceptowalny w ww. wskazaniach, zasadnym jest wydanie rekomendacji pozytywnej w odniesieniu do wskazań określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL).

Ze względu na bardzo szeroki zakres rozpoznania objętych wskazaniem: padaczka lekooporna, brak jednoznacznych efektów, ograniczoną możliwość ekstrapolowania wyników odnalezionych badań na wszystkie przypadki padaczki lekoopornej, a także ze względu na szeroką populację (szacuje się populację do 120-130 tys osób) oraz związany z tym wpływ na budżet płatnika, w oparciu o odnalezione dowody naukowe nie rekomenduje się finansowania leku Epidyolex we wskazaniu: padaczka lekooporna.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego: Epidyolex, Cannabidiol, zawiesina doustna á 100 mg/ml, we wskazaniu: padaczka lekooporna, na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r. poz. 523, z późn. zm.). Wskazany produkt sprowadzany jest z zagranicy w oparciu o art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2021 r. poz. 974).

Problem zdrowotny

Padaczka jest przewlekłym zaburzeniem charakteryzującym się różnego typu nawracającymi napadami padaczkowymi. Napad padaczkowy może przybierać różne formy. Jest objawem zaburzonej czynności elektrycznej mózgu, trwającym kilka sekund lub minut. Istnieje wiele typów napadów. Dwa najważniejsze to napady uogólnione oraz napady częściowe.

Padaczka lekooporna jest rozpoznawana, gdy dwie kolejne próby interwencji lekowych w monoterapii lub terapii dodanej (dobrze tolerowanych, właściwie dobranych i odpowiednio użytych) nie doprowadzą do osiągnięcia utrwalonej i pełnej kontroli napadów. Ważne jest kryterium czasu trwania remisji napadów, gdyż istnieje bardzo duża zmienność w częstotliwości napadów pomiędzy pacjentami, jak również u tej samej osoby, co wynika z naturalnej zmienności przebiegu i aktywności padaczki.

Rokowanie jest zależne od rozpoznania ewentualnego zespołu padaczkowego lub typu napadów padaczkowych.

W krajach rozwiniętych roczną zapadalność na padaczkę szacuje się na poziomie 50-70 osób na 100 tys., a wskaźnik rozpowszechnienia wynosi ok. 1%. U ok. 20-30% chorych występuje lekooporność. W Polsce padaczka dotyczy 300-400 tys. osób, w tym lekooporność występuje u ok. 120-130 tys. chorych.

Alternatywna technologia medyczna

Obecnie w Polsce zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 sierpnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2021 r. finansowanych jest siedem substancji czynnych stosowanych we wskazaniu padaczka lekooporna: wigabatryna, gabapentyna, lamotrygina, lewetyracetam, okskarbazepina, tiagabina i topiramata. Ponadto w padaczce refundowane są: kwas walproinowy, walproinian sodu, karbamazepina, klonazepam, diazepam, etosuksymid, fenobarbital i fenytoina.

Z przeglądu odnalezionych wytycznych klinicznych wynika, iż w leczeniu padaczki lekoopornej można oprócz kannabidiolu (CBD) w skojarzeniu z klobazamem zastosować szerokie spektrum leków przeciwpadaczkowych takich jak: topiramata, okskarbazepina, lakozamid, rufinamid, klobazam, lamotrygina. Wytyczne NICE 2021 dodatkowo rekomendują w przypadku niepowodzenia terapii lekami przeciwpadaczkowymi I i kolejnych linii (walproinian sodu, lamotrygina, rufinamid i topiramata) rozważenie zastosowania terapii felbamatem.

Biorąc pod uwagę powyższe informacje oraz fakt, że odpowiedź na leczenie w padaczce lekoopornej jest kwestią indywidualną, jako alternatywną opcją terapeutyczną dla kannabidiolu we wskazaniu padaczka lekooporna przyjęto najlepsze leczenie wspomagające (BSC, ang. *best supportive care*).

Opis wnioskowanego świadczenia

Epidyolex jest lekiem zawierającym substancję czynną kannabidiol. Jest wskazany do stosowania w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennox-Gastaut (LGS) lub z zespołem Dravet (DS) jako lek wspomagający w skojarzeniu z klobazamem u pacjentów w wieku 2 lat lub starszych, a także jako lek wspomagający w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem stwardnienia guzowatego (TSC, ang. *tuberous sclerosis complex*) u pacjentów w wieku 2 lat lub starszych.

Kannabidiol zmniejsza nadpobudliwość neuronalną poprzez modulację wewnątrzkomórkowego wapnia za pośrednictwem sprzężonego z białkiem G receptora 55 (GPR55) i kanałów receptorów przejściowego potencjału waniloidowego 1 (TRPV-1), a także modulację przekazywania sygnałów za pośrednictwem adenozyliny poprzez hamowanie wychwytu komórkowego adenozyliny przez równoważący transporter nukleozydowy 1 (ENT-1).

Wskazanie oceniane jest sformułowane w sposób bardziej ogólny niż ww. wskazania rejestracyjne, a tym samym obejmuje także wskazania pozarejestracyjne (ang. *off-label use*), np. padaczkę lekooporną wskutek innych schorzeń niż wymienione we wskazaniu rejestracyjnym.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

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

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

W wyniku systematycznego przeglądu zidentyfikowano pozycje odnoszące się do skuteczności i bezpieczeństwa w zespole Lennox-Gastaut (LGS), w zespole Dravet (DS) oraz w padaczkach lekoopornych innych niż LGS i DS.

Zespół Lennox-Gastaut (LGS)

Do analizy włączono dwie publikacje dotyczące LGS. Pierwszą jest przegląd systematyczny z metaanalizą Brigo 2021, którego celem była ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa leków przeciwpadaczkowych, w tym terapii kannabidiolem (CBD) w leczeniu LGS. Dla terapii CBD do przeglądu włączono dwa badania RCT: GWPCARE3 (publikacja pełnotekstowa Devinsky 2018) oraz GWPCARE4 (publikacja pełnotekstowa Thiele 2018). Drugą ze zidentyfikowanych publikacji jest Thiele 2019 opisująca otwarte badanie GWPCARE5, którego celem była m.in. ocena bezpieczeństwa i skuteczności terapii CBD u pacjentów włączonych do badań RCT: GWPCARE3 i GWPCARE4 na podstawie obserwacji długoterminowej (48 tygodni).

Produkt Epidyolex we włączonych badaniach podawany był w dawkach 10 i 20 mg/kg/dobę, jako monoterapia lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwpadaczkowymi (najczęściej stosowane leki przeciwpadaczkowe to: klobazam, walproinian, lamotrygina, lewetyracetam i rufinamid).

Zespół Dravet (DS)

Do analizy włączono przegląd systematyczny z metaanalizą Lattanzi 2020. Do analizy dla terapii CBD włączono 3 badania RCT: GWPCARE1 Part A (publikacja pełnotekstowa Devinsky 2018a), GWPCARE1 Part B (publikacja pełnotekstowa Devinsky 2017) i GWPCARE2.

Dodatkowo włączono także otwarte badanie GWPCARE5 (publikacja pełnotekstowa Devinsky 2018c) dot. m.in. długoterminowej (48 tygodni obserwacji) oceny bezpieczeństwa i skuteczności terapii CBD u pacjentów włączonych do badań RCT: GWPCARE1 Part A, GWPCARE1 Part B i GWPCARE2

Padaczki lekooporne inne niż zespół Lennox-Gastaut i zespół Dravet

Do analizy włączono przegląd systematyczny z metaanalizą Lattanzi 2021. Przegląd obejmuje 42 badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo preparatu Epidyolex u pacjentów z padaczką lekooporną niesklasyfikowaną lub występującą w przebiegu takich chorób jak: stwardnienie guzowate, zespół Aikcardiego, zespół z niedoborem CDKL5, zespół Doose, zespół Dup15q, padaczka z mioklonicznymi napadami nieświadomości, zespół Sturge-Webera, encefalopatia padaczkowa związana z mutacjami w genie SYNGAP1, niemowlęca padaczka z migrującymi napadami ogniskowymi, encefalopatia padaczkowa związana z mutacją genu SCN8A, padaczka niemowlęca, dysplazja korowa, gładkomózgowie, padaczka lekooporna związana z guzami mózgu, zespół padaczkowy związany z zakażeniem przebiegającym z gorączką, super lekooporny stan padaczkowy, zespół Retta, lekooporna padaczka uogólniona lub ogniskowa. Jedynie w przypadku stwardnienia guzowatego dane pochodzą z badania RCT, charakteryzującego się wysoką jakością.

Produkt Epidyolex we włączonych badaniach podawany był w dawkach do 50 mg/kg/dobę, jako terapia dodatkowa do innych leków przeciwpadaczkowych.

Skuteczność

LGS: Przegląd systematyczny z metaanalizą Brigo 2021

Zmiana liczby napadów padaczkowych

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

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

wyniosła 144,6 (IQR 72,0-385,7) w grupie przyjmującej kannabidiol oraz 176,7 (IQR 68,6-359,5) w grupie przyjmującej placebo.

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

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

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

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

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

Skala Global Impression of Change składa się z siedmiu stopni – trzy kategorie poprawy (lekka poprawa, znaczna poprawa lub bardzo duża poprawa), kategoria neutralna oraz trzy kategorie pogorszenia (nieznacznie gorzej, znacznie gorzej lub dużo gorzej). Po 14 tygodniach leczenia poprawę zgłosiło w sumie 140 z 232 pacjentów (60,34%) w grupie CBD oraz 62 z 160 pacjentów (38,75%) w grupie PLC (RR 1,52; 95%CI: 1,22; 1,89; $p = IS$).

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

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

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

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

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

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

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

DS: Przegląd systematyczny Lattanzi 2020

Synteza ilościowa została przeprowadzona dla dychotomicznych punktów końcowych w postaci redukcji liczby napadów padaczkowych o 100% i o $\geq 50\%$ w grupie stosującej CBD w porównaniu do grupy placebo (PLC). Analizowano także poprawę stanu zdrowia w ocenie pacjenta lub opiekuna (S/CGIC). Około 80% pacjentów przyjmowało kannabidiol w skojarzeniu z klobazamem (CBL)

Redukcja miesięcznej liczby drgawkowych napadów padaczkowych o 100% względem początkowej liczby napadów u danego pacjenta wystąpiła w sumie u 9 z 194 pacjentów (4,9%) w grupie CBD i 0 z 124 pacjentów (0,0%) w grupie PLC. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie (RR 6,77; 95%CI: 0,36; 128,38; p = 0,202).

Redukcja miesięcznej liczby drgawkowych napadów padaczkowych o $\geq 50\%$ względem początkowej liczby napadów u danego pacjenta wystąpiła w sumie u 88 z 194 pacjentów (45,4%) w grupie CBD i 33 z 124 pacjentów (26,6%) w grupie PLC (RR 1,69; 95%CI: 1,21; 2,36; p = 0,002). Analiza omawianego punktu końcowego dla subpopulacji przyjmującej wyłącznie CBD (tj. bez CBL, ok. 20% populacji) wykazuje brak istotności statystycznej względem PLC. Redukcja miesięcznej liczby napadów padaczkowych o $\geq 50\%$ względem początkowej liczby napadów u danego pacjenta wystąpiła u 19 z 69 pacjentów (27,5%) w grupie CBD i 9 z 45 pacjentów (20%) w grupie PLC.

Poprawę w skali Global Impression of Change odnotowano u 122 z 192 pacjentów (63,5%) w grupie CBD i 47 z 123 pacjentów (38,2%) w grupie PLC. Ryzyko względne wyniosło RR 1,64 (95%CI: 1,28; 2,10; p < 0,001).

DS: Wyniki długookresowe z fazy otwartej, przedłużonej badań GWPCARE1 Part A, GWPCARE1 Part B i GWPCARE2 – GWPCARE5 (Devinsky 2018c)

Mediana procentowej miesięcznej redukcji częstości napadów padaczkowych w porównaniu do wartości początkowych wyniosła: 38% w przypadku napadów drgawkowych oraz 40% w przypadku napadów ogółem w okresie obserwacji od 1 do 12 tygodnia leczenia i utrzymywała się odpowiednio w przedziałach 43-44% i 39-51% do 48 tygodnia leczenia. Odsetek pacjentów, u których nastąpiła redukcja drgawkowych napadów padaczkowych o $\geq 50\%$ i $\geq 75\%$ wyniósł odpowiednio 44% i 27% w okresie obserwacji od 1 do 12 tygodnia terapii, oraz utrzymywał się na poziomie odpowiednio 41-44% i 24-32% w pozostałych tygodniach obserwacji.

Spośród 139 pacjentów/opiekunów, którzy zgłosili wyniki w skali S/CGIC po 24 tygodniach leczenia, 81% oceniło, że ogólny stan pacjenta poprawił się po leczeniu CBD, odsetek ten był podobny w 38. i 48. tygodniu leczenia.

Inne padaczki lekooporne niż LGS i DS: przegląd systematyczny Lattanzi 2021

W badaniu RCT GWPCARE6 populację stanowili chorzy na stwardnienie guzowate (TSC). Interwencję stanowił CBD w dawce 25 lub 50 mg/kg/dobę, zaś kontrolę PLC. Mediana liczby leków przeciwpadaczkowych (ASM) przyjmowanych przez uczestników badania przed jego rozpoczęciem to 4. Liczba jednocześnie przyjmowanych ASM to 3. Średnia miesięczna liczba drgawek związanych z TSC wyniosła 86,7 (SD $\pm 91,8$), a średnia miesięczna liczba drgawek ogółem 102,4 (SD $\pm 148,5$).

Po 16 tygodniach zaobserwowano redukcję częstości występowania drgawek ogółem o 48% w grupie CBD25, o 48% w grupie CBD50 oraz o 27% w grupie PLC. Różnica grup interwencyjnych względem grupy kontrolnej była istotna statystycznie.

W przeglądzie systematycznym Lattanzi 2021 dla padaczek lekoopornych innych niż TSC nie zidentyfikowano dowodów naukowych wysokiej jakości:

- Zespół Aikcardiego:
 - Badanie obserwacyjne Devinsky 2018 – 19 z 55 pacjentów w badaniu zdiagnozowano z omawianym zespołem. Mediana zmniejszenia częstości napadów drgawkowych: 58,3% (tydzień 12), 59,2% (tydzień 48); odsetek pacjentów, u których uzyskano $\geq 50\%$ napadów drgawkowych: 71% (tydzień 12), 71% (tydzień 48); średnia dzienna dawka CBD [mg/kg]: $8,1 \pm 2,3$ (tydzień 2), $26,7 \pm 12,7$ (tydzień 12), $32,0 \pm 12,3$ (tydzień 48).
- Zespół z niedoborem CDKL5
 - Badanie obserwacyjne Geoffrey 2015 – 1 z 13 pacjentów. W 8 tygodniu redukcję częstotliwości napadów zaobserwowano u wszystkich uczestników badania, lecz nie podano informacji na temat stopnia redukcji częstotliwości napadów.
 - Badanie obserwacyjne Devinsky 2018 – 20 z 55 pacjentów. Mediana zmniejszenia częstości napadów drgawkowych: 40,8% (tydzień 12), 59,7% (tydzień 48); odsetek pacjentów, u których uzyskano $\geq 50\%$ napadów drgawkowych: 41% (tydzień 12), 53% (tydzień 48); średnia dzienna dawka CBD [mg/kg]: $8,1 \pm 2,3$ (tydzień 2), $26,7 \pm 12,7$ (tydzień 12), $32,0 \pm 12,3$ (tydzień 48).
 - Badanie obserwacyjne Sands 2018 – 5 z 26 pacjentów. Redukcję częstotliwości napadów odnotowano u 1 z 5, a jej zwiększenie u 2 z 5. U 4 z 5 wystąpiły zdarzenia AEs. 4 z 5 wycofało się z leczenia na skutek AEs.
- Zespół Doose:
 - Badanie obserwacyjne Geoffrey 2015 – 2 z 13 pacjentów. W 8 tygodniu odnotowano zmniejszenie częstotliwości napadów 54-100%. U 1 z 2 wystąpiła AEs – senność.
 - Badanie obserwacyjne Devinsky 2018 – 8 z 55 pacjentów. Mediana zmniejszenia częstości napadów drgawkowych: 58,6% (tydzień 12), 28,8% (tydzień 48); odsetek pacjentów, u których uzyskano $\geq 50\%$ napadów drgawkowych: 43% (tydzień 12), 57% (tydzień 48); średnia dzienna dawka CBD [mg/kg]: $8,8 \pm 2,5$ (tydzień 2), $22,0 \pm 5,3$ (tydzień 12), $27,5 \pm 15,5$ (tydzień 48).
- Zespół Dup15q:
 - Badanie obserwacyjne Geoffrey 2015 – 1 z 13 pacjentów. W 8 tygodniu odnotowano zmniejszenie częstotliwości napadów o 26%. AEs: ataksja, drżenie, utrata apetytu.
 - Badanie obserwacyjne Devinsky 2018 – 8 z 55 pacjentów. Mediana zmniejszenia częstości napadów drgawkowych: 25% (tydzień 12), 38,4% (tydzień 48); odsetek pacjentów, u których uzyskano $\geq 50\%$ napadów drgawkowych: 38% (tydzień 12), 38% (tydzień 48); średnia dzienna dawka CBD [mg/kg]: $8,7 \pm 1,9$ (tydzień 2), $18,4 \pm 7,4$ (tydzień 12), $29,2 \pm 9,1$ (tydzień 48).
- Padaczka z mioklonicznymi napadami nieświadomości (ang. *epilepsy with myoclonic absences*):
 - Badanie obserwacyjne Sands 2018 – 5 z 26 pacjentów. U 2 z 5 $\geq 50\%$ redukcja napadów $\geq 50\%$, zaś zwiększona częstotliwość napadów u 2 z 5. AEs wystąpiły u wszystkich 5 pacjentów. 3 pacjentów zrezygnowało z leczenia w okresie 5-6 miesięcy.
- Zespół Sturge-Webera:
 - Badanie obserwacyjne Kaplan 2017 – 5 pacjentów. Redukcja częstotliwości napadów 10-90% (tydzień 14), 12-100% (na ostatniej wizycie, w 6-60 tygodniu). Wycofanie z leczenia z powodu braku skuteczności: 2 z 5. AEs wystąpiły u wszystkich pacjentów.

- Encefalopatia padaczkowa związana z mutacjami w genie SYNGAP1:
 - Badanie obserwacyjne Kuchenbuch 2020 – 3 pacjentów. Odpowiedź na leczenie odnotowano u 2 z 3 pacjentów po 2 miesiącach terapii oraz u wszystkich pacjentów po 9 miesiącach leczenia. AEs wystąpiły u 2 z 3 pacjentów.
- Encefalopatia padaczkowa związana z mutacją genu SCN8A (ang. *SCN8A epileptic encephalopathy*): dostępny jedynie opis przypadku w ramach badania Sands 2018
- Padaczka niemowlęca (ang. *infantile/epileptic spasms*):
 - Faza otwarta badania GWPCARE7 – 9 pacjentów. Poprawa w skali *global impression of change* w opinii opiekuna lub pacjenta wystąpiła u 4 z 9 (44,4%) pacjentów po 379 dniach terapii. Po 15 dniach terapii AEs odnotowano u 5 z 9 (55,6%) pacjentów. Po 417 dniach AEs odnotowano u 7 z 9 pacjentów, natomiast ciężkie AEW wystąpiły u 2 z 9.
 - Badanie obserwacyjne Herlopian 2020 – 6 z 9 pacjentów. Po 12 miesiącach terapii redukcja częstość napadów zgięciowych w zakresie 42,4-100%.
- Dysplazja korowa (ang. *cortical dysplasia*): badania obserwacyjne Geoffrey 2015, Herlopian 2020 oraz Nenert 2020, w których omawiany typ padaczki występował u odpowiednio 3, 1 i 2 pacjentów uczestniczących w danym badaniu. Efekt był zróżnicowany – u jednych pacjentów odnotowywano spadek częstości napadów padaczkowych, a u innych wzrost.
- Gładkomózgowie (ang. *lissencephaly*): dostępny jedynie opis przypadku w ramach badania Geoffrey 2015.
- Padaczka lekooporna związana z guzami mózgu (ang. *tumor-related refractory epilepsy*): dostępne jedynie opisy przypadków Warren 2017 i Nenert 2020. Efekt był zróżnicowany – u jednych pacjentów odnotowywano spadek częstości napadów padaczkowych, a u innych wzrost.
- Zespół padaczkowy związany z zakażeniem przebiegającym z gorączką (ang. *febrile infection-related epilepsy syndrom – FIRES*): opis 7 przypadków Gofshiteyn 2016. Odnotowano ustąpienie stanu padaczkowego u 1 z 2 pacjentów z ostrą postacią FIRES. U 5 pacjentów z przewlekłą postacią FIRES po 48 tygodniach średnia redukcja częstości jakichkolwiek napadów wyniosła 65,3%. AEs: zawroty głowy u 2 z 7, zmniejszony apetyt i utrata masy ciała u 1 z 7 oraz nudności/wymioty u 1 z 7.
- Super lekooporny stan padaczkowy (ang. *super refractory status epilepticus*): dostępne jedynie trzy opisy przypadków w Rajaraman 2018, Gupta 2020 i w ramach badania Sands 2018. U 2 z 3 pacjentów odnotowano redukcję objawów klinicznych, zaś u trzeciego z pacjentów terapię zakończono ze względu na brak skuteczności. AEs: u pierwszego pacjenta zmęczenie i przyrost masy ciała, u drugiego pobudzenie, bezsenność i skurcze nóg, zaś dla trzeciego informacje nie zostały podane.
- Zespół Retta (ang. *Rett syndrome*): dostępny jedynie jeden opis przypadku w ramach badania Sands 2018. Leczenie przerwano ze względu na brak skuteczności.
- Lekooporna padaczka uogólniona (ang. *refractory generalized epilepsy*): dostępne jedynie trzy opisy przypadków w ramach badań Sands 2018 i Nenert 2020. Odnotowano redukcję częstości napadów padaczkowych u 2 z 3 pacjentów i wzrost u 1 z 3.
- Lekooporna padaczka ogniskowa (ang. *refractory focal epilepsy*):
 - Badanie obserwacyjne Nenert 2020 – 14 z 22 pacjentów. Redukcję częstości napadów padaczkowych po osiągnięciu stabilnej dawki CBD przez co najmniej 2 tygodnie zaobserwowano u 6 pacjentów z lekooporną padaczką ogniskową o nieznaney

etiologii. Wzrost częstości napadów odnotowano u 2 z 14 pacjentów. Ustąpienie jakichkolwiek napadów padaczkowych stwierdzono u 4 z 14 pacjentów. Nie przedstawiono danych w zakresie bezpieczeństwa.

- Badanie obserwacyjne Sands 2018 – 2 z 26 pacjentów. Po 40 miesiącach redukcję częstości napadów padaczkowych >50% odnotowano u pacjenta z lekooporną padaczką ogniskową związaną z zapaleniem naczyń, zaś u pacjenta z lekooporną padaczką ogniskową o nieznannej etiologii przerwano leczenie ze względu na brak skuteczności.
- Padaczka lekooporna niesklasyfikowana:
 - W odnalezionych publikacjach raportowano m.in. wystąpienie spadku częstotliwości napadów padaczkowych u części pacjentów, jednak wyniki są silnie zróżnicowane, co uniemożliwia ich połączenie.
 - Największym badaniem jest Szaflarski 2018, do którego włączono 607 pacjentów, w tym 60 dorosłych i 72 dzieci z padaczką oporną na leczenie. Po 12 tygodniach mediana miesięcznej procentowej zmiany częstości drgawkowych napadów padaczkowych wyniosła -51%. W zakresie bezpieczeństwa: 32 pacjentów z 607 (5%) wycofało się z badania z powodu zdarzeń niepożądanych, 88% doświadczyło AEs, a 33% doświadczyło poważnych AEs.

Bezpieczeństwo

LGS: Przegląd systematyczny z metaanalizą Brigo 2021

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

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

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

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

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

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

i asparaginianowa – AST) odnotowano u 34 z 366 pacjentów (9%). Zmniejszoną masę ciała stwierdzono u 33 z 366 pacjentów (9%).

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

DS: Przegląd systematyczny Lattanzi 2020

Wykazano istotnie statystycznie większe ryzyko rezygnacji z leczenia z dowolnego powodu i rezygnacji z leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych w grupie CBD niż w grupie PLC. Spośród najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych, w grupie CBD odnotowano istotnie statystycznie większe niż w grupie PLC ryzyko wystąpienia senności, zmniejszonego apetytu, biegunki, wymiotów i podwyższonego poziomu aminotransferazy.

DS: Wyniki długookresowe z fazy otwartej, przedłużonej badań GWPCARE1 Part A, GWPCARE1 Part B i GWPCARE2 – GWPCARE5 (Devinsky 2018c)

W 48-tyg. okresie leczenia zdarzenia niepożądane związane z leczeniem zgłoszono u 246 z 264 pacjentów (93,2%). Nasilenie większości AEs było łagodne lub umiarkowane. Najczęściej zgłaszanymi AEs były: biegunka, gorączka i zmniejszony apetyt. Ciężkie zdarzenia niepożądane zgłoszono u 29,2% pacjentów, najczęściej dotyczyły one wystąpienia u pacjentów stanu padaczkowego i drgawek. Leczenie przerwano u 7,2% pacjentów z powodu zdarzeń niepożądanych. W trakcie trwania badania odnotowano 2 zgony pacjentów z powodu zespół naglej nieoczekiwanej śmierci pacjentów z padaczką (SUDEP, ang. *sudden unexpected death in epileptic patients*). Żaden z nich nie został uznany przez badaczy za związany z leczeniem.

Inne padaczki lekooporne niż LGS i DS: przegląd systematyczny Lattanzi 2021

W części poświęconej TSC wskazano, że zdarzenia niepożądane ogółem (AEs) wystąpiły w 88,0% w grupie CBD25, 97,3% w grupie CBD50 i 89,5% w grupie PLC. Najczęściej występowały: biegunka, zmniejszony apetyt, senność, wymioty, gorączka i podwyższone transaminazy. Ciężkie AEs wystąpiły u 21,3% grupie CBD25, 13,7% w grupie CBD50 oraz 2,6% w grupie PLC.

Według autorów przeglądu Lattanzi 2021 profil bezpieczeństwa preparatu Epidiolex był korzystny i pokrywał się z danymi zgłoszonymi w badaniach RCT u pacjentów z zespołem Lennox-Gastaut i zespołem Dravet. Zdarzenia niepożądane na ogół miały nasilenie łagodne lub umiarkowane i dotyczyły najczęściej senności, objawów żołądkowo-jelitowych, zmniejszenia apetytu i utraty masy ciała. U pacjentów stosujący preparat Epidiolex odnotowywano również podwyższenie testów czynności wątroby. Należy mieć przy tym na uwadze, że wnioski autorów przeglądu oparte są na dowodach naukowych niskiej jakości, w związku z czym należy do nich podchodzić z ostrożnością.

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Informacje na podstawie ChPL

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

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych (bardzo często $\geq 1/10$ pacjentów) przy stosowaniu leku Epidiolex 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 Epidiolex należą: zapalenie płuca, zakażenie dróg moczowych, rozdrażnienie, agresja, letarg, napady

padaczkowe, kaszel, nudności, zwiększenie aktywności AspAT, AlAT i GGT, wysypka, zmniejszenie masy ciała.

FDA

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

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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

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

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

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

Aktualnie próg opłacalności wynosi 155 514 zł/QALY.

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

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

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

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

Nie dotyczy.

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

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

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

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

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

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

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia wnioski o refundację produktu leczniczego w ramach importu docelowego *Epidyolex, Cannabidiolum, roztwór doustny 100 mg/ml* we wskazaniach „padaczka lekooporna, zespół Lennox-Gastauta” złożyło 59 pacjentów.

Średnią roczną dawkę kannabidiolu (322 039 mg dla pacjentów LGS i DS oraz 400 157 mg dla pacjentów z TSC) dla jednego pacjenta przyjęto wg dawkowania ujętego w ChPL *Epidyolex* (przyjęto średnią wagę w całej populacji na poziomie 45,55 kg). Roczny koszt stosowania produktu leczniczego *Epidyolex* u jednego pacjenta wynosi około 209 tys. zł, natomiast roczny koszt leczenia populacji docelowej 59 pacjentów to około 12,35 mln zł przyjmując dawkowanie dla LGS i DS. W przypadku chorych z napadami padaczkowymi związanymi z zespołem stwardnienia guzowatego koszty te wzrastają do ok. 260 tys. zł na 1 pacjenta i ok. 15,35 mln zł dla szacowanej populacji docelowej.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Uwagi do programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

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

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

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 6 dokumentów opisujących zalecenia dotyczące leczenia padaczek/stanów padaczkowych opornych na leczenie. Kannabidiol (CBD) rekomendowany jest jedynie przez wytyczne szkockie SIGN 2021 oraz belgijskie BGE 2020 jako opcja terapeutyczna w II lub dalszych liniach leczenia zespołu Lennox-Gastaut oraz zespołu Dravet u pacjentów powyżej drugiego roku życia. Jako leki

we wcześniejszych liniach wymieniane są: walproinian sodu, rufinamid, klobazam, lamotrygina oraz topiramata.

W przypadku padaczek lekoopornych zalecane są również m.in.: lewetyracetam, karbamazepina, klobazam, gabapentyna, oksykabazepina, etosuksymid, zonisamid oraz perampnel. Dodatkowo odnaleziono również stanowisko Amerykańskiego Stowarzyszenia Padaczki (American Epilepsy Society) z 2019, którego autorzy wskazują, że CBD jest umiarkowanie skuteczny w leczeniu pacjentów z napadami zarówno w zespole Lennox-Gastaut, jak i zespole Dravet. W rekomendacji wskazano, że badania wykazały również, że CBD ma więcej skutków ubocznych niż placebo i ujawniły wcześniej nierozpoznane interakcje lek-lek.

Odnaleziono 9 rekomendacji finansowych dla produktu Epidyolex w terapii zespołów padaczkowych związanych z zespołem Lennox-Gastaut oraz z zespołem Dravet. Cztery z tych rekomendacji były pozytywne (niemiecka G-BA 2021, francuska HAS 2020 oraz 2 szkockie SMC 2020), dwie pozytywne warunkowe (brytyjskie NICE 2019), natomiast trzy (dwie irlandzkie NCPE 2021 i szwedzka TLV 2020) były negatywne. Irlandzkie rekomendacje były negatywne ze względu na koszty, a rekomendację szwedzką uzasadniono wysokimi kosztami i niepewnością związaną z długotrwałym efektem działania kannabidiolu.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 26 lipca 2021 r. Ministra Zdrowia (znak pisma PLD.45340.1450.2021.1.AK), odnośnie zbadania zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego produktu leczniczego: Epidyolex, Cannabidiol, zawiesina doustna á 100 mg/ml, we wskazaniu: padaczka lekooporna, na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r. poz. 523, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 112/2021 z dnia 13 września 2021 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Epidyolex (cannabidiolum) we wskazaniu: padaczka lekooporna.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 112/2021 z dnia 13 września 2021 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Epidyolex (cannabidiolum) we wskazaniu: padaczka lekooporna.
2. Raport nr OT.4211.27.2021 pn. „Epidyolex (kannabidiol) we wskazaniu: padaczka lekooporna. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację”.