



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Epidyolex
(kannabidiol)
we wskazaniu:
padaczka lekooporna

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności
wydawania zgody na refundację

Nr: OT.4211.27.2021

Data ukończenia: 9 września 2021 r.

Wykaz skrótów

AAN	American Academy of Neurology
ACTH	hormon adrenokortykotropowy
AES	American Epilepsy Society
AEs	zdarzenia niepożądane
Agencja/AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ALT/AIAT	aminotransferaza alaninowa
ASM	leki przeciwpadaczkowe
AST/AspAT	aminotransferaza asparaginianowa
BSC	najlepsze leczenie wspomagające (ang. Best Supportive Care)
CBD	kannabidiol
CLB	klobazam
CMN	jądro środkowo-przyśrodkowego wzgórza
DS	zespół Dravet (ang. Dravet syndrome)
EEG	badanie elektroencefalografii
EKG	badanie elektrokardiograficzne
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
ES	stymulacja elektryczna
FDA	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
PTE	Polskie Towarzystwo Epileptologii
PTN	Polskie Towarzystwo Neurologiczne
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
TSC	zespół stwardnienia guzowatego
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. <i>World Health Organization</i>)

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.....	11
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	18
7. Wskazanie dowodów naukowych	20
7.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	20
7.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa.....	20
7.2.1. Opis badań włączonych do analizy - zespół Lennox-Gastauta	21
7.2.2. Opis badań włączonych do analizy – zespół Dravet.....	27
7.2.3. Opis badań włączonych do analizy – padaczki lekooporne inne niż zespół Lennox-Gastauta i zespołu Dravet	31
7.3. Dodatkowe informacje na temat bezpieczeństwa.....	49
8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	51
8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	51
8.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce.....	51
9. Kluczowe informacje i wnioski.....	53
10. Źródła	57
11. Załączniki	59
11.1. Strategie wyszukiwania publikacji.....	59
11.2. Diagram metodologii dotyczącej włączania do przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych dotyczących stosowania produktu Epidyolex w analizowanym wskazaniu.....	61

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD.MM.RRRR)	27.07.2021
i znak pisma zlecającego	PLD.45340.1450.2021.1.AK

Pełna nazwa świadczeń opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

- Epidyolex (Cannabidiol), zawiesina doustna, 100 mg/ml, sprowadzane z zagranicy zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2021 poz. 974, z późn. zm.).

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 późn. 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), zawiesina doustna, 100 mg/ml

Do finansowania we wskazaniach:

- padaczka lekooporna
-

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 26.07.2021 r., znak PLD.45340.1450.2021.1.AK (data wpływu do AOTMiT: 27.07.2021 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 (cannabidiol), zawiesina doustna, 100 mg/ml, we wskazaniu: padaczka lekooporna, zespół Lennox-Gastauta.

Pismem z dnia 31.08.2021 r., znak PLD.45340.1450.2021.3.AK (data wpływu do AOTMiT: 03.09.2021 r.) Minister Zdrowia w związku ze stwierdzeniem skierowania do Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji innego zlecenia w sprawie zbadania zasadności finansowania w/w produktu leczniczego we wskazaniu zespół Lennox-Gastauta wycofał zlecenie z dnia 26 lipca 2021 r. o znaku PLD.4530.1450.2021.AK w części dotyczącej zespołu Lennox-Gastauta, podtrzymując jednocześnie powyższe zlecenie w zakresie dotyczącym padaczki lekoopornej.

Produkt leczniczy Epidyolex (roztwór doustny) 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

Padaczka lekooporna

Definicja

W wersji 2010 Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych (ICD-10) padaczkę ujmuje się w kategorii rozpoznania G40 – Padaczka. Zgodnie z definicją WHO, padaczka jest przewlekłym zaburzeniem charakteryzującym się różnego typu nawracającymi napadami padaczkowymi. Drgawki mogą być spowodowane nagłym, zwykle krótkotrwałym, nadmiernym pobudzeniem neuronów

Padaczka lekooporna jest rozpoznawana, gdy 2 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 częstości napadów pomiędzy pacjentami, jak również u tej samej osoby, co wynika z naturalnej zmienności przebiegu i aktywności padaczki. Proponowane są 2 kryteria oceny dla minimalnego czasu remisji: czas 12 miesięcy lub 3-krotność odstępu międzynapadowego w okresie sprzed rozpoczęcia leczenia (co odpowiada 95-proc. przedziałowi ufności). W konkretnym przypadku, stosując obydwa kryteria, wybiera się dłuższy okres.

Etiologia i patogeneza

Zjawisko lekooporności u indywidualnego chorego to proces dynamiczny, który może zmieniać się w czasie, w zależności od naturalnej ewolucji procesu chorobowego (np. zmian strukturalnych mózgu) lub też bliżej nieokreślonych mechanizmów związanych z przemianami farmakodynamicznymi leków przeciwpadaczkowych oraz czynników osobniczych i biologicznych.

Rozpoznanie choroby

Rozpoznanie napadu padaczkowego i padaczki może być ustalone po zebraniu przez lekarza dokładnego wywiadu, łącznie z wywiadem od osoby, która była świadkiem zdarzenia.

Zgodnie z dobrą praktyką kliniczną konieczne jest udokumentowanie obrazu klinicznego napadu, co obecnie, dzięki dostępnym urządzeniom elektronicznym (jak np. telefon komórkowy), jest znacznie łatwiejsze. Ponadto u każdego pacjenta należy wykonać badania podstawowe krwi, badanie elektrokardiograficzne (EKG) (standardowe i w razie potrzeby metodą Holtera), badanie EEG oraz badania neuroobrazowe. U chorego należy także przeprowadzić badanie psychologiczne, gdy istnieje podejrzenie napadów psychogennych.

Obraz kliniczny, przebieg naturalny, rokowanie

Objawem padaczki jest napad padaczkowy, który może przybierać różne formy. Napad jest objawem zaburzonej czynności elektrycznej mózgu, trwającym kilka sekund lub minut. Istnieje wiele typów napadów. Dwa najważniejsze to napady uogólnione oraz napady częściowe. Do napadu uogólnionego dochodzi, gdy zaburzenie czynności elektrycznej mózgu obejmuje cały mózg. Istnieją różne rodzaje napadów uogólnionych, z których najczęściej rozpoznawane są napady toniczno-kloniczne (drgawki). W czasie napadu uogólnionego chory traci świadomość. Napady częściowe pojawiają się jako wynik zaburzeń czynności elektrycznej rozpoczynających się w małym obszarze lub obejmujących jedynie część mózgu. Te napady nazywane są też napadami ogniskowymi [WHO]. Brak skutecznej kontroli napadów po zastosowaniu właściwej monoterapii rokuje prawdopodobieństwo poprawy jedynie u dalszych 10% pacjentów. U pozostałych można podejrzewać trudną do leczenia padaczkę lekooporną.

Rokowanie jest zależne od rozpoznania ewentualnego zespołu padaczkowego lub typu napadów padaczkowych. Spośród zespołów padaczkowych wieku dziecięcego do zespołów o najcięższym przebiegu należy zespół Lennox-Gastauta. Śmiertelność w tym zespole waha się od 3 do 7%.

Epidemiologia

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 — mimo znacznego postępu farmakoterapii — nie występuje reakcja na leczenie, co jest określane jako lekooporność. W Polsce padaczka dotyczy 300-400 tys. osób, w tym lekooporność występuje u ok. 120-130 tys. chorych..

Aktualne postępowanie medyczne

Rozpoczęcie leczenia przeciwpadaczkowego musi być poprzedzone wnikliwą diagnostyką z określeniem symptomatologii napadów, jeśli to możliwe zespołu padaczkowego, i ustaleniem ich ewentualnej etiologii. Wybór leku przeciwpadaczkowego powinien być oparty na znajomości jego profilu farmakologicznego, mechanizmu działania oraz występowania potencjalnych objawów niepożądanych. Powinno się również uwzględnić cechy indywidualne pacjenta (płeć, wiek, styl życia oraz aktywność zawodową).

Istnieje generalny konsensus, aby rozpoczynać leczenie po zaistnieniu 2 spontanicznych (bez działania czynników prowokujących) napadów padaczkowych oraz aby nie łączyć leków o identycznym mechanizmie działania, gdyż zwiększa to ryzyko skutków niepożądanych. W szczególności dotyczy to leków blokujących kanały sodowe, do których zalicza się karbamazepinę, okskarbazepinę, lamotryginę i fenobarbital.

Źródła: PTN 2016, raport AOTMiT OT.4311.10.2019

3.2 Liczebność populacji

W toku pracy nad raportem nie otrzymano opinii ekspertów klinicznych.

Z informacji dołączonych do drugiego zlecenia MZ dla wnioskowanego leku (w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennox-Gastauta) 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 Lennoxa-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. <u>TSC</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 tym czasie dawkę należy zwiększyć do dawki 5 mg/kg mc. dwa razy na dobę (10 mg/kg/dobę), a także ocenić odpowiedź kliniczną i tolerancję leczenia. Na podstawie indywidualnej odpowiedzi klinicznej i tolerancji, każdą dawkę można dalej zwiększać w odstępach tygodniowych o 2,5 mg/kg mc. podawane dwa razy na dobę (5 mg/kg mc./dobę) aż do maksymalnej zalecanej dawki 12,5 mg/kg mc. dwa razy na dobę (25 mg/kg mc./dobę). Każde zwiększanie dawki powyżej 10 mg/kg mc./dobę, aż do maksymalnej zalecanej dawki 25 mg/kg mc./dobę, należy podejmować z uwzględnieniem indywidualnej 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 adenozyiny poprzez hamowanie wychwyty komórkowego adenozyiny 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 Lennoxa-Gastauta, TSC - Stwardnienie guzowate (ang. tuberous sclerosis complex)

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 Lennoxa-Gastauta (LGS) i zespołem Dravet oceniano w badaniach randomizowanych, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanych placebo, w grupach równoległych. W badaniach wśród pacjentów z zespołem Dravet (GWPCARE1 i GWPCARE2) ok. 65% pacjentów przyjmowało jednocześnie klobazam, natomiast wśród pacjentów z LGS (badania GWPCARE3 i GWPCARE4) takich pacjentów było ok. 50%. Należy zwrócić uwagę, że 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 wskazaniach:

- „leczenie napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennoxa-Gastauta (LGS) jako lek wspomagający w skojarzeniu z klobazamem u pacjentów w wieku 2 lat lub starszych” oraz
- „leczenie napadów padaczkowych związanych z zespołem Dravet (DS) 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 ketogennej;
- 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

Jako alternatywną opcją terapeutyczną dla kannabidiolu we wskazaniu padaczka lekooporna 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 7.09.2021 r. nie otrzymano odpowiedzi.

6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dot. ocenianych technologii medycznych

6.1. Rekomendacje kliniczne dot. ocenianej technologii medycznej

W dn. 1-2.09.2021 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było odnalezienie wytycznych praktyki klinicznej w leczeniu padaczki lekoopornej.

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: refractory / *epilepsy* / *seizure(s)* / *spasms*.

Odnaleziono 6 dokumentów opisujących zalecenia dotyczące leczenia padaczek/stanów padaczkowych opornych na leczenie.

Kannabidiol (CBD) rekomendowany jest jedynie przez wytyczne polskie PTE 2019 (u dorosłych pacjentów) szkockie SIGN 2021 oraz belgijskie BGE 2020 jako opcja terapeutyczna w II lub dalszych liniach leczenia zespołu Lennox-Gastaut oraz zespołu Dravet. 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 topiramet.

Oprócz wyżej wymienionych opcji terapeutycznych, w przypadku padaczek lekoopornych zalecane są również m. in.: lewetyracetam, karbamazepina, klobazam, gabapentyna, oksykabazepina, etosuksymid, zonisamid oraz perampanel.

Dodatkowo 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-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. 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
PTE 2019 (Polska)	<p>Wytyczne dotyczące postępowania w stanach padaczkowych u dorosłych pacjentów.</p> <p>Pierwotnie uogólnione napady toniczno-kloniczne (napady z uogólnionym początkiem ruchowe toniczno-kloniczne):</p> <ul style="list-style-type: none"> • w pierwszej linii zalecane są walproinian, lewetyracetam i lamotrygina (do rozważenia karbamazepina i okskarbazepina); • w drugiej linii zalecane są: klobazam, lewetyracetam, lamotrygina, topiramet, walproinian i zonisamid; <p>Napady ogniskowe (napady z ogniskowym początkiem):</p> <ul style="list-style-type: none"> • w pierwszej linii zalecane są walproinian, lewetyracetam, lamotrygina, gabapentyna, karbamazepina i okskarbazepina);

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • Jeśli I linia leczenia walproinianem sodu jest nieskuteczna lub nietolerowana, należy zastosować lamotryginę. • 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 topiramat) okazało się nieskuteczne lub źle tolerowane. <p><u>Leczenie zespołu Dravet</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Należy rozważyć zastosowanie: <ul style="list-style-type: none"> ○ topiramatu u kobiet i dziewcząt w wieku rozrodczym (w tym u młodych dziewcząt, które mogą wymagać leczenia w wieku rozrodczym); ○ walproinianu sodu lub topiramatu w przypadku chłopców, mężczyzn, dziewcząt i kobiet, które nie są w wieku rozrodczym. • Nie należy oferować walproinianu sodu jako I linii leczenia kobietom i dziewczynom w wieku rozrodczym (w tym młodym dziewczętom, które mogą wymagać leczenia w wieku rozrodczym), chyba że inne opcje są nieskuteczne lub nietolerowane i jednocześnie wdrożona jest metoda zapobiegania ciąży. • Jeśli leczenie w pierwszej linii u dzieci, młodzieży i dorosłych z zespołem Dravet jest nieskuteczne lub nietolerowane należy rozważyć klobazam lub styrypentol jako leczenie wspomagające. • Nie rekomendowane jest podanie karbamazepiny, gabapentyny, lamotryginy, okskarbazepiny, fenytoiny, pregabaliny, tiagabiny lub wigabatryny. <p><u>Leczenie zespołu Westa (infantile spasm):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Jako leczenie pierwszego rzutu należy zaproponować prednizolon, tetrakozaktyd lub wigabatrynę (o ile napady nie są spowodowane stwardnieniem guzowatym); należy dokładnie rozważyć stosunek korzyści do ryzyka podczas stosowania w/w leków; • U niemowląt, u których napady są związane ze stwardnieniem guzowatym w pierwszej linii należy zaproponować wigabatrynę; a jeśli okaże się ona nieskuteczna – prednizolon lub tetrakozaktyd; należy dokładnie rozważyć stosunek korzyści do ryzyka podczas stosowania w/w leków. <p><u>Leczenie idiopatycznej padaczki uogólnionej, młodzieńczej padaczki mioklonicznej (idiopathic generalised epilepsy IGE, juvenile myoclonic epilepsy JME):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Należy rozważyć zastosowanie: <ul style="list-style-type: none"> ○ lamotryginy (ew. topiramatu) u kobiet i dziewcząt w wieku rozrodczym (w tym u młodych dziewcząt, które mogą wymagać leczenia w wieku rozrodczym); ○ walproinianu sodu w przypadku chłopców, mężczyzn, dziewcząt i kobiet, które nie są w wieku rozrodczym. • Jako leczenie podtrzymujące należy rozważyć lamotryginę, topiramat, lewetyracetam; • Jeśli leczenie ww. lekami jest nieefektywne można rozważyć: klobazam, klonazepam, zonisamid. <p>Kannabidiol nie jest wymieniany przez wytyczne. <i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie przedstawiono</i></p>
SIGN 2021 (Szkocja)	<p>Wytyczne dotyczą postępowania w padaczce u dzieci i młodych pacjentów</p> <p><u>Postępowanie w przypadku zespołu Lennox-Gastauta:</u></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 topiramat 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><u>Postępowanie w przypadku zespołu Dravet:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • u dzieci jako lek pierwszego wyboru należy rozważyć walproinian sodu lub topiramat; • u dzieci od 3 roku życia, u których uzyskano niezadowalający efekt po zastosowaniu walproinianu sodu opcją jest stiripentol lub klobazam • kannabidiol można rozważyć jako terapię wspomagającą w połączeniu z klobazamem dla dzieci ≥ 2 lat (1++). <p><u>Postępowanie w przypadku zespołu Westa (ang. infantile spasms):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • leczenie przy pomocy ACTH (1++) lub prednizolonu powinno być rozważone jako pierwsza linia leczenia - wskazano, że najsilniejsze dowody wspierają terapię hormonalną: prednizolon lub ACTH (tetrakozaktyd, tetrakozaktyd depot); • należy rozważyć w pierwszej linii leczenia zastosowanie wigabatryny u dzieci z zespołem Westa i stwardnieniem guzowatym; • należy ściśle monitorować pacjentów pod kątem wystąpienia zdarzeń niepożądanych.

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<p><u>Złożone leczenie padaczki, w tym padaczki odpornej na leczenie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • istnieją dowody niższej jakości opisujące skuteczność kortykosteroidów podawanych w schemacie hybrydowym (metylprednizolon, kontynuacja: prednizolon) w napadach padaczkowych opornych na leczenie u dzieci. (2-) • brak wystarczających dowodów na wydanie rekomendacji dotyczącej zastosowania immunoglobulin. <p><u>Postępowanie w przypadku padaczki ogniskowej:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • należy rozważyć karbamazepinę lub lamotryginę (4); • lewetyracetam (4), okskarbazepina (1++) lub walproinian sodu (4) mogą być rozważone u dzieci i młodzieży w przypadku nietolerancji karbamazepiny lub lamotryginy; • karbamazepina, klobazam, gabapentyna, lamotrygina, lewetyracetam, okskarbazepina, walproinian sodu, topiramata lub zonisamid (powyżej 6 lat) mogą być rozważane jako terapia uzupełniająca. • u pacjentów od 12 roku życia można również rozważyć zastosowanie perampanelu (1++). <p><u>Postępowanie w przypadku napadów nieświadomości:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • jako leczenie pierwszej linii należy rozważyć etosuksymid (4). Można rozważyć również walproinian sodu, jednak powoduje on więcej efektów ubocznych; • lamotrygina (4) może być rozważana w przypadku dziecięcych napadów jeśli etosuksymid lub walproinian sodu są nieskuteczne lub nietolerowane; • w przypadku nieskuteczności monoterapii należy zastosować skojarzenie 2 lub 3 leków przeciwpadaczkowych. <p>Terapia powinna być dostosowana do indywidualnych preferencji i ryzyka wystąpienia działań niepożądanych.</p> <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p><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> <p><i>warunkowa rekomendacja – interwencję należy rozważyć (ang. should be considered) 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;</i></p> <p><i>dobra praktyka – rekomendowana najlepsza praktyka oparta na klinicznym doświadczeniu autorów wytycznych.</i></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. non-analytic studies), opisy i serie przypadków;</p> <p>4: opinia ekspercka.</p>
BGE 2020 (Belgia)	<p>Wytyczne dotyczące leczenia padaczki (u dzieci i dorosłych)</p> <p>Padaczka lekooporna:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Doniesienia naukowe wskazują na lepsze wyniki u pacjentów, którzy przeszli operację resekcyjną. • W przypadku padaczki lekoopornej istnieje możliwość zastosowania stymulacji nerwu błędnego VNS lub głębokiej stymulacji mózgu DBS (ang. deep brain stimulation). • Ponadto, w ramach leczenia towarzyszącego stosowana jest dieta ketogeniczna lub zmodyfikowana dieta Atkinsa. <p>Leczenie zespołu Lennoxa-Gastauta (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>Leczenie zespołu Westa (ang. infantile spasms):</p> <ul style="list-style-type: none"> • W pierwszej linii zalecane są: ACTH (hormon adrenokortykotropowy)/prednizolon+wigabatryna; • W drugiej linii zalecane są: topiramata, benzodiazepiny, walproinian sodu. <p>Leczenie napadów o podłożu ogniskowym (ang. focal-onset seizures):</p>

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • W pierwszej linii zalecane są: karbamazepina, lamotrygina (≥12 lat) lewetyracetam (≥16 lat) okskarbazepina (≥6 lat); • Jako alternatywne leki I linii zalecane są: topiramát (≥6 lat) lub walproinian sodu; • Ponadto, w ramach leczenia towarzyszącego zalecane są: brywaracetam (≥4 lat) karbamazepina gabapentyna (≥6 lat) lakozamid (≥4 lat) lamotrygina (≥2 lat) lewetyracetam (≥1 mies.) okskarbazepina (≥6 lat) perampnel (≥12 lat) pregabalina (≥18 lat) tiagabina (≥12 lat) topiramát (≥2 lat) walproinian sodu <p>Leczenie napadów toniczno-kloniczne o uogólnionym podłożu (ang. generalized-onset tonic-clonic seizures):</p> <ul style="list-style-type: none"> • W pierwszej linii zalecane jest walproinian sodu; • Jako alternatywne leki I linii zalecane są: topiramát (≥6 lat) karbamazepina, lamotrygina (≥12 lat); • Ponadto, w ramach leczenia towarzyszącego zalecane są: karbamazepina, lamotrygina (≥2 lat) lewetyracetam (≥12 lat.), topiramát (≥2 lat) walproinian sodu <p>Leczenie napadów nieświadomości (ang. absence seizures):</p> <ul style="list-style-type: none"> • W pierwszej linii zalecane jest etosuksymid lub walproinian sodu; • Jako alternatywny lek I linii można rozważyć lamotryginę (≥2 lat); <p>Leczenie napadów mioklonicznych (ang. myoclonic seizures):</p> <ul style="list-style-type: none"> • W pierwszej linii zalecane jest walproinian sodu; • Ponadto, w ramach leczenia towarzyszącego zalecane jest również lewetyracetam (≥12 lat.). <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 style="text-align: center;">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-Gastauta (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 style="text-align: center;">AAN 2018 (USA)</p>	<p>Wytyczne dotyczące postępowania w padaczce odpornej na leczenie</p> <p>Uogólnione napady padaczkowe odporne na leczenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • W ramach terapii dodanej należy rozważyć lewetyracetam w celu obniżenia częstości napadów u pacjentów z opornymi na leczenie napadami toniczno-klonicznymi oraz oporną na leczenie młodzieńczą padaczką miokloniczną (B). • Lewetyracetam jest najprawdopodobniej skuteczny jako terapia dodana w leczeniu opornych na leczenie uogólnionych napadów toniczno-klonicznych (1 badanie klasy I) oraz młodzieńczą padaczką miokloniczną (1 badanie klasy I). • Lamotrygina o uwalnianiu natychmiastowym (2 badania klasy II) oraz o przedłużonym uwalnianiu (1 badanie klasy I) jest najprawdopodobniej skuteczna jako terapia dodana w leczeniu opornych na leczenie napadów toniczno-klonicznych. <p>Leczenie zespołu Lennox-Gastauta 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-Gastauta. <p>W przypadku padaczki ogniskowej odpornej na leczenie skuteczne w zmniejszaniu częstości napadów są:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pregabalina i perampnel o natychmiastowym uwalnianiu (A); • wigabatryna jako lek dalszej linii. • lakozamid, eslikarbazepina i topiramát o przedłużonym uwalnianiu (B). • lewetyracetam, okskarbazepina i zonisamid (terapia dodatkowa) w przypadku dziecięcej padaczki ogniskowej. <p>Dodatkowo w leczeniu odpornej padaczki uogólnionej z napadami toniczno-klonicznymi zalecana jest lamotrygina. 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-Gastauta, DS. - zespół Dravet, ACTH - hormon adrenokortykotropowy

6.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W celu odnalezienia rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Epidyolex (cannabidiol) w leczeniu padaczki lekoopornej 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 6.09.2021 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Epidyolex, Epidiolex, Cannabidiol, Cannabinoid. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 9 rekomendacji finansowych dla produktu Epidyolex w terapii zespołów padaczkowych związanych z zespołem Lennox-Gastauta 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 warunkowe ze względu na koszty, a rekomendację szwedzką uzasadniono wysokimi kosztami i niepewnością związaną z długotrwałym efektem działania kannabidiolu.

Większość pozostałych rekomendacji zwraca także uwagę na skuteczność kannabidiolu w krótkim okresie obserwacji, lecz jednocześnie podkreśla niepewność odnośnie długoterminowej skuteczności leku oraz wysokie koszty leczenia.

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-Gastauta 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.
	NCPE nie rekomenduje finansowania leku Epidyolex (kannabidiol) we wspomagającym leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Dravet 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-Gastauta lub zespołem Dravet 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-Gastauta lub zespołem Dravet w skojarzeniu z klobazamem u pacjentów od 2 roku życia. <u>Uzasadnienie:</u> Przy wydawaniu opinii komitet HAS wziął pod uwagę następujące kwestie:

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
	<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)	<p>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.</p> <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>Po rozważeniu wszystkich dostępnych dowodów, Komitet SMC zaakceptował lek Epidyolex (kannabidiol) do stosowania w Szkocji we wspomagającym leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Dravet w skojarzeniu z klobazamem u pacjentów od 2 roku życia.</p> <p>W ramach oceny wzięto pod uwagę poufny rabat od ceny katalogowej (PAS), który zaoferował producent.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>W dwóch badaniach fazy III, kontrolowanych placebo, kannabidiol zmniejszył częstość napadów padaczkowych w grupie dzieci (w wieku od 2 do 18 lat) leczonych klobazamem z zespołem Dravet, który nie był wystarczająco kontrolowany innymi lekami przeciwpadaczkowymi..</p>
TLV 2020 (Szwecja)	<p>TLV odrzuca wnioski o włączenie leku Epidyolex (kannabidiol) do świadczeń farmaceutycznych we wspomagającym leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennox-Gastaut i zespołem Dravet 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>
NICE 2019 (Wlk. Brytania)	<p>Kannabidiol stosowany w skojarzeniu z klobazamem jest rekomendowany w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennox-Gastaut (LGS) jako lek wspomagający w skojarzeniu z klobazamem u pacjentów w wieku 2 lat lub starszych 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.</p> <p>Kannabidiol stosowany w skojarzeniu z klobazamem jest rekomendowany w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Dravet (DS) jako lek wspomagający w skojarzeniu z klobazamem u pacjentów w wieku 2 lat lub starszych 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>Oszacowania dotyczące efektywności kosztowej dla kannabidiolu są niepewne ze względu na niektóre założenia modelu firmy, natomiast dowody z badań klinicznych wskazują, że u osób z zespołem Dravet 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 z padaczką lekooporną.	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, następujące badania spełniające kryteria kwalifikacji:

Zespół Lennox-Gastauta:

- 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.

Zespół Dravet:

- przegląd systematyczny z metaanalizą Lattanzi 2020, którego celem była ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa leczenia wspomagającego kannabidiolem pacjentów z zespołem Dravet (DS). Dla terapii CBD (Epidyolex) do przeglądu włączono 3 badania RCT: GWPCARE1 Part A (publikacja pełnotekstowa Devinsky 2018a), GWPCARE1 Part B (publikacja pełnotekstowa Devinsky 2017) i GWPCARE2.

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

Padaczki lekooporne inne niż zespół Lennox-Gastauta i zespołu Dravet:

- Przegląd systematyczny z metaanalizą Lattanzi 2021.

7.2.1. Opis badań włączonych do analizy - zespół Lennox-Gastauta

Tabela 4. Skrócowa 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 Epidyolex: 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 błędów 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 błędów 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 błędów 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 błędów 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.

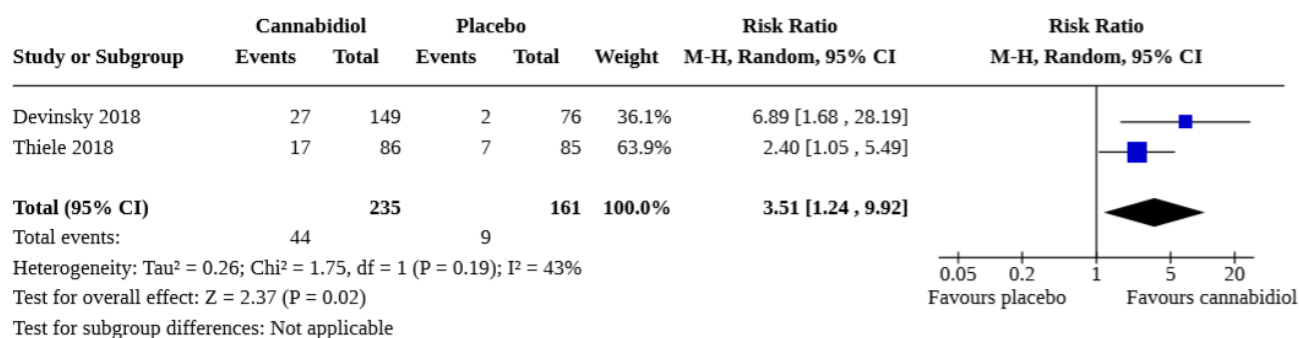
U żadnego pacjenta w grupie CBD oraz PLC nie osiągnięto 100% redukcji liczby napadów padaczkowych drgawkowych. Metaanaliza nie wykazała IS różnic między grupami CBD vs PLC w ryzyku zwiększenia liczby napadów padaczkowych drgawkowych o $>25\%$ po 14 tygodniach leczenia, ryzyko względne=0,71 (95% CI: 0,33;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

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

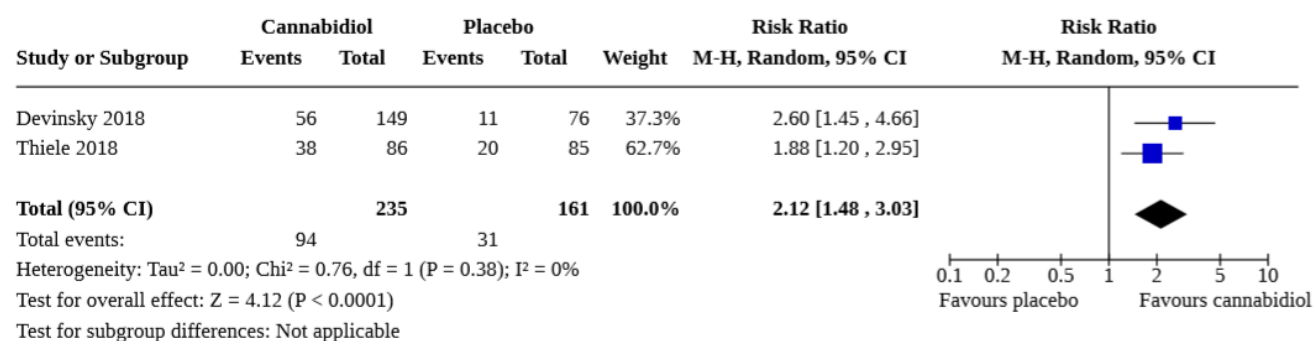
Punkt końcowy		CBD vs PLC*
		Ryzyko względne (95% CI)
Redukcja napadów padaczkowych drgawkowych	o $\geq 75\%$	3,51 (1,24; 9,92)
	o $\geq 50\%$	2,12 (1,48; 3,03)
	o $\geq 25\%$	1,45 (1,19; 1,78)
Poprawa w skali Global Impression of Change**		1,52 (1,22; 1,89)

*pacjenci w obu grupach stosowali dodatkowo leki przeciwpadaczkowe;

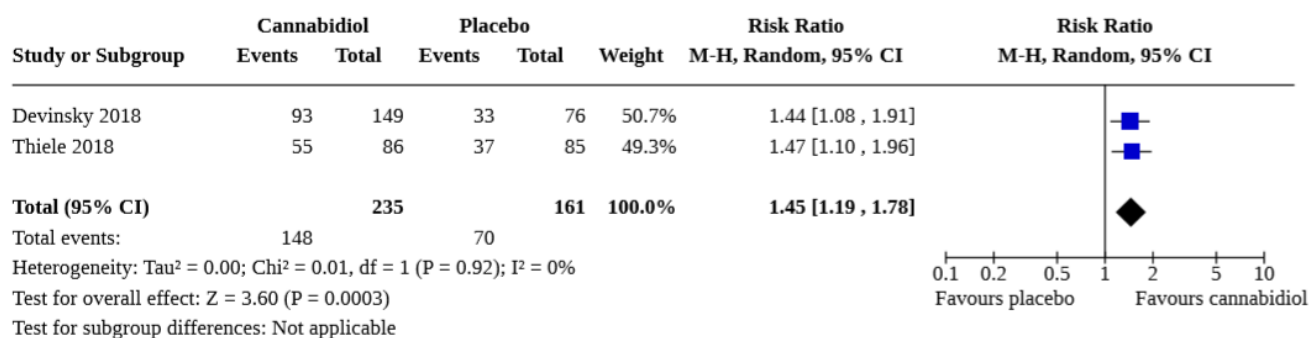
**Global Impression of Change w opinii pacjenta lub opiekuna, 7-stopniowa skala ogólnego wrażenia zmiany stanu w ocenie pacjenta lub opiekuna, obejmująca trzy kategorie poprawy (lekka poprawa, znaczna poprawa lub bardzo duża poprawa) oraz trzy kategorie pogorszenia (nieznacznie gorzej, znacznie gorzej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



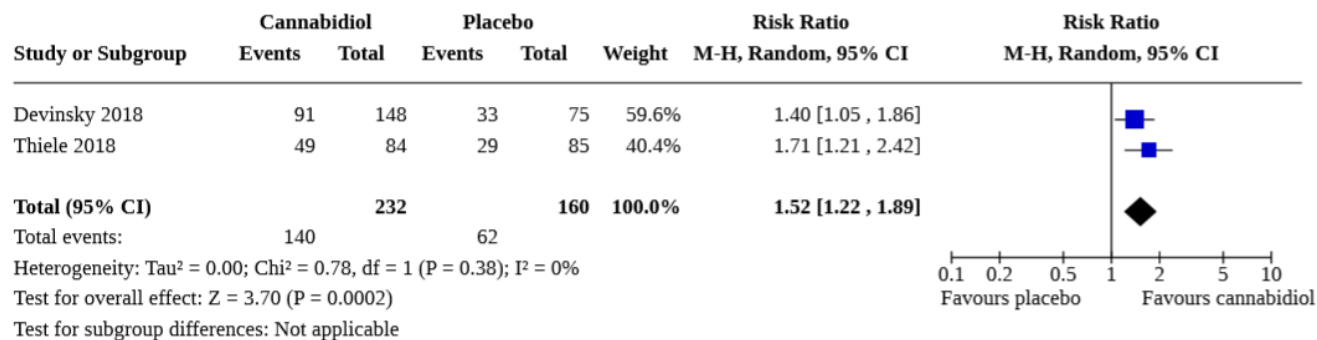
Ryc. 1 Wyniki metaanalizy Brigo 2021 – ocena punktu końcowego dotyczącego $\geq 75\%$ redukcji napadów padaczkowych drgawkowych po 14 tygodniach leczenia



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 istotnie 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 istotnie 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 Brigo 2021 w zakresie bezpieczeństwa po 19 tygodniach obserwacji

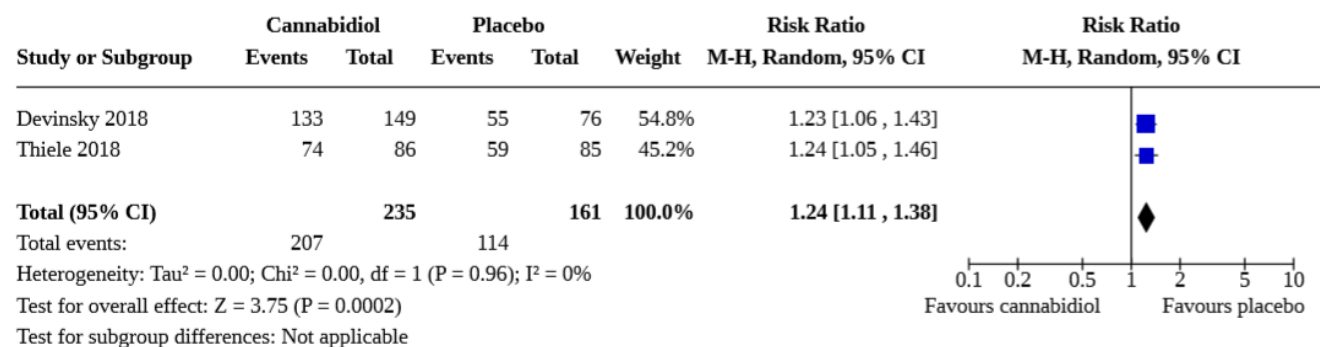
Punkt końcowy	CBD vs PLC* Ryzyko względne (95% CI)
AEs ogółem	1,24 (1,11; 1,38)

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)

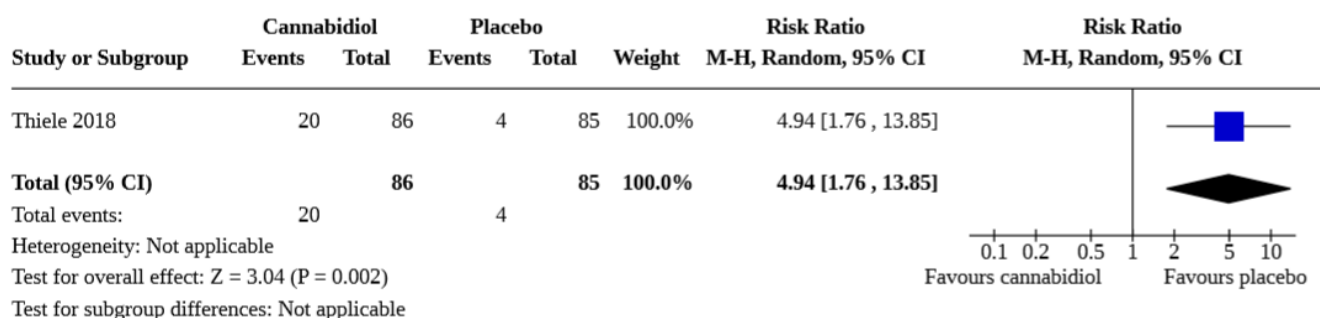
*pacjenci w obu grupach stosowali dodatkowo leki przeciwpadaczkowe;

**punkty końcowe ocenione jedynie w badaniu Thiele 2018;

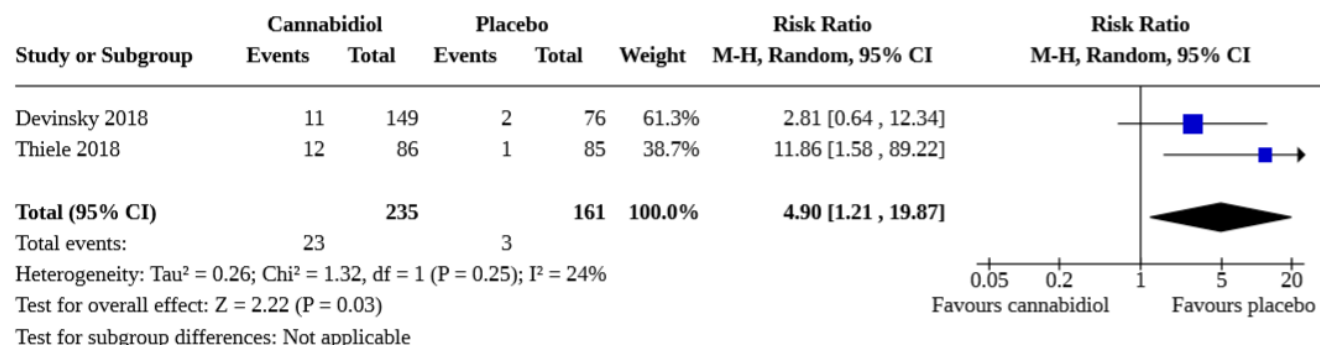
^A Jeden pacjent w grupie CBD zmarł z powodu niewydolności oddechowej, która została uznana za niezwiązaną z leczeniem.



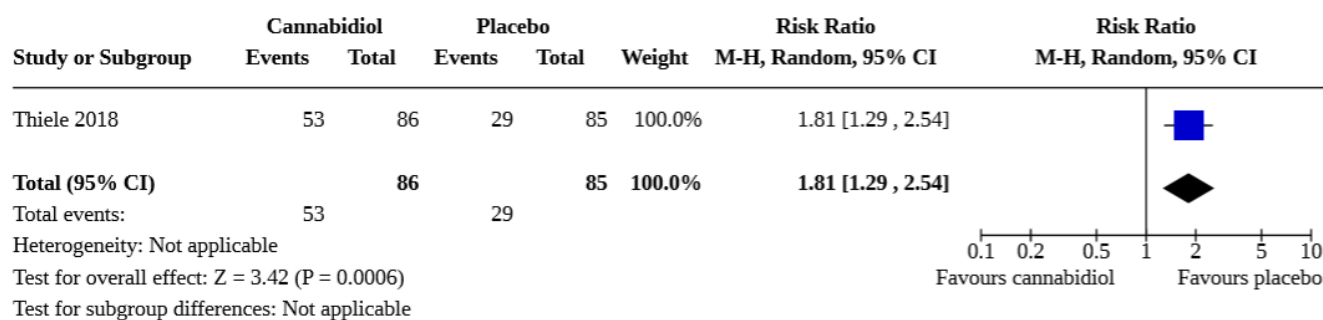
Ryc. 5 Wyniki metaanalizy Brigo 2021 – ocena punktu końcowego dotyczącego liczby pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane ogółem



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-tygoniowym 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-niedokrwienną (n = 1). Żaden z nich nie został uznany przez badaczy za związany z leczeniem.

7.2.2. Opis badań włączonych do analizy – zespół Dravet

Tabela 8. Skrótowa charakterystyka przeglądu systematycznego Lattanzi 2020

Przegląd systematyczny	Metodyka	Ocena jakości
<p>Lattanzi 2020</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> brak</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów</p>	<p>Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa CBD jako leczenia wspomagającego napadów padaczkowych u pacjentów z zespołem Dravet.</p> <p>Przeszukane bazy: Medline (via PubMed), Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) i rejestr ClinicalTrials.gov (data ostatniego wyszukiwania: październik 2019 r.) dodatkowo kontaktowano się z firmami farmaceutycznymi w celu uzyskania informacji o badaniach nieopublikowanych oraz przeglądano bibliografię w odnalezionych badaniach.</p> <p>Kryteria selekcji (wybrane):</p> <ul style="list-style-type: none"> • badania RCT, podwójnie lub pojedynczo zaślepienie, kontrolowane placebo, w schemacie grup równoległych; • Populacja: dowolna płeć i pochodzenie etniczne, pacjenci pediatryczni lub dorośli z rozpoznaniem zespołu Dravet i napadami niekontrolowanymi za pomocą towarzyszących leków przeciwpadaczkowych; • interwencja: CBD jako leczenie wspomagające leczenie z zastosowaniem innych leków przeciwpadaczkowych • oceniane punkty końcowe w badaniach: <ul style="list-style-type: none"> ○ odsetek pacjentów którzy osiągnęli $\geq 50\%$ redukcję w stosunku do wartości wyjściowych w napadach drgawkowych (zdefiniowanych jako napady: toniczne, kloniczne, toniczno-kloniczne lub atoniczne); ○ Procentowa zmiana częstotliwości występowania napadów drgawkowych w porównaniu do wartości wyjściowych; ○ Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli 100% redukcję początkowej częstotliwości napadów drgawkowych; ○ Poprawa w skali Global Impression of Change, ○ Bezpieczeństwo: odsetek pacjentów rezygnujących z leczenia z jakiegokolwiek powodu, odsetek pacjentów rezygnujących z leczenia z powodu AEs; wystąpienie AEs, SAEs, AEs uznanych za związane ze stosowaniem CBD na podstawie wcześniejszych badań (np. senność, zmniejszony apetyt, biegunka, gorączka, wymioty, zmęczenie, infekcje górnych dróg oddechowych, wzrost surowicy stężenia aminotransferaz trzykrotnie lub więcej niż górna granica normalnego zakresu). <p>Włączone badania: 3 wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo badania RCT w schemacie grup równoległych, w których łącznie uczestniczyło 359 osób, w tym: CBD – 228, PLC – 131.</p> <p>Interwencja: Epidyolex, kannabidiol, roztwór doustny (100 mg/ml) jako leczenie wspomagające.</p> <p>Wnioski autorów przeglądu: CBD należy do nowej klasy leków przeciwpadaczkowych i reprezentuje pierwszy produkt wykonany bezpośrednio z rośliny konopi, który otrzymał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu. Wykazano, że wspomagające CBD skutecznie zmniejsza obciążenie drgawkami u pacjentów z DS i wiąże się z większą liczbą AE niż placebo, przy czym większość zdarzeń niepożądanych ma stopień nasilenia łagodny do umiarkowanego. Co ważne, interakcje z innymi lekami przeciwpadaczkowymi, głównie z CLB i VPA, mogą znacznie wpływać na profil skuteczności i bezpieczeństwa CBD i powinien być dokładnie rozważone w codziennej praktyce klinicznej. Dalsze badania powinny być skoncentrowane na wyjaśnieniu wielkości efektu i znaczenia klinicznego leczenia CBD niezależnie od CLB, oszacowaniu skuteczność CBD w porównaniu z innymi lekami przeciwpadaczkowymi dopuszczonymi do obrotu w DS. i odpowiedzi na pytanie, czy odpowiedź na terapię może być uwarunkowana genetycznie.</p>	<p>Przegląd systematyczny został oceniony przez analityków Agencji wg skali AMSTAR II, jako przegląd średniej jakości*.</p>

Skróty: P/CGIC – Patient or Caregiver Global Impression of Change, CBD – kannabidiol, CBL – klobazam, VPA – kwas walproinowy

*jako krytyczne domeny oceniono: brak zdefiniowanego protokołu przed przeprowadzeniem przeglądu, brak uzasadnienia wykluczenia poszczególnych badań, brak oceny ryzyka błędów włączonych badań oraz brak podanych źródeł finansowania badań włączonych do przeglądu,

umiarkowana jakość – przegląd charakteryzuje się więcej niż jednym ograniczeniem, ale nie są to wady krytyczne. Przegląd umiarkowanej jakości umożliwia wnioskowanie i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań w przedmiotowym problemie decyzyjnym. Źródło: <https://amstar.ca/Amstar-2.php>

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.

Wyniki przeglądu systematycznego Lattanzi 2020

Skuteczność

W metaanalizie Lattanzi 2020 wykazano istotnie statystycznie większe ryzyko redukcji miesięcznej liczby napadów padaczkowy drgawkowych o $\geq 50\%$ w grupie CBD (niezależnie od zastosowanej dawki) i poprawy stanu zdrowia w ocenie pacjenta lub opiekuna (S/CGIC) niż w grupie PLC. Ryzyko redukcji miesięcznej liczby napadów padaczkowy drgawkowych o $\geq 50\%$ było istotnie statystycznie większe w grupie CBD niż w grupie PLC tylko w subpopulacji stosującej dodatkowo klobazam (która stanowiła 80% populacji badanej).

U 9 pacjentów z grupy CBD odnotowano 100% redukcję miesięcznej liczby napadów padaczkowy drgawkowych, jednak różnica w ryzyku uzyskania 100% redukcji pomiędzy grupami CBD a PLC nie była istotna statystycznie. Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Wyniki metaanalizy Lattanzi 2020 w zakresie skuteczności – redukcja miesięcznej liczby napadów drgawkowych (zmienna dychotomiczna)

Punkt końcowy		CBD [n/N (%)]	PLC [n/N (%)]	CBD vs PLC* Ryzyko względne (95% CI), p
Redukcja miesięcznej liczby napadów padaczkowy drgawkowych o $\geq 50\%$ [%]	CBD ogółem	88/194 (45,4)	33/124 (26,6)	1,69 (1,21; 2,36), p=0,002
	CBD10	29/66 (43,9)	17/65 (26,2)	1,68 (1,03; 2,75), p=0,038
	CBD20	59/128 (46,1)	33/124 (26,6)	1,73 (1,22; 2,45), p=0,002
Redukcja miesięcznej liczby napadów padaczkowy drgawkowych o $\geq 50\%$ [%]	CBD ogółem +CBL	69/125 (55,2)	24/79 (30,4)	1,72 (1,19; 2,48), p=0,004
	CBD ogółem bez CBL	19/69 (27,5)	9/45 (20)	1,34 (0,65;2,79), p=0,431
Redukcja miesięcznej liczby napadów padaczkowy drgawkowych o 100% [%]	CBD ogółem	9/194 [^] (4,9)	0/124 [^] (0)	6,77 (0,36; 128,38), p=0,202
Poprawa w skali Global Impression of Change**	CBD ogółem	122/192 (63,5)	47/123 (38,2)	1,64 (1,28; 2,10), p<0,001

*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.

[^]Obliczenia własne na podstawie liczby procentowej podanej w publikacji Lattanzi 2020

Skróty: CBD – kannabidiol, CBD10 – kannabidiol w dawce 10 mg/kg/dobę, CBD20 – kannabidiol w dawce 20 mg/kg/dobę, CBL - klobazam PLC – placebo.

W metaanalizie Lattanzi 2020 wykazano istotnie statystycznie większą procentową redukcję liczby napadów drgawkowych w grupie CBD (niezależnie od zastosowanej dawki) niż w grupie PLC. Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Wyniki metaanalizy Lattanzi 2020 w zakresie skuteczności – procentowa redukcja liczby napadów drgawkowych (zmienna ciągła)

Punkt końcowy		CBD vs PLC* MD (95% CI), p
Procentowa redukcja liczby napadów drgawkowych	CBD ogółem	20,3 (8,2; 32,4), p=0,001

Skróty: CBD – kannabidiol, PLC – placebo.

Bezpieczeństwo

W metaanalizie 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 aminotransferaz. Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Wyniki metaanalizy Lattanzi 2020 w zakresie bezpieczeństwa

Punkt końcowy	CBD N=221 [n (%)]	PLC N=131 [n(%)]	CBD vs PLC* Ryzyko względne (95% CI)
Rezygnacja z leczenia z dowolnego powodu	20(9,0)	3 (2,3)	3,12 (1,07; 9,10), p=0,037
Rezygnacja z leczenia z powodu AEs	15 (6,8)	1 (0,8)	4,68 (1,10; 19,95), p=0,037
Ciężkie AEs	44 (20,0)	14 (10,7)	1,67 (0,96; 2,91), p=0,069
AEs ogółem	195 (88,2)	108 (82,4)	1,06 (0,87; 1,28), p=0,561
Senność	59 (26,7)	16 (12,2)	2,23 (1,34; 3,70), p=0,002
Zmniejszony apetyt	53 (24,0)	14 (10,7)	1,90 (1,11; 3,25), p=0,020
Biegunka	48 (21,7)	15 (11,5)	2,03 (1,18; 3,49), p=0,010
Gorączka	45 (20,4)	16 (12,2)	1,48 (0,88; 2,50), p=0,142
Wymioty	27 (12,2)	7 (5,3)	2,20; (1,01; 4,81), p=0,047
Zmęczenie	33 (14,9)	11 (8,4)	1,26 (0,25; 6,47), p=0,782
Infekcje górnych dróg oddechowych	15 (6,8)	8 (6,1)	1,23 (0,55; 2,77), p=0,617
Podwyższone aminotransferazy	34 (15,4)	1 (0,8)	9,42 (2,31; 38,40), p=0,002

*pacjenci w obu grupach stosowali dodatkowo leki przeciwpadaczkowe;

Skróty: Skróty: CBD – kannabidiol, PLC – placebo, AEs – zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)

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

Do badania włączono 264 pacjentów z 49 ośrodków w Stanach Zjednoczonych, Europie i Izraelu. Większość pacjentów otrzymywała jednocześnie ≥ 3 inne leki przeciwpadaczkowe. Najczęściej był to klobazam (68%) i kwas walproinowy (64%). Średnia dawka modalna CBD wyniosła 21 mg/kg/dobę, a mediana czasu leczenia wyniosła 274 dni (zakres: 1-512 dni).

Skuteczność

Mediana procentowej miesięcznej redukcji częstości drgawkowych napadów padaczkowych w porównaniu do wartości początkowych wyniosła 38% (IQR - rozstęp międzykwartyłowy: 6-77) i utrzymywała się w przedziale od 43-44% do 48 tygodnia leczenia. U 5% pacjentów stwierdzono brak napadów padaczkowych w ciągu ostatnich 12 tygodni obserwacji. 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.

Mediana procentowej miesięcznej redukcji częstości wszystkich napadów, w tym również napadów niedrgawkowych w porównaniu do wartości początkowych wyniosła 40% (IQR - rozstęp międzykwartyłowy: - 3; 82) w okresie obserwacji od 1 do 12 tygodnia leczenia i utrzymywała się w przedziale 39-51% do 48 tygodnia leczenia. U 3% pacjentów stwierdzono brak napadów padaczkowych drgawkowych i niedrgawkowych w ciągu ostatnich 12 tygodni obserwacji. Odsetek pacjentów, u których nastąpiła redukcja wszystkich napadów o $\geq 50\%$ i $\geq 75\%$ wyniósł odpowiednio 46% i 30% w okresie obserwacji od 1 do 12 tygodnia terapii oraz utrzymywał się na poziomie odpowiednio 40-51% i 31-35% w pozostałych tygodniach obserwacji.

Spośród n=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.

Tabela 12. Wyniki badania GWPCARE5 w zakresie skuteczności preparatu Epidyolex - Devinsky 2018c

Punkt końcowy	Okres obserwacji				
	Tydzień 1-12 (n=102)	Tydzień 13-24 (n=93)	Tydzień 25-36 (n=87)	Tydzień 37-48 (n=75)	Ostatnie 12 tygodni (n=104)
Mediana procentowej miesięcznej redukcji drgawkowych napadów padaczkowy % (IQR)	38 (6-77)	43 (13-77)	43 (-16-74)	44 (5-83)	nd
Odsetek pacjentów z redukcją napadów padaczkowych (%)	o 100%	5	6	2	5
	o ≥75%	27	29	24	28
	o ≥50%	44	45	44	41
	o ≥25%	64	67	55	65
Mediana procentowej miesięcznej redukcji wszystkich napadów padaczkowy, w tym również napadów niedrgawkowych % (IQR)	40 (-3-82)	49 (5-84)	39 (-17-82)	51 (-7-86)	nd

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

Bezpieczeństwo

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem zgłoszono u 246/264 (93,2%) pacjentów, z czego u 173/190 (91,1%) pacjentów, którzy otrzymywali dawkę modalną ≤20 mg/kg/dobę i u 73/74 (98,6%) pacjentów, którzy otrzymali dawkę modalną >20 mg/kg/dobę. Nasilenie większości AEs było łagodne (36,7%) lub umiarkowane (39%).

Najczęściej zgłaszanymi AEs były: biegunka, gorączka, zmniejszony apetyt i senność. Ciężkie zdarzenia niepożądane zgłoszono u 77 pacjentów (29,2%), najczęściej dotyczyły one wystąpienia u pacjentów stanu padaczkowego i drgawek. Leczenie przerwano u 19/264 (7,2%) pacjentów z powodu zdarzeń niepożądanych.

W trakcie trwania badania odnotowano 2 zgony pacjentów z powodu zespół nagłej 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.

Tabela 13. Wyniki z publikacji Devinsky 2018c w zakresie bezpieczeństwa

Punkt końcowy	CBD N=264 [n (%)]
TEAEs	246 (93,2)
Rezygnacja z leczenia z powodu AEs	19 (7,2)
Ciężkie AEs	77 (29,2)
Ciężkie AEs raportowane u >1% pacjentów	
Stan padaczkowy	29 (11)
Drgawki	13 (4,9)
Gorączka	10 (3,8)
Zapalenie płuc	7 (2,7)
Podwyższony poziom AST	5 (1,9)
Odwodnienie	4 (1,5)
Grypa	4 (1,5)
Uogólniony napad toniczno-kloniczny	4 (1,5)
Biegunka	3 (1,1)
AEs raportowane u >10% pacjentów	
Biegunka	91 (34,5)
Gorączka	72 (27,3)

Punkt końcowy	CBD N=264 [n (%)]
Zmniejszony apetyt	67 (25,4)
Senność	65 (24,6)
Zapalenie nosogardzieli	41 (15,5)
Drgawki	40 (15,2)
Wymioty	37 (14,0)
Infekcje górnych dróg oddechowych	36 (13,6)
Stan padaczkowy	29 (11,0)
Zmęczenie	27 (10,2)

Skróty: Skróty: CBD – kannabidiol, PLC – placebo, AEs – zdarzenia niepożądane (ang. adverse events), TEAEs – Zdarzenia niepożądane, które wystąpiły po rozpoczęciu leczenia (ang. treatment-emergent adverse events; źródło: <https://toolbox.eupati.eu/glossary/treatment-emergent-adverse-event/>)

7.2.3. Opis badań włączonych do analizy – padaczki lekooporne inne niż zespół Lennox-Gastauta i zespołu Dravet

Tabela 14. Skrótowa charakterystyka przeglądu systematycznego Lattanzi 2021

Przegląd systematyczny	Metodyka	Ocena jakości
<p>Lattanzi 2021</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> brak</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów</p>	<p>Cel: przegląd oraz podsumowanie dowodów dot. skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Epidiolex (CBD) w leczeniu padaczek lekoopornych* innych niż zespół Lennox-Gastauta (LGS) i zespołu Dravet (DS).</p> <p>Przeszukane bazy: PubMed i rejestr ClinicalTrials.gov (data ostatniego wyszukiwania: październik 2020 r.) dodatkowo kontaktowano się z firmami farmaceutycznymi w celu uzyskania informacji o badaniach nieopublikowanych oraz przeglądano bibliografię w odnalezionych badaniach</p> <p>Kryteria selekcji (wybrane):</p> <ul style="list-style-type: none"> • badania RCT, kohortowe, kliniczno-kontrolne, obserwacyjne, serie i opisy przypadków; • populacja: pacjenci pediatryczni lub dorośli z rozpozną padaczką inną niż LGS i DS • interwencja: Epidyolex (kannabidiol, CBD) • oceniane punkty końcowe w badaniach: wyniki dotyczące skuteczności (m.in. zmiana częstości napadów padaczkowych, odsetek pacjentów bez napadów padaczkowych, odsetek pacjentów, u których uzyskano 50% redukcję częstości występowania drgawek, odsetek pacjentów bez napadów padaczkowych, zmiana nasilenia napadów), tolerancji i bezpieczeństwa (częstość AEs ogółem oraz ze względu na rodzaj), jakość życia/funkcje poznawcze, ocena zmiany w obrazie fMRI mózgu <p>Włączone badania: 42 badania, w tym 3 RCT, 27 obserwacyjnych, 3 retrospektywne, 3 serie przypadków oraz 6 opisów przypadków (w tym 18 badań dot. sklasyfikowanych padaczek lekoopornych takich jak m.in. zespół Doose, zespół Sturge'a-Webera, zespół Aicardiego oraz 24 badania dot. padaczek lekoopornych niesklasyfikowanych):</p> <p>Produkt Epidyolex we włączonych badaniach podawany był w dawkach do 50 mg/kg/dobę, jako terapia dodatkowa do innych leków przeciwpadaczkowymi.</p>	<p>Przegląd systematyczny został oceniony przez analityków Agencji wg skali AMSTAR II, jako przegląd średniej jakości**.</p>

* w kryteriach selekcji zdefiniowano populację jako pacjentów z rozpozną padaczką inną niż LGS i DS., jednak zaznaczyć należy iż we włączonych do przeglądu badaniach populację włączoną stanowili pacjenci z padaczkami lekoopornymi innymi niż LGS i DS

** jako krytyczne domeny oceniono: brak zdefiniowanego protokołu przed przeprowadzeniem przeglądu, brak uzasadnienia wykluczenia poszczególnych badań, brak oceny ryzyka błędu włączonych badań oraz brak podanych źródeł finansowania badań włączonych do przeglądu, umiarkowana jakość – przegląd charakteryzuje się więcej niż jednym ograniczeniem, ale nie są to wady krytyczne. Przegląd umiarkowanej jakości umożliwia wnioskowanie i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań w przedmiotowym problemie decyzyjnym. Źródło: <https://amstar.ca/Amstar-2.php>

Wyniki przeglądu systematycznego Lattanzi 2021

Stwardnienie guzowate (TSC, ang. tuberous sclerosis complex)

Tabela 15. Wyniki przeglądu systematycznego Lattanzi 2021 dla wskazania: stwardnienie guzowate

Badanie (rodzaj badania)	Liczebność i charakterystyka populacji	Główne wyniki
<p>GWPCARE6 (RCT)</p>	<p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> CBD25: 25 mg/kg/dobę, CBD50: 50 mg/kg/dobę. <p><u>Liczebność</u> N=224, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> CBD25 (n=75), CBD50 (n=73), placebo (n=76). <p><u>Charakterystyka</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Wiek (średnia, SD): 13,7±10,0 lat Płeć męska: 58,1%, Liczba ASM przed leczeniem CBD (media): 4, Liczba jednocześnie przyjmowanych ASM: 3, Średnia (SD) miesięczna liczba drgawek związanych z TSC: 86,7±91,8 Średnia (SD) miesięczna liczba drgawek ogółem: 102,4±148,5. 	<p><u>Skuteczność</u></p> <p>Redukcja częstości występowania drgawek związanych z TSC (okres obserwacji 16 tygodni):</p> <ul style="list-style-type: none"> CBD25: 48,6% (95%CI: 40,4; 55,8)*, p<0,001, CBD 50: 47,5%, (95%CI: 39,0; 54,8)*, p=0,002, Placebo: 26,5%, (95%CI: 14,9; 36,5)*. <p>Odsetek pacjentów, u których uzyskano 50% redukcję częstości występowania drgawek związanych z TSC (okres obserwacji 16 tygodni):</p> <ul style="list-style-type: none"> CBD25 [n/N (%): 27/75 (36,0%), OR = 1,95 (95%CI: 0,95; 4)*, p=0,069, CBD 50 [n/N (%): 29/73 (39,7%), OR = 2,29 (95%CI: 1,12; 4,67)*, p=0,025, Placebo [n/N (%): 17/76 (22,4%). <p>Redukcja częstości występowania drgawek ogółem (okres obserwacji 16 tygodni):</p> <ul style="list-style-type: none"> CBD25: 48%, p=0,001, CBD 50: 48%, p=0,002, Placebo: 27%. <p>Poprawa ogólnego stanu zdrowia mierzonego za pomocą skali S/CGIC (okres obserwacji 16 tygodni):</p> <ul style="list-style-type: none"> CBD25 [n/N (%): 48/70 (69%),p=0,007, CBD 50 [n/N (%): 43/69 (62%), p=0,058, Placebo [n/N (%): 30/76 (40%). <p>Utrata z badania: 10,3%.</p> <p><u>Bezpieczeństwo</u></p> <p>SAEs: 21,3% (CBD25), 13,7% (CBD50), 2,6% (placebo).</p> <p>AEs: 88,0% (CBD25), 97,3% (CBD50), 89,5% (placebo), w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> Biegunka: 30,7% (CBD25), 54,8% (CBD50), 25,0% (placebo); Zmniejszony apetyt: 20,0% (CBD25), 23,3% (CBD50), 11,8% (placebo); Senność: 13,3% (CBD25), 26,0% (CBD50), 9,2% (placebo); Wymioty: 16,0% (CBD25), 17,8% (CBD50), 9,2% (placebo); Gorączka: 18,7% (CBD25), 16,4% (CBD50), 7,9% (placebo); Podwyższone transaminazy: 12,0% (CBD25), 24,7% (CBD50), 0% (placebo).
<p>Geffrey 2015 (obserwacyjne)</p>	<p><u>Liczebność</u> N=13 pacjentów z padaczką oporną na leczenie przyjmujący równocześnie CLB i CBD, w tym n=2 z TSC.</p> <p><u>Charakterystyka</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Wiek: 1-19 lat, Płeć męska: 53,8%, Jednocześnie przyjmowane ASM: 1-3 <p><u>Interwencja:</u> CBD 25 mg/kg/dzień.</p>	<p><u>Skuteczność</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Średnia zmiana częstotliwości występowania drgawek w 8. tygodniu: 51%, >50% redukcja częstotliwości występowania drgawek w 8. tygodniu: 9/13 (69,2%), Zwiększenie częstotliwości występowania drgawek: 2/13 (15,4%), Redukcja dawki CLB: 10/13 (76,9%). <p><u>Bezpieczeństwo</u></p> <ul style="list-style-type: none"> AEs: 76,9% Senność 46,2%, Ataksja 15,4%,

Badanie (rodzaj badania)	Liczebność i charakterystyka populacji	Główne wyniki
		<ul style="list-style-type: none"> • Drażliwość 15,4%, • Niespokojny sen 7,7%, • Zatrzymanie moczu 7,7%, • Drżenie 7,7%, • Utrata apetytu 7,7%. Rezygnacja z leczenia (tydzień 36): 0%
<p style="text-align: center;">Hess 2016 (obserwacyjne)</p>	<p><u>Liczebność</u> N=18</p> <p><u>Charakterystyka</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Wiek: 2-31 lat, • Płeć męska: 50%, • Liczba ASM przed leczeniem CBD (media, zakres): 7 (4-11), • Liczba jednocześnie przyjmowanych ASM (media, zakres): 3 (1-7), • Mediana (IQR) tygodniowej częstości drgawek: 22,0 (14,8-57,4) <p><u>Interwencja:</u> CBD 15-50 mg/kg/dzień</p>	<p><u>Skuteczność</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Mediana redukcji częstotliwości występowania drgawek (wszystkich typów): 48,9% (M2), 48,8% (M3), 35,4% (M6), 51,9% (M9), 57,5% (M12); • Redukcja częstotliwości napadów >50%: <ul style="list-style-type: none"> ○ Każdego typu: 50% (M2), 50% (M3), 38,9% (M6), 50% (M9) i 50% (M12); ○ Spasmów: 100% (M2), 75% (M3), 100% (M6), 100% (M9) i 100% (M12); ○ Atonicznych: 75% (M2), 75% (M3), 75% (miesiąc 6), 75% (miesiąc 9) i 50% (miesiąc 12); ○ Toniczno-klonicznych: 50% (M2), 66,7% (M3), 50% (M6), 60% (M9) i 100% (M12); ○ Ogniskowych z upośledzeniem świadomości: 38,5% (M2), 53,8% (M3), 30,8% (M6), 53,8% (M9) i 50% (M12); ○ Ogniskowych przechodzących w obustronne uogólnione napady drgawkowe: 25% (M2), 50% (M3), 50% (M6), 66,7% (M9) i 50% (M12); ○ Tonicznych: 57,1% (M2), 42,9% (M3), 57,1% (M6), 66,7% (M9) i 50% (M12). • Zyski poznawcze 12/14 (85,7%); • Poprawa behawioralna 6/9 (66,7%). <p><u>Bezpieczeństwo</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • SAE: 0% • AEs: 66,7% • Senność 44,4%, • Ataksja 27,8%, • Biegunka 22,2%, • Pobudzenie 16,7%, • Zły sen 11,1%, • Drażliwość 11,1%, • Zmniejszenie apetytu 5,6%, • Splątanie 5,6%, • Wymioty 5,6%, • Zwiększona autostymulacja 5,6%, • Trudności behawioralne 5,6%. Rezygnacja z leczenia: 16,7%.
<p style="text-align: center;">Ebrahimi-Fakhari 2020 (retrospektywne)</p>	<p><u>Liczebność</u> N=25 (13 dzieci i 12 dorosłych) pacjentów z TSC leczonych inhibitorem kinazy mTOR (18 ewerolimusem, 7 sirolimusem).</p> <p><u>Charakterystyka</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Wiek (mediana, zakres): 17 (3-45) lat, <p><u>Interwencja:</u> CBD 5-20 mg/kg/dzień</p>	<p><u>Bezpieczeństwo</u></p> SAE: brak; AE: 40%; biegunka 12%, letarg 12%, owrzodzenia jamy ustnej 8%, nasilony trądzik, obrzęk kostek, zapalenie zatok, ból brzucha, łagodny wzrost aktywności aminotransferaz i podwyższony poziom fenytoiny (po 4,0%).
<p style="text-align: center;">Herlopian 2020 (obserwacyjne)</p>	<p><u>Liczebność</u> N=9, w tym 3 pacjentów z TSC</p> <p><u>Charakterystyka</u></p>	<p><u>Skuteczność</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zmniejszenie częstości napadów padaczkowych: 15,1–98,8% (tydzień 2.), 3,7–94,2% (M1), 58,3–

Badanie (rodzaj badania)	Liczebność i charakterystyka populacji	Główne wyniki
	<ul style="list-style-type: none"> Wiek pacjentów (mediana, zakres): 8 (2-16) lat, Płeć męska: 44,4% Wiek rozpoczęcia napadów padaczkowych (mediana, zakres): 6 (4-21) miesięcy, Liczba ASM przed leczeniem CBD (media, zakres): 8 (4-11), Liczba jednocześnie przyjmowanych ASM (mediana, zakres): 3 (2-4), Tygodniowa liczba napadów padaczkowych (mediana, zakres): 21,8 (3,6-51,8), <p><u>Interwencja</u> CBD w max. dawce 50 mg/kg/dobę</p>	<p>100% (M2), 49,1–100% (M3), 80,2–100% (M6), 85,8–100% (M9), 100% (M12);</p> <ul style="list-style-type: none"> Ustąpienie hipsarytmii: 2/2. <p><u>Bezpieczeństwo</u> AE: 88,9%. Senność 77,8%, ataksja 22,2%, utrata apetytu 22,2%, pobudzenie 22,2%, biegunka 11,1%, drżenie 11,1%, drażliwość 11,1%, podwyższony poziom enzymów wątrobowych 11,1%.</p>

Skróty: AE – zdarzenia niepożądane (ang. adverse events), ASM – leki przeciwpadaczkowe (ang. Anti-Seizure Medication), CBD – kannabidiol, CLB – klobazam, M1 - miesiąc 1, M2 – miesiąc 2, M3 – miesiąc 3, M6 – miesiąc 6, M9 – miesiąc 9, M12 – miesiąc 12, S/CGIC – skala Subject/Caregiver Global Impression of Change, SAE – ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. serious adverse events).

*Przedziały ufności i dane dla OR zostały uzupełnione przez analityka na podstawie publikacji, do której odwoływali się autorzy Lattanzi 2021. 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.

Zespół Aikcardiego

Tabela 16. Wyniki przeglądu systematycznego Lattanzi 2021 dla wskazania: zespół Aikcardiego

Badanie (rodzaj badania)	Liczebność i charakterystyka populacji	Główne wyniki
Devinsky 2018 (obserwacyjne)	<p><u>Liczebność</u> N=55 pacjentów z ciężką padaczką o początku w dzieciństwie, w tym n = 19 (34,6%) z zespołem Akardiego</p> <p><u>Charakterystyka</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Wiek pacjentów (zakres): 1-30 lat, Płeć męska: 20% Mediana miesięcznej częstości napadów drgawkowych: 59,4 (IQR 25-126), Mediana całkowitej miesięcznej częstości napadów: 77,0 (IQR 31-209) <p><u>Interwencja</u> CBD w max. dawce 29,6 mg/kg/dobę</p>	<p><u>Skuteczność</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 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: 8,1 \pm 2,3 (tydzień 2), 26,7 \pm 12,7 (tydzień 12), 32,0 \pm 12,3 (tydzień 48) mg/kg.

Skróty: CBD – kannabidiol, IQR – rozstęp międzykwartyłowy (ang. interquartile range).

Zespół z niedoborem CDKL5

Tabela 17. Wyniki przeglądu systematycznego Lattanzi 2021 dla wskazania: zespół z niedoborem CDKL5

Badanie (rodzaj badania)	Liczebność i charakterystyka populacji	Główne wyniki
Geffrey 2015 (obserwacyjne)	<p><u>Liczebność</u> N=13 pacjentów z padaczką oporną na leczenie przyjmujący równocześnie CLB i CBD, w tym n=1 z zespołem niedoboru CDKL5.</p> <p><u>Charakterystyka</u></p>	<p><u>Skuteczność</u> Redukcja częstotliwości napadów: 100% (tydzień 8)</p>

Badanie (rodzaj badania)	Liczebność i charakterystyka populacji	Główne wyniki
	<ul style="list-style-type: none"> Wiek: 1-19 lat, Płeć męska: 53,8%, Jednocześnie przyjmowane ASM: 1-3 <u>Interwencja:</u> CBD 25 mg/kg/dzień.	
Devinsky 2018 (obserwacyjne)	<u>Liczebność</u> N=55 pacjentów z ciężką padaczką o początku w dzieciństwie, w tym n = 20 (36,4%) z zespołem niedoboru CDKL5 <u>Charakterystyka</u> <ul style="list-style-type: none"> Wiek pacjentów (zakres): 1-30 lat, Płeć męska: 20% Mediana miesięcznej częstości napadów drgawkowych: 59,4 (IQR 25-126), Mediana całkowitej miesięcznej częstości napadów: 77,0 (IQR 31-209) <u>Interwencja</u> CBD w max. dawce 29,6 mg/kg/dobę	<u>Skuteczność</u> <ul style="list-style-type: none"> Mediana zmniejszenia częstości napadów drgawkowych: 40,8% (tydzień 12), 59,7% (tydzień 48), Odsetek pacjentów, u których uzyskano $\geq 50\%$ redukcję napadów drgawkowych: 41% (tydzień 12), 53% (tydzień 48), Średnia dzienna dawka CBD: 8,1 \pm 2,3 (tydzień 2), 26,7 \pm 12,7 (tydzień 12), 32,0 \pm 12,3 (tydzień 48) mg/kg.
Sands 2018 (obserwacyjne)	<u>Liczebność</u> N=26 pacjentów z padaczką oporną na leczenie, w tym n=5 (19%) z encefalopatią padaczkową z niedoborem CDKL5 <u>Charakterystyka</u> <ul style="list-style-type: none"> Średni wiek: 9 lat (zakres (1-17), Płeć męska: 50%, Liczba ASM przed leczeniem CBD (średnia, zakres): 7 (4-11), Liczba jednocześnie przyjmowanych ASM (średnia, zakres): 2 (0-3), <u>Interwencja:</u> CBD w max. dawce 25 mg/kg/dobę	<u>Skuteczność</u> <ul style="list-style-type: none"> Pacjenci, u których uzyskano $\geq 50\%$ redukcję napadów (wszystkich typów; okres: 8-36 miesięcy): 1/5, Zwiększona częstotliwość napadów (wszystkich typów; okres: 8-36 miesięcy): 2/5 <u>Bezpieczeństwo</u> AE: 4/5. Senność, utrata masy ciała, senność, biegunka, luźne stolce, pobudzenie. Wycofanie się z leczenia: 4/5 (w okresie 5–23 miesięcy)

Skróty: AE – zdarzenia niepożądane (ang. adverse events), ASM – leki przeciwpadaczkowe (ang. Anti-Seizure Medication), CBD – kannabidiol, CLB – klobazam, IQR – rozstęp międzykwartyłowy (ang. interquartile range).

Zespół Doose

Tabela 18. Wyniki przeglądu systematycznego Lattanzi 2021 dla wskazania: zespół Doose

Badanie (rodzaj badania)	Liczebność i charakterystyka populacji	Główne wyniki
Geffrey 2015 (obserwacyjne)	<u>Liczebność</u> N=13 pacjentów z padaczką oporną na leczenie przyjmujący równocześnie CLB i CBD, w tym n=2 z zespołem Doose. <u>Charakterystyka</u> <ul style="list-style-type: none"> Wiek: 1-19 lat, Płeć męska: 53,8%, Jednocześnie przyjmowane ASM: 1-3 <u>Interwencja:</u> CBD 25 mg/kg/dzień.	<u>Skuteczność</u> <ul style="list-style-type: none"> Zmniejszenie częstości napadów: 54–100% (tydzień 8). <u>Bezpieczeństwo</u> AE: 50% (senność).
Devinsky 2018 (obserwacyjne)	<u>Liczebność</u> N=55 pacjentów z ciężką padaczką o początku w dzieciństwie, w tym n = 8 (14,5%) z zespołem Doose	<u>Skuteczność</u> <ul style="list-style-type: none"> Mediana zmniejszenia częstości napadów drgawkowych: 58,6% (tydzień 12), 28,8% (tydzień 48),

Badanie (rodzaj badania)	Liczebność i charakterystyka populacji	Główne wyniki
	<p><u>Charakterystyka</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Wiek pacjentów (zakres): 1-30 lat, Płeć męska: 20% Mediana miesięcznej częstości napadów drgawkowych: 59,4 (IQR 25-126), Mediana całkowitej miesięcznej częstości napadów: 77,0 (IQR 31-209) <p><u>Interwencja</u></p> <p>CBD w max. dawce 29,6 mg/kg/dobę</p>	<ul style="list-style-type: none"> Odsetek pacjentów, u których uzyskano $\geq 50\%$ redukcję napadów drgawkowych: 43% (tydzień 12), 57% (tydzień 48), Średnia dzienna dawka CBD: $8,8 \pm 2,5$ (tydzień 2), $22,0 \pm 5,3$ (tydzień 12), $27,5 \pm 15,5$ (tydzień 48) mg/kg.

Skróty: ASM – leki przeciwpadaczkowe (ang. Anti-Seizure Medication), CBD – kannabidiol, CLB – klobazam, IQR – rozstęp międzykwartyłowy (ang. interquartile range).

Zespół Dup15q

Tabela 19. Wyniki przeglądu systematycznego Lattanzi 2021 dla wskazania: zespół Dup15q

Badanie (rodzaj badania)	Liczebność i charakterystyka populacji	Główne wyniki
Geffrey 2015 (obserwacyjne)	<p><u>Liczebność</u></p> <p>N=13 pacjentów z padaczką oporną na leczenie przyjmujący równocześnie CLB i CBD, w tym n=1 zespołem Dup15q.</p> <p><u>Charakterystyka</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Wiek: 1-19 lat, Płeć męska: 53,8%, Jednocześnie przyjmowane ASM: 1-3 <p><u>Interwencja</u>: CBD 25 mg/kg/dzień.</p>	<p><u>Skuteczność</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Zmniejszenie częstotliwości napadów: 26% (tydzień 8). <p><u>Bezpieczeństwo</u></p> <p>AE: 1/1; ataksja, drżenie, utrata apetytu.</p>
Devinsky 2018 (obserwacyjne)	<p><u>Liczebność</u></p> <p>N=55 pacjentów z ciężką padaczką o początku w dzieciństwie, w tym n = 8 (14,5%) z zespołem Dup15q.</p> <p><u>Charakterystyka</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Wiek pacjentów (zakres): 1-30 lat, Płeć męska: 20% Mediana miesięcznej częstości napadów drgawkowych: 59,4 (IQR 25-126), Mediana całkowitej miesięcznej częstości napadów: 77,0 (IQR 31-209) <p><u>Interwencja</u></p> <p>CBD w max. dawce 29,6 mg/kg/dobę.</p>	<p><u>Skuteczność</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Mediana zmniejszenia częstości napadów drgawkowych: 25% (tydzień 12), 38,4% (tydzień 48), Odsetek pacjentów, u których uzyskano $\geq 50\%$ redukcję napadów drgawkowych: 38% (tydzień 12), 38% (tydzień 48), Średnia dzienna dawka CBD: $8,7 \pm 1,9$ (tydzień 2), $18,4 \pm 7,4$ (tydzień 12), $29,2 \pm 9,1$ (tydzień 48) mg/kg

Skróty: AE – zdarzenia niepożądane (ang. adverse events), ASM – leki przeciwpadaczkowe (ang. Anti-Seizure Medication), CBD – kannabidiol, CLB – klobazam, IQR – rozstęp międzykwartyłowy (ang. interquartile range).

Padaczka z mioklonicznymi napadami nieświadomości (ang. Epilepsy with mioclonic absences)

Tabela 20. Wyniki przeglądu systematycznego Lattanzi 2021 dla wskazania: padaczka z mioklonicznymi napadami nieświadomości

Badanie (rodzaj badania)	Liczebność i charakterystyka populacji	Główne wyniki
Sands 2018 (obserwacyjne)	<p><u>Liczebność</u></p> <p>N=26 pacjentów z padaczką oporną na leczenie, w tym n=5 (19%) z padaczką z</p>	<p><u>Skuteczność</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Pacjenci, u których uzyskano $\geq 50\%$ redukcję napadów (wszystkich typów; okres: 5-36 miesięcy): 2/5,

Badanie (rodzaj badania)	Liczebność i charakterystyka populacji	Główne wyniki
	<p>mioklonicznymi napadami nieświadomości.</p> <p><u>Charakterystyka</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Średni wiek: 9 lat (zakres (1-17), Płeć męska: 50%, Liczba ASM przed leczeniem CBD (średnia, zakres): 7 (4-11), Liczba jednocześnie przyjmowanych ASM (średnia, zakres): 2 (0-3), <p><u>Interwencja:</u></p> <p>CBD w max. dawce 25 mg/kg/dobę</p>	<ul style="list-style-type: none"> Brak napadów (wszystkich typów; okres: 5-36 miesięcy): 2/5; Zwiększona częstotliwość napadów (wszystkich typów; okres: 5-36 miesięcy): 2/5 <p><u>Bezpieczeństwo</u></p> <p>AE: 5/5; zmniejszony apetyt/niechęć do jedzenia, utrata masy ciała, podwyższone transaminazy, luźne stolce, letarg</p> <p>Rezygnacja z leczenia: 3/5 (w okresie 5-6 miesięcy)</p>

Skróty: AE – zdarzenia niepożądane (ang. adverse events), ASM – leki przeciwpadaczkowe (ang. Anti-Seizure Medication), CBD – kannabidiol, CLB – klobazam.

Zespół Sturge-Webera

Tabela 21. Wyniki przeglądu systematycznego Lattanzi 2021 dla wskazania: zespół Sturge-Webera

Badanie (rodzaj badania)	Liczebność i charakterystyka populacji	Główne wyniki
Kaplan 2017 (obserwacyjne)	<p><u>Liczebność</u></p> <p>N=5</p> <p><u>Charakterystyka</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Wiek: 2-19 lat, Płeć męska: 20%, Liczba ASM przed leczeniem CBD: 2-7, Liczba jednocześnie przyjmowanych ASM: 1-4, Miesięczna częstotliwość występowania drgawek: 1-33,5 <p><u>Interwencja:</u></p> <p>CBD w dawce 5-25 mg/kg/dobę</p>	<p><u>Skuteczność</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Redukcja częstotliwości napadów: 10-90% (tydzień 14), 12–100% (na ostatniej wizycie – 6–60 tygodni), Wycofanie z leczenia z powodu braku skuteczności: 2/5 (tydzień 9 i 38). Wszyscy pacjenci zgłaszali poprawę jakości życia; zgłaszano również subiektywną poprawę motoryki, mowy i zdolności poznawczych, poziom czujności, wokalizacji lub komunikacji, nastroju i zachowania. <p><u>Bezpieczeństwo</u></p> <p>AE: 5/5; czasowo nasilone drgawki (3/5) behawioralne problemy (2/5), zwiększone transaminazy (1/5), zmęczenie (1/5)</p>

Skróty: AE – zdarzenia niepożądane (ang. adverse events), ASM – leki przeciwpadaczkowe (ang. Anti-Seizure Medication), CBD – kannabidiol, CLB – klobazam.

Encefalopatia padaczkowa związana z mutacjami w genie SYNGAP1

Tabela 22. Wyniki przeglądu systematycznego Lattanzi 2021 dla wskazania: encefalopatia padaczkowa związana z mutacjami w genie SYNGAP1

Badanie (rodzaj badania)	Liczebność i charakterystyka populacji	Główne wyniki
Kuchenbuch 2020 (obserwacyjne)	<p><u>Liczebność</u></p> <p>N=3</p> <p><u>Charakterystyka</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 2 chłopców w wieku 4,5 i 7 lat oraz jedna dziewczynka w wieku 8 lat, z padaczką lekooporną związaną z mutacją genu SYNGAP1 (pacjenci stosowali uprzednio od 4 do 7 leków przeciwpadaczkowych); <p><u>Interwencja:</u> CBD w max. dawce 10-23 mg/kg/dobę jako terapia dodana do innych leków przeciwpadaczkowych.</p>	<p><u>Skuteczność</u></p> <p>Redukcja częstości napadów padaczkowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> 0-85%, po 2 miesiącach leczenia; 80-95%, po 9 miesiącach leczenia. <p>Odpowiedź na leczenie odnotowano u: 2/3 pacjentów (po 2 miesiącach terapii) oraz u wszystkich pacjentów po 9 miesiącach leczenia.</p> <p><u>Bezpieczeństwo</u></p> <p>U jednego pacjenta wystąpiły zaburzenia snu, natomiast u drugiego odnotowano niewielki (x1,5) wzrost enzymów wątrobowych.</p>

Skróty: CBD – kannabidiol,

Niemowłęca padaczka z migrującymi napadami ogniskowymi (ang. epilepsy of infancy with migrating focal seizures)

Tabela 23. Wyniki przeglądu systematycznego Lattanzi 2021 dla wskazania: encefalopatia padaczkowa związana z mutacjami w genie SYNGAP1

Badanie (rodzaj badania)	Liczebność i charakterystyka populacji	Główne wyniki
Saade 2015 (opis przypadku)	<p><u>Liczebność</u> N=1</p> <p><u>Charakterystyka</u> 10 miesięczny chłopiec z niemowlęcą padaczką z migrującymi napadami ogniskowymi, dzienna częstość napadów padaczkowych od 10-20</p> <p><u>Interwencja:</u> CBD w dawce 25 mg/kg/dobę</p>	<p><u>Skuteczność</u> Redukcja częstości napadów padaczkowych >90% (z 10-20 napadów dziennie do 5 napadów w tygodniu) po 6 miesiącach leczenia. Stwierdzono również 9-dniowy okres bez występowania jakichkolwiek napadów.</p> <p><u>Bezpieczeństwo</u> Nie stwierdzono zdarzeń niepożądanych.</p>
Sands 2018 (obserwacyjne)	<p><u>Liczebność</u> N=26, w tym n=1 pacjent z padaczką niemowlęcą z migrującymi napadami ogniskowymi</p> <p><u>Charakterystyka</u> Pacjenci w średnim wieku 9 lat (zakres (1-17), średnia liczba uprzednio stosowanych innych leków przeciwpadaczkowych wyniosła 7 (zakres 4-11), średnia liczba jednocześnie przyjmowanych ASMs 2 (zakres: 0-3).</p> <p><u>Interwencja:</u> CBD w max. dawce 25 mg/kg/dobę</p>	<p>Terapia CBD u pacjenta z padaczką niemowlęcą z migrującymi napadami ogniskowymi została przerwana po 6 miesiącach ze względu na brak skuteczności.</p>
Poisson 2020 (obserwacyjne)	<p><u>Liczebność</u> N=2</p> <p><u>Charakterystyka</u> 2 chłopców w wieku 21 i 47 miesięcy, u których stosowano uprzednio 8-11 innych leków przeciwpadaczkowych, z dzienną częstością napadów padaczkowych 14-100.</p> <p><u>Interwencja:</u> CBD w max. dawce 25 mg/kg/dobę, jako terapia dodana do 1-3 innych leków przeciwpadaczkowych.</p>	<p><u>Skuteczność</u> Redukcje częstości napadów padaczkowych o 12% odnotowano u pacjenta 1., natomiast u pacjenta 2. stwierdzono 20% wzrost częstości napadów padaczkowych, po 24 tygodniach terapii.</p> <p><u>Bezpieczeństwo</u> AEs: nadmierna senność u 2/2 pacjentów w trakcie 24 tygodni terapii CBD.</p>

Skróty: AE – zdarzenia niepożądane (ang. adverse events), ASM – leki przeciwpadaczkowe (ang. Anti-Seizure Medication), CBD – kannabidiol,

Encefalopatia padaczkowa związana z mutacją genu SCN8A (ang. SCN8A epileptic encephalopathy)

Tabela 24. Wyniki przeglądu systematycznego Lattanzi 2021 dla wskazania: encefalopatia padaczkowa związana z mutacjami w genie SYNGAP1

Badanie (rodzaj badania)	Liczebność i charakterystyka populacji	Główne wyniki
Sands 2018 (obserwacyjne)	<p><u>Liczebność</u> N=26, w tym n=1 pacjent z encefalopatią padaczkową związaną z mutacją genu SCN8A.</p> <p><u>Charakterystyka</u> Pacjenci w średnim wieku 9 lat (zakres (1-17), średnia liczba uprzednio stosowanych innych leków przeciwpadaczkowych wyniosła 7 (zakres 4-11), średnia liczba jednocześnie przyjmowanych ASMs 2 (zakres: 0-3).</p> <p><u>Interwencja:</u> CBD w max. dawce 25 mg/kg/dobę</p>	<p><u>Skuteczność</u> U pacjenta z encefalopatią padaczkową związaną z mutacją genu SCN8A zmniejszono dawkę CBD ze względu na pojawienie się zdarzeń niepożądanych. Terapia CBD została przerwana po 25 miesiącach ze względu na brak skuteczności.</p> <p><u>Bezpieczeństwo</u> U pacjenta wystąpiły AEs tj. nadmierna senność oraz zmęczenie.</p>

Skróty: AE – zdarzenia niepożądane (ang. adverse events), ASM – leki przeciwpadaczkowe (ang. Anti-Seizure Medication), CBD – kannabidiol,

Padaczka niemowlęca (ang. Infantile/epileptic spasms)

Tabela 25. Wyniki przeglądu systematycznego Lattanzi 2021 dla wskazania: padaczka niemowlęca

Badanie (rodzaj badania)	Liczebność i charakterystyka populacji	Główne wyniki
GWPCARE7 (faza pilotażowa oraz otwarta badania RCT)	<p><u>Liczebność</u> N=9</p> <p><u>Charakterystyka</u> Pacjenci z rozpoznaną padaczką w wieku niemowlęcym, w średnim wieku 12,2 ± 5,6 lat.</p> <p><u>Interwencja:</u> CBD w max. dawce 40 mg/kg/dobę.</p>	<p><u>Skuteczność</u> Po 15 dniach terapii CBD u żadnego pacjenta nie odnotowano ustąpienia wszystkich napadów padaczkowych. W opinii opiekuna lub pacjenta w skali global impression of change poprawę zgłoszono u 7/9 pacjentów.</p> <p><u>Wyniki skuteczności z fazy przedłużonej otwartej:</u> Brak jakichkolwiek napadów padaczkowych stwierdzono u:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1/8 (12,5%) pacjentów, po 29 dniach terapii; • 2/6 (33,3%) po 43 dniach; • 1/4 (25%) po 127 dniach; • 1/3 (33%) po 211 dniach; • 1/2 (50%) po 295 dniach • 3/7 (49%) po 379 dniach <p>Poprawa w skali global impression of change w opinii opiekuna lub pacjenta wystąpiła u 4/9 (44,4%) pacjentów po 379 dniach terapii CBD.</p> <p><u>Bezpieczeństwo</u> Po 15 dniach terapii AEs odnotowano u 5/9 (55,6%) pacjentów. Najczęściej dotyczyły wystąpienia: biegunki (22,2%), nadmiernej senności (11,1%), zakażenia górnych dróg oddechowych (22,2%). Poważne AEs wystąpiły u 11,1% pacjentów.</p> <p>Po 417 dniach terapii CBD AEs odnotowano u 7/9 (78%) pacjentów, natomiast ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 2/9 (22,2%)</p>
Herlopian 2020 (obserwacyjne)	<p><u>Liczebność</u> N=9, w tym 6 pacjentów z padaczką niemowlęcą</p> <p><u>Charakterystyka</u> Średni wiek pacjentów 8 lat (zakres 2-16), miesięczna ilość napadów padaczkowych 4-21, mediana liczby uprzednio stosowanych innych leków przeciwpadaczkowych 8 (zakres 4-11).</p> <p><u>Interwencja</u> CBD w max. dawce 50 mg/kg/dobę</p>	<p><u>Skuteczność</u> Redukcja częstość napadów zgięciowych po 12 miesiącach terapii mieściła się w zakresie od 42,4% do 100% u 6 pacjentów z padaczką niemowlęcą.</p> <p>Ustąpienie hipsarytmii stwierdzono u 3/6 pacjentów.</p> <p>Poprawa funkcji poznawczych i motorycznych: 2/6 pacjentów.</p> <p><u>Bezpieczeństwo</u> Brak danych.</p>

Skróty: AE – zdarzenia niepożądane (ang. adverse events), CBD – kannabidiol,

Dysplazja korowa (ang. cortical dysplasia)

Tabela 26. Wyniki przeglądu systematycznego Lattanzi 2021 dla wskazania: dysplazja korowa

Badanie (rodzaj badania)	Liczebność i charakterystyka populacji	Główne wyniki
Geffrey 2015 (obserwacyjne)	<p><u>Liczebność</u> N=13, w tym 3 pacjentów z dysplazją korową.</p> <p><u>Charakterystyka</u> Pacjenci w średnim wieku 1-19 lat, liczba innych stosowanych leków przeciwpadaczkowych 1-3.</p> <p><u>Interwencja</u> CBD w dawce 25 mg/kg/dobę.</p>	<p><u>Skuteczność</u> Redukcję częstości napadów padaczkowych o 74% stwierdzono u jednego pacjenta z dysplazją korową, po 8 tygodniach terapii, natomiast u pozostałych dwóch stwierdzono zwiększenie częstości napadów padaczkowych.</p> <p><u>Bezpieczeństwo</u> AEs tj. ataksja i zatrzymanie moczu stwierdzono u jednego pacjenta, a u 2/3 pacjentów odnotowano senność.</p>
Herlopian 2020 (obserwacyjne)	<p><u>Liczebność</u> N=9, w tym 1 pacjent z dysplazją korową oraz rozpoznany zespół Westa</p>	<p><u>Skuteczność</u> Redukcja częstości napadów zgięciowych o 85% u pacjenta po 12 miesiącach leczenia CBD.</p>

	<u>Charakterystyka</u> Średni wiek pacjentów 8 lat (zakres 2-16), miesięczna ilość napadów padaczkowych 4-21, mediana liczby uprzednio stosowanych innych leków przeciwpadaczkowych 8 (zakres 4-11). <u>Interwencja</u> CBD w max. dawce 50 mg/kg/dobę	<u>Bezpieczeństwo</u> Brak danych.
Nenert 2020 (obserwacyjne)	<u>Liczebność</u> N=22, w tym n=2 pacjentów z ogniskową dysplazją korową. <u>Charakterystyka</u> Pacjenci w średnim wieku 36,2±15,9 lat, średnia miesięczna liczba napadów padaczkowych 4-1911. <u>Interwencja:</u> CBD w dawce 15-25 mg/kg/dobę.	<u>Skuteczność</u> Redukcję częstości napadów padaczkowych w zakresie od 70% do 100% odnotowano u 2 pacjentów z ogniskową dysplazją korową, stwierdzono również brak jakichkolwiek napadów padaczkowych u 1/2 pacjentów po osiągnięciu stabilnej dawki CBD przez co najmniej 2 tygodnie. <u>Bezpieczeństwo</u> Brak danych.

Skróty: AE – zdarzenia niepożądane (ang. adverse events), CBD – kannabidiol

Gładkomózgowie (ang. lissencephaly)

Tabela 27. Wyniki przeglądu systematycznego Lattanzi 2021 dla wskazania: gładkomózgowie

Badanie (rodzaj badania)	Liczebność i charakterystyka populacji	Główne wyniki
Geffrey 2015 (obserwacyjne)	<u>Liczebność</u> N=13, w tym 1 pacjent z gładkomózgowiem (lissencefalią). <u>Charakterystyka</u> Pacjenci w średnim wieku 1-19 lat, liczba innych stosowanych leków przeciwpadaczkowych 1-3. <u>Interwencja</u> CBD w dawce 25 mg/kg/dobę.	<u>Skuteczność</u> Redukcja częstości napadów padaczkowych o 94%, po 8 tygodniach terapii. <u>Bezpieczeństwo</u> Nie odnotowano.

Skróty: CBD – kannabidiol

Padaczka lekooporna związana z guzami mózgu (ang. tumor-related refractory epilepsy)

Tabela 28. Wyniki przeglądu systematycznego Lattanzi 2021 dla wskazania: padaczka lekooporna związana z guzami mózgu

Badanie (rodzaj badania)	Liczebność i charakterystyka populacji	Główne wyniki
Warren 2017 (opis serii przypadków)	<u>Liczebność</u> N=3 <u>Charakterystyka</u> Pacjenci w wieku 17-38 lat, liczba uprzednio stosowanych innych leków przeciwpadaczkowych 4-10, liczba innych aktualnie stosowanych leków przeciwpadaczkowych 3-4, tygodniowa częstość napadów padaczkowych 4-11. <u>Interwencja</u> CBD w dawce 25-50 mg/kg/dobę.	<u>Skuteczność</u> Redukcja częstości napadów padaczkowych o 94% (u 2/3 pacjentów) po 11 miesiącach terapii. Zwiększenie częstości napadów padaczkowych o 21% u jednego pacjenta. Poprawę ocenioną przez pacjenta lub opiekuna w skali global impression of change zgłoszono u wszystkich 3 (100%) pacjentów. <u>Bezpieczeństwo</u> Brak danych.
Nenert 2020 (obserwacyjne)	<u>Liczebność</u> N=22, w tym n=2 pacjentów z padaczką lekooporną związaną z guzami mózgu <u>Charakterystyka</u> Pacjenci w średnim wieku 36,2±15,9 lat, średnia miesięczna liczba napadów padaczkowych 4-1911. <u>Interwencja:</u>	<u>Skuteczność</u> Redukcja częstości napadów padaczkowych w zakresie od 57,1% do 85,7% po osiągnięciu stabilnej dawki CBD przez co najmniej 2 tygodnie. <u>Bezpieczeństwo</u> Brak danych.

Badanie (rodzaj badania)	Liczebność i charakterystyka populacji	Główne wyniki
	CBD w dawce 15-25 mg/kg/dobę.	

Skróty: CBD – kannabidiol

Zespół padaczkowy związany z zakażeniem przebiegającym z gorączką (ang. febrile infection-related epilepsy syndrom – FIRES)

Tabela 29. Wyniki przeglądu systematycznego Lattanzi 2021 dla wskazania: zespół padaczkowy związany z zakażeniem przebiegającym z gorączką

Badanie (rodzaj badania)	Liczebność i charakterystyka populacji	Główne wyniki
Gofshteyn 2016 (opis serii przypadków)	<p><u>Liczebność</u> N=7</p> <p><u>Charakterystyka</u> Dzieci z rozpoznaniem FIRES, mediana uprzednio stosowanych innych leków przeciwpadaczkowych 7 (zakres: 4-9),</p> <p><u>Interwencja</u> CBD w dawce 15-25 mg/kg/dobę.</p>	<p><u>Skuteczność</u> Odnutowano ustąpienie stanu padaczkowego u 1/2 pacjentów z ostrą postacią FIRES. Średnia redukcja częstości jakichkolwiek napadów padaczkowych u 5 pacjentów z przewlekłą postacią FIRES o:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 90,9% (po 4 tygodniach terapii); • 65,3% (po 48 tygodniach terapii). <p>Średnia redukcja częstość ruchowych napadów ogniskowych (ang. focal motor seizures) o:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 99,6% (po 4 tygodniach terapii) • 62,3% (po 48 tygodniach terapii). <p>Średnia redukcja częstość uogólnionych, toniczno-klonicznych napadów padaczkowych o:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 75% po 4 tygodniach terapii; • 73% po 48 tygodniach terapii. <p>Średnia redukcja napadów ogniskowych z zaburzeniami świadomości o:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 99,6% po 4 tygodniach terapii; • 62,4% po 48 tygodniach terapii. <p><u>Bezpieczeństwo</u> AEs: zawroty głowy (2/7), zmniejszony apetyt i utrata masy ciała (1/7), nudności/wymioty (1/7).</p>

Skróty: AE – zdarzenia niepożądane (ang. adverse events), CBD – kannabidiol

Super lekooporny stan padaczkowy (ang. super refractory status epilepticus)

Tabela 30. Wyniki przeglądu systematycznego Lattanzi 2021 dla wskazania: super lekooporny stan padaczkowy

Badanie (rodzaj badania)	Liczebność i charakterystyka populacji	Główne wyniki
Rajaraman 2018 (opis przypadku)	<p><u>Liczebność</u> N=1</p> <p><u>Charakterystyka</u> Pacjentka w wieku 12 lat, z historią padaczki o nieznanym przyczynie, prawdopodobnie związaną z zapaleniem mózgu.</p> <p><u>Interwencja</u> CBD w dawce 20 mg/kg/dobę.</p>	<p><u>Skuteczność</u> Odnutowano ustąpienie klinicznych napadów padaczkowych po 12 dniach terapii oraz napadów subklinicznych (napady bez widocznego/odczuwanego napadu padaczkowego) po 64 dniach terapii. U pacjenta etapowo odstawiono fenobarbital, midazolam, perampanel i zmniejszono dawkę lakozamidu.</p> <p><u>Bezpieczeństwo</u> AEs: zmęczenie, przyrost masy ciała.</p>
Gupta 2020 (opis przypadku)	<p><u>Liczebność</u> N=1</p> <p><u>Charakterystyka</u> 4 miesięczne niemowlę z encefalopatią padaczkową o wczesnym początku oraz super opornym stanem padaczkowym.</p> <p><u>Interwencja</u> CBD w dawce 25 mg/kg/dobę.</p>	<p><u>Skuteczność</u> Odnutowano redukcje częstości klinicznych napadów padaczkowych z 10 na 0-3 napadów na godzinę, odstawiono kroplówki midazolamu.</p> <p><u>Bezpieczeństwo</u> Brak danych.</p>

Skróty: CBD – kannabidiol

Zespół Retta (ang. Rett syndrome)**Tabela 31. Wyniki przeglądu systematycznego Lattanzi 2021 dla wskazania: zespół Retta**

Badanie (rodzaj badania)	Liczebność i charakterystyka populacji	Główne wyniki
Sands 2019 (obserwacyjne)	<p><u>Liczebność</u> N=26, z czego 1 pacjent z zespołem Retta</p> <p><u>Charakterystyka</u> Pacjenci w średnim wieku 9 lat (zakres 1-17), średnia liczba uprzednio stosowanych innych leków przeciwpadaczkowych wyniosła 7 (zakres 4-11), średnia liczba jednocześnie przyjmowanych ASMs 2 (zakres: 0-3).</p> <p><u>Interwencja:</u> CBD w max. dawce 25 mg/kg/dobę.</p>	<p><u>Skuteczność</u> U pacjenta z zespołem Retta zredukowano dawkę CBD ze względu na wystąpienie zdarzeń niepożądanych, terapie zakończono po 6 miesiącach ze względu na brak skuteczności.</p> <p><u>Bezpieczeństwo</u> AEs: pobudzenie, bezsenność, skurcze nóg.</p>

Skróty: AE – zdarzenia niepożądane (ang. adverse events), ASM – leki przeciwpadaczkowe (ang. Anti-Seizure Medication), CBD – kannabidiol

Lekooporna padaczka uogólniona (ang. refractory generalized epilepsy)**Tabela 32. Wyniki przeglądu systematycznego Lattanzi 2021 dla wskazania: lekooporna padaczka uogólniona**

Badanie (rodzaj badania)	Liczebność i charakterystyka populacji	Główne wyniki
Sands 2019 (obserwacyjne)	<p><u>Liczebność</u> N=26, w tym n=1 pacjent z lekooporną padaczką uogólnioną.</p> <p><u>Charakterystyka</u> Pacjenci w średnim wieku 9 lat (zakres 1-17), średnia liczba uprzednio stosowanych innych leków przeciwpadaczkowych wyniosła 7 (zakres 4-11), średnia liczba jednocześnie przyjmowanych ASMs 2 (zakres: 0-3).</p> <p><u>Interwencja:</u> CBD w max. dawce 25 mg/kg/dobę.</p>	<p><u>Skuteczność</u> U pacjenta z lekooporną padaczką uogólnioną odnotowano redukcję uogólnionych napadów toniczno-klonicznych oraz tonicznych po 43 miesiącach terapii CBD.</p> <p><u>Bezpieczeństwo</u> AEs: zmniejszony apetyt, utrata masy ciała, biegunka, podwyższona transaminaza.</p>
Nenert 2020 (obserwacyjne)	<p><u>Liczebność</u> N=22, w tym n=2 pacjentów z lekooporną padaczką uogólnioną.</p> <p><u>Charakterystyka</u> Pacjenci w średnim wieku 36,2±15,9 lat, średnia miesięczna liczba napadów padaczkowych 4-1911.</p> <p><u>Interwencja:</u> CBD w dawce 20 mg/kg/dobę.</p>	<p><u>Skuteczność</u> Redukcję częstości napadów padaczkowych o 20,8% odnotowano u 1/2 pacjentów po osiągnięciu stabilnej dawki CBD przez co najmniej 2 tygodnie. U drugiego pacjenta nastąpił wzrost częstości napadów padaczkowych o 42,8%.</p> <p><u>Bezpieczeństwo</u> Brak danych.</p>

Skróty: AE – zdarzenia niepożądane (ang. adverse events), ASM – leki przeciwpadaczkowe (ang. Anti-Seizure Medication), CBD – kannabidiol

Lekooporna padaczka ogniskowa (ang. refractory focal epilepsy)**Tabela 33. Wyniki przeglądu systematycznego Lattanzi 2021 dla wskazania: lekooporna padaczka ogniskowa**

Badanie (rodzaj badania)	Liczebność i charakterystyka populacji	Główne wyniki
Sands 2019 (obserwacyjne)	<p><u>Liczebność</u> N=26, w tym n=2 pacjentów z lekooporną padaczką ogniskową. U jednego padaczka o nieznannej etiologii, u drugiego związana z zapaleniem naczyń.</p>	<p><u>Skuteczność</u> Jedynie u pacjenta z lekooporną padaczką ogniskową związaną z zapaleniem naczyń odnotowano redukcję częstości napadów padaczkowych >50% po 40miesiącach terapii. U pacjenta z lekooporną padaczką ogniskową o nieznannej</p>

Badanie (rodzaj badania)	Liczebność i charakterystyka populacji	Główne wyniki
	<p><u>Charakterystyka</u></p> <p>Pacjenci w średnim wieku 9 lat (zakres 1-17), średnia liczba uprzednio stosowanych innych leków przeciwpadaczkowych wyniosła 2 (zakres 0-3).</p> <p><u>Interwencja:</u></p> <p>CBD w max. dawce 25 mg/kg/dobę.</p>	<p>etiologii ze względu na brak skuteczności przerwano terapię CBD po 5 miesiącach.</p> <p><u>Bezpieczeństwo</u></p> <p>AEs: u jednego pacjenta zgłoszono biegunkę.</p>
Nenert 2020 (obserwacyjne)	<p><u>Liczebność</u></p> <p>N=22, w tym n=14 pacjentów z lekooporną padaczką ogniskową (padaczka związana z zapaleniem mózgu u 2 pacjentów oraz o nieznannej etiologii u 12 pacjentów).</p> <p><u>Charakterystyka</u></p> <p>Pacjenci w średnim wieku 36,2±15,9 lat, średnia miesięczna liczba napadów padaczkowych 4-1911.</p> <p><u>Interwencja:</u></p> <p>CBD w dawce 15-25 mg/kg/dobę.</p>	<p><u>Skuteczność</u></p> <p>Redukcja częstości napadów padaczkowych po osiągnięciu stabilnej dawki CBD przez co najmniej 2 tygodnie:</p> <ul style="list-style-type: none"> w zakresie 53,9% - 42,9% odnotowano u 2 pacjentów z lekooporną padaczką ogniskową związaną z zapaleniem mózgu; w zakresie od 100% do 50% odnotowano, u 6 pacjentów z lekooporną padaczką ogniskową o nieznannej etiologii. <p>Wzrost częstości napadów odnotowano u 2/14 pacjentów. Ustąpienie jakichkolwiek napadów padaczkowych stwierdzono, u 4/14 pacjentów.</p> <p><u>Bezpieczeństwo</u></p> <p>Brak danych.</p>

Skróty: AE – zdarzenia niepożądane (ang. adverse events), CBD – kannabidiol

Padaczka lekooporna niesklasyfikowana

Tabela 34. Wyniki przeglądu systematycznego Lattanzi 2021 dla wskazania: padaczka lekooporna niesklasyfikowana

Badanie (rodzaj badania)	Populacja	Skuteczność	Bezpieczeństwo
Geffrey 2015	<p><u>Liczebność</u></p> <p>N=13</p> <p><u>Charakterystyka</u></p> <p>Pacjenci z lekooporną padaczką jednocześnie przyjmujący CBD i CLB, w wieku 1-19 lat, 53,8% płci męskiej, liczba jednocześnie przyjmowanych innych leków przeciwpadaczkowych od 1 do 3.</p> <p><u>Interwencja</u></p> <p>CBD w dawce 25 mg/kg/dobę.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Średnia redukcja częstości napadów padaczkowych, po 8 tygodniach terapii: 51%; >50% redukcja częstości napadów padaczkowych po 8 tygodniach terapii u 9/13 (69,2%) pacjentów; Wzrost częstości napadów padaczkowych u 2/13 (15,4%) pacjentów. 	<p>AEs: zgłoszono u 76,9% pacjentów, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> senność (u 46,2%), ataksja (u 15,4%), drażliwość (15,4%), niespokojny sen (7,7%), zatrzymanie moczu (7,7%), drżenie (7,7%), utrata apetytu (7,7%). <p>Nie przerwano terapii u żadnego pacjenta.</p>
Devinsky 2016	<p><u>Liczebność</u></p> <p>N=214</p> <p><u>Charakterystyka</u></p> <p>Pacjenci (w wieku od 1 do 30 lat) z padaczką oporną na leczenie (n = 162 analiza bezpieczeństwa, n = 137 analiza skuteczności); średni wiek analiza bezpieczeństwa: 10,5 roku (0,9 do 26,2 lat); średnia wieku analiza skuteczności: 10,5 lat (od 1 do 22,2 lat); 49% mężczyzn.</p> <p><u>Interwencja</u></p> <p>Średnia dawka CBD w 12 tygodniu terapii: 22,9 mg/kg/dobę.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Mediana miesięcznych napadów padaczkowych znacznie zmniejszyła się po 12 tyg.: -36,5% (IQR -64,7; 0); Analiza post hoc wykazała, że mediana miesięcznego spadku wszystkich napadów wynosi -34,6% (IQR = -66,7%; -9,8%); 54 (39%) pacjentów miało zmniejszenie $\geq 50\%$ drgawek motorycznych; 29 (21%) pacjentów miało zmniejszenie $\geq 70\%$ drgawek motorycznych; 12 (9%) pacjentów miało zmniejszenie $\geq 90\%$ drgawek ruchowych. 	<p>AEs zgłoszono u 128 (78%) pacjentów.</p> <p>Poważne zdarzenia niepożądane u 48 (30%) pacjentów, w tym 1 zgon (niezwiązany z badanym lekiem).</p> <p>AEs >10% częstotliwości:</p> <ul style="list-style-type: none"> senność (25%), zmniejszenie apetytu (19%), biegunka (19%), zmęczenie (13%), konwulsje (11%).
Rosenberg 2017	<p><u>Liczebność</u></p> <p>N=48</p> <p><u>Charakterystyka</u></p> <p>Pacjenci w wieku od 1 do 30 lat z padaczką oporną na leczenie,</p>	<ul style="list-style-type: none"> Mediana procentowej zmiany częstości napadów ruchowych: -39,4% (IQR = -69,6%; -12%, p <0,001); 	<p>AEs tj senność lub zmęczenie u 58,3% pacjentów.</p>

Badanie (rodzaj badania)	Populacja	Skuteczność	Bezpieczeństwo
	<p>mediana wieku: 11,7 lat (3,1; 27,2 lat); 48% mężczyzn. <u>Interwencja</u> Dawka początkowa CBD 2-5 mg/kg/d, maksymalnie do 50 mg/kg/d</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie po 12 tygodniach terapii: 41,7%; • Ogólna ocena jakości życia: IS poprawa średniego wyniku w porównaniu z wartością początkową (37,81) vs po 12 tyg. kannabidiol (45,74), p <0,001 (poprawa wydaje się różna od wpływu na drgawki). 	
Gaston 2017	<p><u>Liczebność</u> N=81</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Charakterystyka</u> Pacjenci pediatryczni (n=42) w wieku 10,4±5,3 lat z padaczką oporną na leczenie, liczba uprzednio stosowanych innych leków przeciwpadaczkowych 8,8±3,1. Pacjenci dorośli (n=39) w wieku 29,1±11,3 lat z padaczką oporną na leczenie, liczba uprzednio stosowanych leków przeciwpadaczkowych 10,4±3,9. <p><u>Interwencja</u> CBD w dawce max. 50 mg/kg/dobę</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Nie oceniono 	<p>Wykazano wyższy poziom transaminaz u pacjentów przyjmujących jednocześnie walproinian sodu.</p>
Szaflarski 2018	<p><u>Liczebność</u> N=607</p> <p><u>Charakterystyka</u> Dorośli (n = 60) i dzieci (n = 72) z padaczką oporną na leczenie; średni wiek: 19,5 ± 12,9 lat; 47% mężczyzn.</p> <p><u>Interwencja</u> Średnia dawka CBD w tygodniach od 12 do 96: 25 mg/kg/dobę.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Mediana miesięcznej procentowej zmiany częstości drgawkowych napadów padaczkowych: -51% po 12 tyg. • Mediana miesięcznej procentowej zmiany częstości jakichkolwiek napadów o 48% w 12 tyg. <p>Redukcja drgawek w 12 tyg.</p> <ul style="list-style-type: none"> • ≥50% zmniejszenie częstotliwości: 52% • ≥75% zmniejszenie częstotliwości: 31% • ≥100% zmniejszenie częstotliwości: 11%. <p>Całkowita redukcja napadów w 12. tygodniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ≥50% zmniejszenie częstotliwości: 49% • ≥75% zmniejszenie częstotliwości: 30% • ≥100% zmniejszenie częstotliwości: 6%. 	<ul style="list-style-type: none"> • 32 pacjentów (5%) wycofało się z badania z powodu zdarzeń niepożądanych • 88% pacjentów doświadczyło niekorzystnych zdarzeń niepożądanych • 33% pacjentów doświadczyło poważnych zdarzeń niepożądanych. <p>AEs: biegunka (29%), senność (22%), konwulsje (17%), zwiększenie LFT > 3 × UNL (10%).</p>
Chen 2018 (obserwacyjne)	<p><u>Liczebność</u> N=40</p> <p><u>Charakterystyka</u> Pacjenci z padaczką lekooporną o początku w dzieciństwie; padaczka ogniskowa/wielogniskowa 25%, encefalopatia padaczkowa 25%, LGS 20%, DS 15%, zespół Doose'a 10%, padaczka uogólniona 5%. Średni wiek pacjentów 8,5 lat (zakres 1,6-16,6), mediana wcześniej stosowanych ASMs 9 (zakres 3-14), mediana jednocześnie stosowanych ASMs 3 (zakres 1-5).</p> <p><u>Interwencja</u> CBD w max. dawce 25 mg/kg/dobę.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Nie oceniono zmiany częstości napadów padaczkowych. • Odnotowano poprawę w ocenie pacjenta lub opiekuna w skali Global impression of change u 12/40 (30%) pacjentów. 	<p>AEs zgłoszono u 62,5% pacjentów i dot.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • senności (32,5%), • biegunki (10,0%), • jadłowstrętu (10,0%), • nasilenia drgawek (5,0%), • wymiotów (2,5%), • wysypki (2,5%); • zwiększonego poziomu transaminazy (5,0%) (wszyscy otrzymujący walproinian sodu). <p>SAEs zgłoszono u 20% pacjentów Terapię CBD przerwano z powodu AEs u 5% pacjentów.</p>

Badanie (rodzaj badania)	Populacja	Skuteczność	Bezpieczeństwo
Szaflarski 2018	<p><u>Liczebność</u> N=132</p> <p><u>Charakterystyka</u> Dorośli (n=60) i dzieci (n=72) z padaczką oporną na leczenie; średni wiek: 19,5 ± 12,9 lat; 47% mężczyzn</p> <p><u>Interwencja</u> Średnia dawka CBD w 48 tygodniu terapii: 27,5±12,4 mg/kg/dobę</p>	<p>Poprawa w skali Chalfont Seizure Severity:</p> <ul style="list-style-type: none"> Grupa łączona: średni wynik na początku badania w porównaniu z 12 tyg.: 80,7 ± 56,6 vs 39,3 ± 37,5, p<0,0001 Wyniki IS również dla grupy pediatrycznej i grupy dorosłych w przypadku oddzielnej oceny. <p>Redukcja częstotliwości napadów:</p> <ul style="list-style-type: none"> Pacjenci pediatryczni: średnia częstość wyjściowa w porównaniu z 12 tyg.: 231,8 ± 535 vs 77,6 ± 147,2, P = 0,0112 Grupa łączona (dorośli i dzieci): średnia częstotliwość na początku badania w porównaniu z 12 tyg.: 144,4 ± 407,9 vs 52,5 ± 115,1, P = 0,0101 Zmiana częstości napadów u osób dorosłych nie była istotna statystycznie Częstotliwość zmieniła się między stanem wyjściowym a 12 tyg. i utrzymywała się po 24 i 48 tyg. leczenia. 	<p>Częstość AEs: grupa łączona: średni wynik w okresie bazowym vs 12 tyg.: 40,8 ± 9,5 vs 33,2 ± 9,7, p<0,0001</p> <p>Wyniki istotne również dla grupy pediatrycznej i grupy dorosłych w przypadku oddzielnej oceny.</p>
Gaston 2019	<p><u>Liczebność</u> N=53</p> <p><u>Charakterystyka</u> Pacjenci z padaczką oporną na leczenie; padaczka ogniskowa 66%, LGS 17%, padaczka uogólniona 7,5%, idiopatyczna padaczka uogólniona 3,8%, DS 1,9%, TSC 1,9%, stany padaczkowe podczas snu 1,9%.</p> <p><u>Interwencja</u> Mediana dawki CBD w 12 miesiącu terapii: 30 mg./kg/dobę do max. dawki 50 mg/kg/dobę.</p>	<p>Częstość napadów padaczkowych na początku badania vs po 12 miesiącach terapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> <14 napadów: 41,5% vs 62,3%; >50 napadów: 28,3% vs 13,2%. <p>Poprawa nasilenia napadów w skali Chalfont Seizure Severity Scale), profilu nastroju w skali Profile of Mood State oraz jakości życia w skali Quality of Life in Epilepsy-89), po 12 miesiącach terapii.</p>	<p>Poprawa profilu bezpieczeństwa po 12 miesiącach terapii</p>
Szaflarski 2019	<p><u>Liczebność</u> N=100</p> <p><u>Charakterystyka</u> Pacjenci pediatryczni (n=44) oraz dorośli (n=56) z oporną na leczenie padaczką, w średnim wieku 25,5±16,1 lat, 46% mężczyzn, mediana jednocześnie stosowanych ASMs 3 (zakres 1-4).</p> <p><u>Interwencja</u> Średnia dawka CBD 24,7±14,6 mg/kg/dobę</p>	<ul style="list-style-type: none"> Mediana procentowej redukcji napadów padaczkowych wyniosła 54% po ustabilizowaniu dawkowania przez co najmniej 14 dni. Wskaźnik odpowiedzi na leczenie CBD wyniósł 57% po ustabilizowaniu dawkowania przez co najmniej 14 dni. 	<p>AEs tj. biegunka (30%), wyciszenie (14%), depresja i problemy z nastrojem (7%), nudności/wymioty (3%).</p>
Allendorfer 2019	<p><u>Liczebność</u> N=22</p> <p><u>Charakterystyka</u> Pacjenci z padaczką oporną na leczenie w średnim wieku 30.5 lat, 36,4% mężczyzn, mediana miesięcznej częstości napadów padaczkowych 12.5.</p> <p><u>Interwencja</u> Mediana dawki CBD 25 mg/kg/dobę (zakres 15-25 mg/kg/dobę).</p>	<ul style="list-style-type: none"> Mediana procentowej redukcji napadów padaczkowych wyniosła 71,2% po medianę 10 tygodni i ustabilizowaniu dawkowania przez co najmniej 2 tygodnie. 	<ul style="list-style-type: none"> Nie oceniono

Badanie (rodzaj badania)	Populacja	Skuteczność	Bezpieczeństwo
Martin 2019	<p><u>Liczebność</u> N=27</p> <p><u>Charakterystyka</u> Pacjenci z padaczką oporną na leczenie w średnim wieku 34±14 lat, 48 mężczyzn, średnia liczba uprzednio stosowanych ASMs 10±4, średnia liczba jednocześnie stosowanych ASMs 3,3±0,9.</p> <p><u>Interwencja</u> Średnia dawka CBD w czasie roku terapii 36,5 mg/kg/dobę.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Poprawa nasilenia napadów w skali Chalfont Seizure Severity Scale 63.1±60 (p<0.0001) po 12 miesiącach terapii. • Brak statystycznie istotnych zmian wyniku w testach poznawczych. Brak statystycznie istotnego związku między zmianami w testach poznawczych, a dawką CBD lub zmianą nasilenia napadów. 	<ul style="list-style-type: none"> • Nie oceniono
Gaston 2019	<p><u>Liczebność</u> N=132</p> <p><u>Charakterystyka</u> Pacjenci z padaczką oporną na leczenie w średniej 19,5±12,9 lat, 47% mężczyzn, średnia liczba jednocześnie stosowanych ASMs 2,8±0,9, średnia częstość napadów padaczkowych 144,4±407,9.</p> <p><u>Interwencja</u> Dawka CBD max. 50 mg/kg/dobę.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Trwałe zmniejszenie częstości napadów po 12, 24 i 48 tygodniach. • Poprawa nasilenia napadów oceniana w skali Chalfont Seizure Severity Scale po 12, 24 i 48 tygodniach. • Brak istotnych różnic w częstości i zmniejszeniu nasilenia napadów między pacjentami przyjmującymi dodatkowo do CBD klobazam, a pacjentami przyjmującymi dodatkowo inne ASMs tj rufinamid, eslikarbazepina, zonisamid i topiramát. 	<ul style="list-style-type: none"> • Nie oceniono
Savage 2020	<p><u>Liczebność</u> N=47</p> <p><u>Charakterystyka</u> Pacjenci z padaczką oporną na leczenie (TSC 36,2%, DS. 14,9% oraz inne 51,9%) stosujący dodatkowo klobazam (CLB-on) n=32 oraz niestosujący (CLB-off) n=15.</p> <p><u>Interwencja</u> CBD w max. dawce 50 mg/kg/dobę.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Średnia redukcja częstości napadów padaczkowych o 26,9% (w grupie dodatkowo stosującej klobazam) oraz 26,2% (w grupie niestosującej dodatkowo klobazamu), po 2 miesiącach terapii CBD oraz 58,5% (w grupie CLB-On) i 49,5% (w grupie CLB-Off) w najlepszym punkcie kontroli napadów w ciągu pierwszego roku; • Wskaźnik odpowiedzi na leczenie CBD: 50% (w grupie CLB-on), 26,7 (w grupie CLB-off) po 2 miesiącach terapii oraz 71,9% (CLB-on) i 33,1% (CLB-off) w najlepszym punkcie kontroli napadów w ciągu pierwszego roku. • Brak jakichkolwiek napadów odnotowano w grupie CLB-on u 3,1% po 2 miesiącach terapii i u 6,3% w najlepszym punkcie kontroli napadów w ciągu pierwszego roku. 	<ul style="list-style-type: none"> • Najczęstsze AEs: biegunka, senność, zmęczenie; zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy krwi, u pacjentów przyjmujących jednocześnie walproinian. • Senność, ataksja, drażliwość i zatrzymanie moczu były częste w przypadku jednoczesnego stosowania CLB i zazwyczaj ustępowały po dostosowaniu dawki CLB lub CBD.
Sharma 2019	<p><u>Liczebność</u> N=18</p> <p><u>Charakterystyka</u> Pacjenci z padaczką oporną na leczenie w średnim wieku 35,6±16,4 lat, 33,3% mężczyzn, średnia miesięczna częstość napadów padaczkowych 29,3±39,4.</p> <p><u>Interwencja</u> Dawka CBD 15-25 mg/kg/dobę.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Redukcja częstości napadów po 10 tygodniach terapii CBD. 	<ul style="list-style-type: none"> • Poprawa profilu bezpieczeństwa po 10 tygodniach terapii.
Ben-Menachem 2020 (RCT, II fazy)	<p><u>Liczebność</u> N=35 (CBD n=28, placebo n=6)</p> <p><u>Charakterystyka</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Grupa STP (styrypentol): CBD n=12, placebo n=2; 	<ul style="list-style-type: none"> • Nie oceniono 	<p>W grupie STP AEs odnotowano u 66,7% (CBD) i 0% (placebo) pacjentów.</p> <p>AEs tj:</p>

Badanie (rodzaj badania)	Populacja	Skuteczność	Bezpieczeństwo
	<ul style="list-style-type: none"> Grupa VPA (walproinian sodu): CBD n=16, placebo n=4. Pacjenci w średnim wieku 29,5±10,5 lat, 65% mężczyzn. <u>Interwencja</u> CBD w dawce 20 mg/kg/dobę.		<ul style="list-style-type: none"> biegunka 41,7% (CBD), 0% (placebo), zmęczenie 25,0% (CBD), 0% (placebo), nudności 16,7% (CBD), 0% (placebo), zmniejszenie apetytu 16,7% (CBD), 0% (placebo), zwiększenie poziomu aminotransferazy 16,7% (CBD), 0% (placebo). SAEs: u 8,3% pacjentów w grupie CBD. W grupie VPA AEs odnotowano u 87,5% (CBD) i 25% (placebo±). AEs tj.: <ul style="list-style-type: none"> biegunka 68,8% (CBD), 0% (placebo), nudności 12,5% (CBD), 0% (placebo), zapalenie nosogardzieli 12,5% (CBD), 0% (placebo). SAEs: u 6,3% pacjentów w grupie CBD.
McNamara 2020	<u>Liczebność</u> N=87 <u>Charakterystyka</u> Pacjenci z padaczką oporną na leczenie (LGS 82%, DS, 7% i inne 11%), w wieku 9,8±5 lat, 51% mężczyzn, mediana liczby uprzednio stosowanych ASMs 4 (IQR: 2-6), mediana liczby jednocześnie stosowanych ASMs 3 (IQR 2-4). <u>Interwencja</u> Dawka CBD max. 13,6±5 mg/kg/dobę.	<ul style="list-style-type: none"> Zmniejszenie częstości napadów padaczkowych u 50,7% pacjentów. 	AEs: uspokojenie (26%), zmiana zachowania (15%), małopłytkowość (10%), pobudzenie (6%). Wszyscy pacjenci z małopłytkowością przyjmowali równocześnie walproinian.
VanLandingham 2020 i NCT02564952 (wyniki z fazy przedłużonej)	<u>Liczebność</u> N=20 (CBD=16, placebo=4) <u>Charakterystyka</u> Pacjenci ze słabo kontrolowaną padaczką leczeni klobazamem (w dawce ≤20 mg/dobę), w średnim wieku 36,8±8,7 lat, 50% mężczyzn. <u>Interwencja</u> CBD w dawce 20 mg/kg/dobę. CBD w dawce max. 30 mg/kg/dobę podczas fazy przedłużonej.	<ul style="list-style-type: none"> Zmniejszenie częstość napadów padaczkowych u 56,3% pacjentów w grupie stosującej CBD vs. u 25% w grupie placebo (10-dniowy okres miareczkowania, po którym nastąpił 21-dniowy okres podtrzymania dawki). 	AEs zgłoszono u 81,3% w grupie CBD i u 50% w grupie placebo. AEs tj.: <ul style="list-style-type: none"> biegunka 37,5% (CBD), 25,0% (placebo), nudności 18,8% (CBD), 0% (placebo), wymioty 18,8% (CBD), 0% (placebo), zawroty głowy 12,5% (CBD), 0% (placebo), uspokojenie 12,5% (CBD), 0% (placebo), senność 12,5% (CBD), 0% (placebo), zapalenie skóry 12,5% (CBD), 0% (placebo), zwiększony poziom transaminazy: 12,5% CBD. SAEs u 6,3% pacjentów w grupie CBD. Terapię CBD przerwano z powodu AEs u 12,5% pacjentów w grupie CBD. <u>Wynik fazy otwartej, przedłużonej</u>

Badanie (rodzaj badania)	Populacja	Skuteczność	Bezpieczeństwo
			<p>AEs zgłoszono u 94,4% pacjentów.</p> <p>AEs tj.: biegunka (44,4%), senność (38,9%), zawroty głowy (22,2%), ból głowy (22,2%), wymioty (16,7%), zmęczenie (11,1%), drażliwość (11,1%), zakażenie dróg oddechowych (11,1%), drgawki (11,1%), hiponatremia (11,1%).</p> <p>SAEs zgłoszono u 11,1% pacjentów.</p>
Thompson 2020	<p><u>Liczebność</u> N=38</p> <p><u>Charakterystyka</u> Pacjenci z padaczką oporną na leczenie w średnim wieku 10 lat (IQR: 7-14,8), 42% mężczyzn, mediana liczby uprzednio stosowanych ASMs 7,5 (IQR: 6-9), mediana liczby jednocześnie stosowanych ASMs 3 (IQR 1-5), mediana częstości napadów padaczkowych 70 (IQR: 52-120).</p> <p><u>Interwencja</u> CBD w max. dawce 50 mg/kg/dobę</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Poprawa nasilenia napadów po 12 miesiącach oceniona w skali Chalfont Seizure Severity Scale. • Brak istotnych statystycznie zmian w sprawności poznawczej lub funkcjonalnym stanie adaptacyjnym po 1 roku terapii CBD. 	<ul style="list-style-type: none"> • Nie oceniono
Gaston 2020	<p><u>Liczebność</u> N=20</p> <p><u>Charakterystyka</u> Pacjenci z padaczką oporną na leczenie w średnim wieku 37,2±16,4 lat, 35% mężczyzn.</p> <p><u>Interwencja</u> CBD w dawce 15-25 mg/kg/dobę.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Zmiana częstości napadów padaczkowych w zakresie -100% do +50%, • Odpowiedź na leczenie odnotowano u 70% pacjentów, • redukcja jakichkolwiek napadów padaczkowych u 30% pacjentów po osiągnięciu stabilnej dawki CBD przez ponad 2 tygodnie. 	<ul style="list-style-type: none"> • Nie oceniono
D'Onofrio 2020	<p><u>Liczebność</u> N=125</p> <p><u>Charakterystyka</u> Pacjenci z padaczką oporną na leczenie (LGS 49,6%, DS 38,4%, padaczka związana z mutacją SYNGAP1 2,4% oraz inne 5,6%) w średnim wieku 9 lat (IQR: 6-14), 47,2% mężczyzn, mediana liczby jednocześnie stosowanych ASMs 3 (IQR 3-4)</p> <p><u>Interwencja</u> Średnia dawka CBD 13,5±4.2 mg/kg/dobę</p>	<p>Redukcja częstości napadów padaczkowych u:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 28,6% po miesiącu terapii, • 37,4% po 2 miesiącach, • 41% po 6 miesiącach, <p>W grupie stosującej dodatkowo klobazam redukcja częstości napadów padaczkowych wystąpiła u 42,7% pacjentów po 6 miesiącach terapii CBD, a w przypadku pacjentów niestosujących klobazamu u 31%.</p> <p>U pacjentów odnotowano poprawę nasilenia napadów w skali Caregiver Clinical Global Impression of Change.</p> <p>Nie wykazano IS różnic w częstości AE i skuteczności terapii CBD między pacjentami przyjmującymi dodatkowo klobazam, a pacjentami niestosującymi go.</p>	<p>AEs wystąpiły u 48,8% pacjentów i dotyczyły:</p> <ul style="list-style-type: none"> • senności 20,8%, • zmęczenia 16,0%, • zaburzeń zachowania 12,8%, • zmniejszonego apetytu 9,6%, • zaburzeń snu 5,6%, • biegunki 4,8%, • drgawek 0,8%, • zwiększonego poziomu transaminazy 9,6%.
Cortopassi 2020	<p><u>Liczebność</u> N=1</p> <p><u>Charakterystyka</u> 46-letni pacjent z padaczką oporną na leczenie stosujący warfarynę ze średnią miesięczną częstością napadów padaczkowych wynoszącą 2.</p> <p><u>Interwencja</u> CBD w dawce 20 mg/kg/dobę.</p>	<p>Odnotowano 50% redukcję częstości napadów padaczkowych po 6 miesiącach terapii CBD.</p> <p>U pacjenta stwierdzono wzrost współczynnika INR (ang. international normalized ratio), podczas miaroczkowania CBD, co wymagało prawie 20% zmniejszenia dawki warfaryny.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Brak danych

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-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.

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

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.

Wraz ze zleceniem Agencja otrzymała od Ministerstwa Zdrowia 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 35. 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
Bedrocane	43 (43)	2	9 309,50
Bedica	42 (42)	1	9 101,40
Bedrolite	496 (241)	9	40 830,22
Epidyolex	59	0	0

Dodatkowo w otrzymanym drugim zleceniu, dotyczącym wnioskowanego produktu leczniczego, zawarto dane z 2020 r. na temat refundacji w ramach importu docelowego produktu leczniczego Epidyolex, cannabidiolum, we wskazaniu napady padaczkowe związane z zespołem Lennox-Gastauta. Zgodnie z danymi MZ, w 2020 r. złożono ogółem 7 wniosków na sprowadzenie wnioskowanego leku w ramach procedury importu docelowego w tym wskazaniu, 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 we wskazaniu napady padaczkowe związane z zespołem Lennox-Gastauta 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.

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

Ze względu na brak danych od ekspertów klinicznych na temat szacunkowej populacji we wnioskowanym wskazaniu, jako populację docelową przyjęto 7 pacjentów - wg liczby wniosków złożonych w 2020 roku na sprowadzenie wnioskowanego leku w ramach procedury importu docelowego we wskazaniu napady padaczkowe związane z zespołem Lennox-Gastauta.

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 we wskazaniach LGS i DS (lub 25 mg/kg mc./dobę u chorych z napadami padaczkowymi związanymi z zespołem stwardnienia guzowatego (TSC)).

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 dorosłych (77,0 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 (175 mg/kg mc dla pacjentów z TSC). Jako średnią wagę przyjęto 45,55 kg. Łączna średnia roczna dawka jednego pacjenta wyniosła 322 039 mg (przyjęto, że rok ma 52 tygodnie). Dawka ta wzrasta do 400 157 mg/rok w przypadku zastosowania maksymalnej dziennej dawki u chorych z TSC. 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 36. Roczne koszty stosowania wnioskowanej technologii

Parametr	Produkt Epidyolex	
	dawkowanie dla LGS i DS	dawkowanie dla TSC
Koszt brutto 1 mg leku [zł]	0,65	
Średnia roczna dawka leku [mg]	322 039	400 157
Koszt brutto rocznej terapii 1 pacjenta [zł]	209 325	260 101,9
Szacowana populacja docelowa	7	
Koszt brutto rocznej terapii populacji docelowej [zł]	1 465 275,20	1 820 713,20

Roczny koszt stosowania produktu leczniczego Epidyolex u jednego pacjenta wynosi ponad 209 tys. zł, natomiast roczny koszt leczenia szacowanej populacji docelowej (7 pacjentów) to blisko 1,5 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. 1,82 mln zł dla szacowanej populacji docelowej.

9. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot zlecenia MZ

Pismem z dnia 26.07.2021 r., znak PLD.45340.1450.2021.1.AK (data wpływu do AOTMiT: 27.07.2021 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 (cannabidiol), zawiesina doustna, 100 mg/ml, we wskazaniu: padaczka lekooporna, zespół Lennox-Gastauta.

Pismem z dnia 31.08.2021 r., znak PLD.45340.1450.2021.3.AK (data wpływu do AOTMiT: 03.09.2021 r.) Minister Zdrowia w związku ze stwierdzeniem skierowania do Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji innego zlecenia w sprawie zbadania zasadności finansowania w/w produktu leczniczego we wskazaniu zespół Lennox-Gastauta wycofał zlecenie z dnia 26 lipca 2021 r. o znaku PLD.4530.1450.2021.AK w części dotyczącej zespołu Lennox-Gastauta, podtrzymując jednocześnie powyższe zlecenie w zakresie dotyczącym padaczki lekoopornej.

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 wskazaniach: „leczenie napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennox-Gastauta (LGS) jako lek wspomagający w skojarzeniu z klobazamem u pacjentów w wieku 2 lat lub starszych” oraz „leczenie napadów padaczkowych związanych z zespołem Dravet (DS) jako lek wspomagający w skojarzeniu z klobazamem u pacjentów w wieku 2 lat lub starszych”.

Problem zdrowotny

Padaczka lekooporna jest rozpoznawana, gdy 2 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.

Objawem padaczki jest napad padaczkowy, który może przybierać różne formy. Napad jest objawem zaburzonej czynności elektrycznej mózgu, trwającym kilka sekund lub minut. Istnieje wiele typów napadów. Dwa najważniejsze to napady uogólnione oraz napady częściowe.

Rozpoznanie napadu padaczkowego i padaczki może być ustalone po zebraniu przez lekarza dokładnego wywiadu, łącznie z wywiadem od osoby, która była świadkiem zdarzenia. Ponadto u każdego pacjenta należy wykonać badania podstawowe krwi, badanie elektrokardiograficzne (EKG) (standardowe i w razie potrzeby metodą Holtera), badanie EEG oraz badania neuroobrazowe. U chorego należy także przeprowadzić badanie psychologiczne, gdy istnieje podejrzenie napadów psychogennych.

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 — mimo znacznego postępu farmakoterapii — nie występuje reakcja na leczenie, co jest określane jako lekooporność. W Polsce padaczka dotyczy 300-400 tys. osób, w tym lekooporność występuje u ok. 120-130 tys. chorych.

Istnieje generalny konsensus, aby rozpoczynać leczenie po zaistnieniu 2 spontanicznych (bez działania czynników prowokujących) napadów padaczkowych oraz aby nie łączyć leków o identycznym mechanizmie działania, gdyż zwiększa to ryzyko skutków niepożądanych. W szczególności dotyczy to leków blokujących kanały sodowe, do których zalicza się karbamazepinę, okskarbazepinę, lamotryginę i fenobarbital.

Rekomendacje kliniczne i refundacyjne

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-Gastauta 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, oksykarbazepina, 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-

Gastauta, jak i zespoł Dravet. W rekomendacji wskazano, że badania wykazały również, że CBD ma więcej skutków ubocznych niż placebo i ujawniły wcześniej nierozpoznane interakcje lek-lek.

Alternatywne technologie medyczne

Jako alternatywną opcją terapeutyczną dla kannabidiolu we wskazaniu padaczka lekooporna przyjęto najlepsze leczenie wspomagające (BSC).

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

Zespół Lennox-Gastauta

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.

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.

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.

Zespół Dravet

Wyniki przeglądu systematycznego Lattanzi 2020

W metaanalizie wykazano istotnie statystycznie większe ryzyko redukcji miesięcznej liczby napadów padaczkowych drgawkowych o $\geq 50\%$ w grupie CBD (niezależnie od zastosowanej dawki) i poprawy stanu zdrowia w ocenie pacjenta lub opiekuna (S/CGIC) niż w grupie PLC. Ryzyko redukcji miesięcznej liczby napadów padaczkowych drgawkowych o $\geq 50\%$ było istotnie statystycznie większe w grupie CBD niż w grupie PLC tylko w subpopulacji stosującej dodatkowo kłobazam (która stanowiła 80% populacji badanej).

U 9 pacjentów z grupy CBD odnotowano 100% redukcję miesięcznej liczby napadów padaczkowych drgawkowych, jednak różnica w ryzyku uzyskania 100% redukcji pomiędzy grupami CBD a PLC nie była istotna statystycznie. W metaanalizie wykazano również istotnie statystycznie większą procentową redukcję liczby napadów drgawkowych w grupie CBD (niezależnie od zastosowanej dawki) niż w grupie PLC.

Wykazano także 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.

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. U 5% pacjentów stwierdzono brak na drgawkowych padów padaczkowych w ciągu ostatnich 12 tygodni obserwacji. 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 $n=139$ 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.

W 48-tyg. okresie leczenia zdarzenia niepożądane związane z leczeniem zgłoszono u 246/264 (93,2%) pacjentów. 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.

Padaczki lekooporne inne niż zespół Lennox-Gastauta i zespołu Dravet

Wyniki przeglądu systematycznego Lattanzi 2021

W ramach przeglądu odnaleziono 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. Pozostałe odnalezione dowody pochodzą z badań obserwacyjnych, opisów serii przypadków lub pojedynczych opisów pacjentów.

Według autorów przeglądu profil bezpieczeństwa preparatu Epidyolex w odnalezionych badaniach był korzystny i pokrywał się z danymi zgłoszonymi w badaniach RCT u pacjentów z zespołem Lennox-Gastauta 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 stosujących preparat Epidyolex odnotowywano również podwyższenie testów czynności wątroby. Autorzy przeglądu zwrócili uwagę, że biorąc pod uwagę ryzyko uszkodzenia komórek wątrobowych u pacjentów, zaleca się powolne zwiększanie dawki CBD i ściśle monitorowanie enzymów wątrobowych, głównie w początkowej fazie leczenia, po zmianie dawki CBD lub u pacjentów stosujących dodatkowo kwas walproinowy lub klobazam.

Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono 9 rekomendacji finansowych dla produktu Epidyolex w terapii zespołów padaczkowych związanych z zespołem Lennox-Gastauta 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 warunkowe ze względu na koszty, a rekomendację szwedzką uzasadniono wysokimi kosztami i niepewnością związaną z długotrwałym efektem działania kannabidiolu.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

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.

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 ponad 209 tys. zł, natomiast roczny koszt leczenia szacowanej populacji docelowej (7 pacjentów) to blisko 1,5 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. 1,82 mln zł dla szacowanej populacji docelowej.

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, <i>Epilepsia</i> . 2019, 419–428, DOI: 10.1111/epi.14670
Lattanzi 2021	Lattanzi S. et al., Highly Purified Cannabidiol for Epilepsy Treatment: A Systematic Review of Epileptic Conditions Beyond Dravet Syndrome and Lennox–Gastaut Syndrome, <i>CNS Drugs</i> , 265–281 https://doi.org/10.1007/s40263-021-00807-y
Lattanzi 2020	Lattanzi S. et al., Adjunctive Cannabidiol in Patients with Dravet Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Efficacy and Safety, <i>CNS Drugs</i> https://doi.org/10.1007/s40263-020-00708-6
Devinsky 2018c	Devinsky O. et al., Long-term cannabidiol treatment in patients with Dravet syndrome: An open-label extension trial, <i>Epilepsia</i> 2018, DOI: 10.1111/epi.14628
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. <i>Neurology</i> ® 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. <i>Acta Neurologica Belgica</i> (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 2019	Jędrzejczak J, et al. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Epileptologii dotyczące leczenia napadów padaczkowych u dorosłych. http://epilepsy.org.pl/wp-content/uploads/2019/06/zalecenia-PTE-2019.pdf dostęp 07.09.2021
PTN 2016	Konrad Rejda, Rafał Rola, Maria Mazurkiewicz-Beldzińska, Iwona Halczuk, Barbara Błaszczuk, Andrzej Rysz, Danuta Ryglewicz. Diagnostyka i leczenie padaczki u osób dorosłych — rekomendacje Polskiego Towarzystwa Neurologicznego. <i>Polski Przegląd Neurologiczny</i> , 2016, tom 12, nr 1.
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 Dravet syndrome, in conjunction with clobazam, for patients 2 years of age and older. March 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). SMC2262
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 Dravet syndrome. Technology appraisal guidance. Published: 18 December 2019
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 produktów zawierających kannabinoidy Bedrolite we wskazaniach: padaczka lekooporna; padaczka lekoopornaw przebiegu zespołu Dravet; wczesnodziecięca encefalopatia padaczkowa lekooporna nr OT.4311.10.2019
- 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 37. 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 38. 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 39. 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

