

Instytut Arcana a Certara Company
ul. Kuklińskiego 17
30-720 Kraków
Tel/Fax: +48 12 26 36 038
www.inar.pl

Produkt leczniczy Epidyolex (kannabidiol)
w leczeniu napadów padaczkowych
związanych z zespołem Lennox-Gastauta
(LGS) lub z zespołem Dravet (DS)
jako lek wspomagający w skojarzeniu
z klobazamem u pacjentów w wieku 2 lat
lub starszych
– analiza wpływu na system ochrony
zdrowia

Wersja 1.1
Kraków, 30 listopada 2022

SPIS TREŚCI

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY	4
INDEKS SKRÓTÓW	5
STRESZCZENIE	7
1. WSTĘP	10
1.1. OPIS JEDNOSTKI CHOROBEJ	10
1.2. PRODUKT LECZNICZY EPIDYOLEX (KANNABIDIOL)	11
2. CEL ANALIZY	13
3. ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET	14
3.1. WNIOSKOWANE WARUNKI OBJĘCIA REFUNDACJĄ PRODUKTU LECZNICZEGO EPIDYOLEX	14
3.2. WNIOSKOWANY POZIOM ODPLATNOŚCI ZA PRODUKT LECZNICZY EPIDYOLEX	14
3.3. GRUPA LIMITOWA DLA PRODUKTU LECZNICZEGO EPIDYOLEX	15
3.4. AKTY PRAWNE ORAZ WYTYCZNE ZGODNIE Z KTÓRYMI PRZEPROWADZONO ANALIZĘ	16
3.5. METODYKA ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET	16
3.5.1. Populacja	16
3.5.2. Perspektywa	17
3.5.3. Horyzont czasowy	17
3.5.4. Porównywane scenariusze	17
3.5.5. Forma przedstawienia wyników	18
3.5.6. Dyskontowanie	18
3.5.7. Stopień przestrzegania zaleceń dotyczących dawkowania leków (współczynnik <i>compliance</i>)	18
3.5.8. Kalkulator	18
3.5.9. Metoda oszacowania liczebności populacji docelowej	18
3.6. OSZACOWANIE POPULACJI	20
3.6.1. Populacja pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	20
3.6.2. Populacja docelowa, wskazana we wniosku o refundację	23
3.6.3. Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	24
3.6.4. Oszacowanie liczebności populacji – zestawienie	24
3.7. UDZIAŁY W LICZBIE LECZONYCH PACJENTÓW	25
3.8. KOSZTY I ZUŻYTE ZASOBY	26
3.8.1. Dawkowanie produktu leczniczego Epidyolex	26
3.8.2. Koszty produktu leczniczego Epidyolex	27
3.8.3. Koszty standardowego postępowania terapeutycznego	28
3.8.4. Koszt kwalifikacji do programu lekowego	30
3.8.5. Koszty podania produktu leczniczego Epidyolex w ramach programu lekowego	30
3.8.6. Koszty diagnostyki i monitorowania w programie lekowym	31
3.8.7. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	32
3.8.8. Inne koszty związane z przebiegiem terapii i choroby	32
3.9. CHARAKTERYSTYKA POPULACJI CHORYCH	33
3.10. PRAWDOPODOBIEŃSTWA ZDARZEŃ	34
3.10.1. Roczne prawdopodobieństwo przerwania terapii produktem leczniczym Epidyolex	34
3.10.2. Prawdopodobieństwo zakończenia terapii kannabidiolem z powodu braku prognozy odpowiedzi na leczenie	35

3.10.3. Prawdopodobieństwo zgonu z populacji ogólnej Polski	36
3.10.4. Prawdopodobieństwo zgonu związane z przebiegiem DS i LGS	39
3.10.5. Rozkład pacjentów według częstości napadów padaczkowych.....	39
3.11. WYNIKI ANALIZY WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA	42
3.11.1. Zestawienie wyników obliczeń dotyczących liczebności populacji docelowej.....	42
3.11.2. Analiza podstawowa.....	42
3.11.3. Analiza wrażliwości.....	44
3.11.4. Aktualne roczne wydatki płatnika publicznego	47
3.12. OGRANICZENIA I DISKUSJA	47
4. ASPEKTY ETYCZNE, SPOŁECZNE, PRAWNE, WPŁYW NA ORGANIZACJĘ UDZIELANIA ŚWIADCZEŃ ZDROWOTNYCH	50
5. WYNIKI I WNIOSKI KOŃCOWE	52
6. ZAŁĄCZNIKI	54
6.1. DANE STATYSTYCZNE ORAZ PROGNOZY DOTYCZĄCE LICZBY LUDNOŚCI POLSKI	54
6.2. WYNIKI KONSULTACJI EKSPERTSKICH	54
6.3. ZESTAWIENIE WYNIKÓW OBLICZEŃ DOTYCZĄCYCH LICZEBNOŚCI POPULACJI DOCELOWEJ Z PODZIAŁEM NA DS I LGS	57
6.4. WYNIKI ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET Z ROZRÓŻNIENIEM NA DS I LGS.....	59
7. PIŚMIENNICTWO.....	61
8. SPIS TABEL	65
9. SPIS WYKRESÓW	67

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY

ZLECENIODAWCA	GW International BV (Holandia)	
WYKONAWCA	Instytut Arcana a Certara Company	ul. Kuklińskiego 17, 30-720 Kraków tel./fax: +48 12 263 60 38 www.inar.pl
DATA ZAKOŃCZENIA ANALIZY	30 listopada 2022 r.	

AUTORZY - Instytut Arcana

[REDAKTOR]	Analiza wpływu na budżet Opracowanie dokumentu Opracowanie kalkulatora
[REDAKTOR]	Analiza wpływu na budżet Opracowanie dokumentu Opracowanie kalkulatora
[REDAKTOR]	Analiza wpływu na budżet Opracowanie dokumentu Opracowanie kalkulatora
[REDAKTOR]	Współtworzenie koncepcji merytorycznej Nadzór merytoryczny
[REDAKTOR]	Współtworzenie koncepcji merytorycznej

EKSPERCI KLINICZNI

Na potrzeby raportu HTA przeprowadzono konsultacje z ekspertami klinicznymi w dziedzinie neurologii mającymi doświadczenie w leczeniu padaczki w Polsce. Konflikt interesów ekspertów zewnętrznych nieznan.

Prof. dr hab. n. med. **Sergiusz Jozwiak**

Prof. dr hab. n. med. **Wojciech J. Kozłowski**

Dr. **Marta Zolnowska**

Prof. dr hab. n. med. **Grzegorz Kozłowski**

Zestawienie odpowiedzi wykorzystanych w raporcie HTA (dane źródłowe) dołączono do referencji w formie pliku w formacie PDF [54].

KONFLIKT INTERESÓW

Raport został sfinansowany przez firmę *GW Pharma*.
Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

INDEKS SKRÓTÓW

AE	Zdarzenie niepożądane (ang. <i>adverse event</i>)
AEDs	Leki przeciwpadaczkowe (ang. <i>antiepileptic drugs</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BIA	Analiza wpływu na budżet (ang. <i>budget impact analysis</i>)
CBD	Kannabidol
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
DS	Zespół Dravet (ang. <i>Dravet Syndrome</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
Exp	Funkcja eksponencjalna
FDA	Amerykański Urząd ds. Żywności i Leków (ang. <i>U.S. Food and Drug Administration</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
kg	Kilogram
LGS	Zespół Lennox-Gastauta (ang. <i>Lennox-Gastaut Syndrome</i>)
LN	Logarytm naturalny
m.c.	Masa ciała
mg	Milligram
ml	mililitr
mln	Milion, miliony
msc.	Miesiąc
nd.	Nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
Op.	Opakowanie
Pkt.	Punkt
PL	Program Lekowy
POZ	Podstawowa Opieka Zdrowotna
r.	Rok
RSS	Instrument podziału ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)
SoC	Standardowe postępowanie terapeutyczne (ang. <i>standard of care</i>)
SOR	Szpitalny Oddział Ratunkowy
Str.	Strona
SUDEP	Nagła niespodziewana śmierć u pacjentów z epilepsją (ang. <i>sudden unexpected death in epilepsy</i>).
THC	Tetrahydrokannabinol
TSC	Stwardnienie Guzowate (ang. <i>tuberous sclerosis complex</i>)
tyg.	Tydzień

WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
WLR	Wykaz leków refundowanych
zł	Polski nowy złoty (waluta Polski)

STRESZCZENIE

Cel analizy

Celem analizy było oszacowanie skutków finansowych dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w przypadku wprowadzenia finansowania terapii kannabidiolem (produkt leczniczy Epidyolex) w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennox-Gastauta (LGS, ang. *Lennox-Gastaut syndrome*) lub z zespołem Dravet (DS, ang. *Dravet syndrome*) jako lek wspomagający w skojarzeniu z klobazamem u pacjentów w wieku 2 lat lub starszych.

Przeprowadzono również analizę aspektów etycznych, społecznych oraz prawnych, a także przelizowano wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Epidyolex.

Wnioskuje się o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Epidyolex w ramach programu lekowego. Zgodnie z art. 25 pkt 14 lit c tiret 2 Ustawy o refundacji niniejsza analiza wpływu na budżet wchodzi w skład uzasadnienia wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Epidyolex.

Metodyka i założenia

Populację docelową stanowili chorzy w wieku 2 lat lub starsi, u których występują napady padaczkowe związane z zespołem Lennox-Gastauta (LGS) lub z zespołem Dravet (DS). Dokładne kryteria rozpoczęcia, monitorowania oraz zakończenia terapii kannabidiolem określono w zapisach wnioskowanego programu lekowego.

W zakresie kategorii dostępności refundacyjnej, wnioskowane jest finansowanie produktu leczniczego Epidyolex w ramach programu lekowego. Według kategorii odpłatności produkt leczniczy Epidyolex byłby dostępny bezpłatnie dla świadczeniobiorcy.

W analizie rozważono i porównano koszty generowane przez dwa scenariusze. Scenariusz istniejący zakładał brak refundacji produktu leczniczego Epidyolex we wnioskowanym programie lekowym a chorzy z populacji docelowej leczenia byli w dalszym ciągu aktualnym standardowym postępowaniem terapeutycznym (zdefiniowanym jako kombinacja leków przeciwpadaczkowych). Scenariusz nowy przyjął, że od 2023 roku produkt leczniczy Epidyolex uzyska refundację w ramach wnioskowanego programu lekowego; u pacjentów leczonych produktem leczniczym Epidyolex kannabidiol będzie stosowany jako lek wspomagający w skojarzeniu z klobazamem.

Analizę przeprowadzono dla pięcioletniego horyzontu czasowego, obejmując lata 2023-2027.

Koszty oszacowano z perspektywy płatnika publicznego zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). Uwzględniono koszty leków, koszty podania, koszty monitorowania oraz koszty świadczeń medycznych (hospitalizacji, wizyty ambulatoryjne specjalistyczne, badania obrazowe) związanych z leczeniem.

W analizie wpływu na budżet dla każdego z poszczególnych lat horyzontu czasowego oszacowano łączne wydatki ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii (kannabidiol) oraz różnicę kosztów całkowitych pomiędzy scenariuszami (koszt inkrementalny).

Liczebność chorych na DS i LGS oszacowano w oparciu o odnalezione dane epidemiologiczne (dotyczące chorobowości, zapadalności i śmiertelności) oraz konsultacje z polskimi ekspertami klinicznymi w ramach przeprowadzonego badania ankietowego. Przyszłą liczbę pacjentów leczonych kannabidiolem przyjęto w oparciu o badanie ankietowe.

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono zgodnie z Wymaganiami minimalnymi (*Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu*) oraz zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMIT.

Wpływ zmian w założeniach analizy na uzyskane wyniki badano w ramach analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy skrajnych.

Wyniki analizy

Podsumowanie wyników końcowych przedstawiono w poniższej tabeli.

	Rok 1.	Rok 2.	Rok 3.	Rok 4.	Rok 5.
Populacja [liczba pacjentów]					
Prognozowana liczebność populacji docelowej	2 182	2 197	2 211	2 225	2 238
Liczba pacjentów leczonych produktem leczniczym Epidyolex	■	■	■	■	■
Koszty					
Koszty realizacji scenariusza nowego (refundacja produktu leczniczego Epidyolex)	■	■	■	■	■
Koszty realizacji scenariusza istniejącego	■	■	■	■	■
Koszt inkrementalny	■	■	■	■	■

Liczebność populacji docelowej została oszacowana w kolejnych latach na poziomie 2 182, 2 197, 2 211, 2 225 oraz 2 238 pacjentów. Liczbę chorych na DS szacuje się na 544, 547, 550, 552 oraz 554 pacjentów, natomiast chorych na LGS - 1 638, 1 650, 1 662, 1 673 oraz 1 684.

Prognoza liczby pacjentów leczonych produktem leczniczym Epidyolex wskazuje, że w kolejnych latach leczonych będzie: ■ pacjentów. Liczbę leczonych chorych na DS szacuje się na ■, natomiast leczonych chorych na LGS – ■.

W scenariuszu nowym koszty roczne w kolejnych latach horyzontu czasowego oszacowano na: ■. Wprowadzenie refundacji produktu leczniczego Epidyolex wiązałoby się w kolejnych 5 latach ze wzrostem rocznych wydatków na poziomie: ■.

Wzrost wydatków wynika ze wzrostu wydatków na refundację leków. W kolejnych latach wzrost wydatków na leki wyniesie: ■.

Jednocześnie należy zauważyć, że w kolejnych latach redukcji ulegną koszty świadczeń opieki medycznej, ulegając zmniejszeniu o: ■. Koszty hospitalizacji zmniejszą się o maksymalnie 1 mln rocznie.

Realizacja wszystkich wariantów dodatkowej analizy wrażliwości nie spowodowała zmiany wniosków w odniesieniu do wyników analizy podstawowej – finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych wiąże się z dodatkowymi wydatkami dla płatnika publicznego. W wariantcie minimalnym wprowadzenie refundacji produktu leczniczego Epidyolex wiązałoby się w kolejnych 5 latach ze wzrostem rocznych wydatków na poziomie: ■. W wariantcie maksymalnym wynik inkrementalny wyniósł: ■.

Analiza aspektów etycznych, społecznych oraz prawnych nie zidentyfikowała przeciwwskazań do wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Epidyolex w ramach programu lekowego.

W zakresie wpływu na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Epidyolex, oczekiwana jest redukcja liczby hospitalizacji. Redukcja wynika ze skuteczności kannabidiolu w zakresie zmniejszenia częstości napadów padaczkowych.

Wnioski końcowe

Zespoły Lennox-Gastauta oraz Dravet są rzadkimi, genetycznie uwarunkowanymi chorobami, które dotyczą przede wszystkim dzieci. W ponad 2/3 przypadków u tych chorych rozwija się oporność na leki. Niekontrolowana padaczka jest częstą przyczyną zgonów w DS i LGS. Najskuteczniejszą strategią zapobiegania zgonom związanym z padaczką jest zmniejszenie częstości napadów, co uwidacznia potrzebę leczenia napadów u pacjentów z padaczką.

Utworzenie programu lekowego leczenia kannabidiolem chorych na DS i LGS pozwoli na ułatwienie w dostępie pacjentów do skutecznej i bezpiecznej terapii.

Wprowadzenie refundacji produktu leczniczego Epidyolex w ramach proponowanego programu lekowego przyczyni się w sposób zdecydowany do poprawy dostępności do leczenia dla pacjentów z napadami padaczkowymi w przebiegu DS oraz LGS i będzie odpowiedzią na wyraźną, niezaspokojoną potrzebę dostępu do nowych, skutecznych opcji terapeutycznych w przypadku lekooporności na wcześniejsze terapie.

1. WSTĘP

W niniejszym dokumencie opisano metody przeprowadzenia obliczeń, założenia, dane wejściowe oraz wyniki analizy wpływu na budżet. Przeprowadzono również analizę aspektów etycznych, społecznych oraz prawnych, a także przeanalizowano wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Epidyolex (kannabidiol).

Oryginalnie, model globalny obejmował obliczenia odpowiadające warunkom Wielkiej Brytanii (z perspektywy płatnika *National Health Service*) i dotyczył populacji pacjentów, u których występowały napady padaczkowe związane ze stwardnieniem guzowatym (ang. *tuberous sclerosis complex*, TSC). Model został skonstruowany w celu zapewnienia pełnej funkcjonalności jako narzędzia globalnego, umożliwiając łatwą adaptację modelu do innych rynków lokalnych. Budowa modelu pozwala również na adaptację do różnych wskazań.

Instytut Arcana dostosował model globalny w celu przeprowadzenia oszacowań wpływu na budżet wprowadzenia w Polsce refundacji produktu leczniczego Epidyolex (kannabidiol) w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennox-Gastauta (LGS, ang. *Lennox-Gastaut syndrome*) lub z zespołem Dravet (DS, ang. *Dravet syndrome*) jako lek wspomagający w skojarzeniu z klobazamem u pacjentów w wieku 2 lat lub starszych.

1.1. Opis jednostki chorobowej

Poniższe opisy jednostek chorobowych pochodzą z analizy problemu decyzyjnego [23].

Zespół Lennox-Gastaut

Zespół Lennox-Gastauta (LGS, ang. *Lennox-Gastaut syndrom*) to zespół zaliczany do padaczek. Charakteryzuje się wieloma typami napadów (w tym napadami atonicznymi, tonicznymi, toniczno-klonicznymi i atypowymi) oraz m.in. zaburzeniami funkcji poznawczych.

Zespół Lennox-Gastauta najczęściej pojawia się u dzieci w wieku od 3 do 5 lat, jednak początek może również wystąpić w młodszym i starszym wieku (może dotyczyć również osób dorosłych). Zespół Lennox-Gastauta występuje nieznacznie częściej u mężczyzn. W niektórych przypadkach zespół Lennox-Gastauta poprzedzony jest diagnozą zespołu Westa, co opóźnia rozpoznanie.

Od około jednej czwartej do jednej trzeciej przypadków choroby nie ma jasnej etiologii. W objawowych przypadkach zespół Lennox-Gastauta występuje najczęściej jako konsekwencja uszkodzenia mózgu w wyniku urazu prenatalnego lub okołoporodowego, infekcji, wad rozwojowych lub guza. Często zespół Lennox-Gastauta wiąże się z podatnością genetyczną. Lista potencjalnych patogennych mutacji odpowiedzialnych za chorobę obejmuje następujące geny: GABRB3, ALG13, SCN8A, STXBP1, DNMT1, FOXG1 lub CHD2.

Zespół Lennox-Gastauta charakteryzuje się napadami wielopostaciowymi i osłabieniem neuropsychologicznym. Rokowanie jest bardzo złe, gdyż 5% dzieci umiera, natomiast u 80-90% chorych nadal występują napady padaczkowe w wieku dorosłym, a prawie wszyscy chorzy mają problemy poznawcze i behawioralne. W populacji dzieci ryzyko śmierci dzieci z zespołem Lennox-Gastauta może być nawet 14-krotnie większe niż dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w populacji ogólnej, przy czym większość zgonów wynikać może z przyczyn neurologicznych, często z powodu napadów. Dane te sugerują, że optymalna kontrola napadów może przyczynić się do zmniejszenia śmiertelności u pacjentów z zespołem Lennox-Gastauta.

Zespół Lennox-Gastauta ma duży wpływ fizyczny na dziecko, co wynika z częstotliwości napadów i wysokiego odsetka urazów związanych z napadami. Choroba zaburza wszystkie aspekty rozwoju intelektualnego i społecznego dziecka. Choroba wpływa zarówno na pacjenta, jak również całą jego rodzinę. Opieka nad dzieckiem z zespołem Lennox-Gastauta jest opisywana jako „obciążenie”, któremu towarzyszą zwiększony lęk

przed urazami spowodowanymi napadami, a także obawy wynikające z obciążenia związanego z zapewnieniem ciągłej opieki. Kontrola choroby polegająca na zmniejszeniu ilości napadów pozytywnie wpływa na jakość życia.

Szacuje się, że nawet u 95% chorych z zespołem Lennox-Gastauta występuje upośledzenie (umiarkowane do ciężkiego) funkcji poznawczych i często rozwijają się dodatkowe choroby współistniejące, takie jak upośledzenie funkcjonowania intelektualnego lub przetwarzania informacji, wraz z opóźnieniami rozwojowymi i zaburzeniami zachowania.

Zespół Dravet

Zespół Dravet (DS, ang. *Dravet's syndrome*) wcześniej znany jako ciężka padaczka miokloniczna wieku niemowlęcego. Jest to zespół padaczki rozpoczynający się w okresie niemowlęcym, charakteryzujący się początkowo przedłużonymi, zwykle jednostronnymi drgawkami gorączkowymi, następnie rozwijającymi się wieloma rodzajami napadów, w tym napadami mioklonicznymi, napadami nieświadomości, ogniskowymi i uogólnionymi toniczno-klonicznymi.

Większość (70-85%) osób z klinicznymi cechami zespołu Dravet ma pozytywny wynik testu na mutacje genu SCN1A, które powodują dysfunkcję kanałów sodowych (poprzez zmniejszenie prądów sodowych) i upośledzenie pobudliwości interneuronów GABA-ergicznych hipokampa. Większość mutacji występuje *de novo*, ale występują również rodzinne mutacje SCN1A. Etiologia około 20% pacjentów pozostaje nieznana, prawdopodobnie są w to zaangażowane inne geny.

Znaczące opóźnienie rozwoju staje się widoczne od drugiego roku i powszechne są towarzyszące mu zaburzenia neuropsychologiczne, takie jak zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi. Upośledzenie intelektualne dotyka prawie wszystkich pacjentów i jest ciężkie w 50% przypadków. W wieku dorosłym zależność od innych osób jest prawie stałą cechą z powodu przewlekłej znacznej niepełnosprawności. Śmierć w dzieciństwie jest częsta i może być spowodowana przez SUDEP lub inne przyczyny.

Po wystąpieniu napadów u pacjentów z zespołem Dravet występuje stagnacja w rozwoju poznawczym i motorycznym, wpływająca na język werbalny, ogólny poziom inteligencji, chód, równowagę i koordynację ruchową. U dzieci z zespołem Dravet zwykle następuje opóźnienie poznawcze i psychomotoryczne, z zespołem nadpobudliwości psychoruchowej, z deficytem uwagi, zachowaniami autystycznymi, zaburzeniami snu opornymi na leczenie i brakiem umiejętności językowych powszechnych od 2. roku życia. Wyższa częstotliwość napadów wiąże się z większym stopniem upośledzenia funkcji poznawczych i behawioralnych, co podkreśla znaczenie zmniejszenia napadów.

1.2. Produkt leczniczy Epidyolex (kannabidiol)

Podstawowe informacje o produkcie leczniczym Epidyolex

Kannabidiol jest wysoce oczyszczonym lekiem farmaceutycznym pochodzenia roślinnego podawanym codziennie w postaci roztworu doustnego. Jest to pierwszy kannabinoid w swojej klasie do stosowania jako lek przeciwpadaczkowy z nowatorskim, wielokierunkowym mechanizmem.

Epidyolex jest wskazany w następujących wskazaniach:

- do stosowania w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennox-Gastauta (LGS) lub zespołem Dravet (DS) jako lek wspomagający w skojarzeniu z klobazamem u pacjentów w wieku 2 lat lub starszych;
- jako lek wspomagający w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem stwardnienia guzowatego (TSC) u pacjentów w wieku 2 lat lub starszych. [5]

Komisja Europejska przyznała dla kannabidiolu (produkt leczniczy Epidyolex) status leku sierocznego stosowanego w chorobach rzadkich – DS, LGS i TSC. [47, 48, 49]

Produkt leczniczy Epidyolex jest dostępny w postaci roztworu doustnego. Opakowanie jednostkowe w formie butelki zawiera 100 ml roztworu, przy czym każdy ml roztworu doustnego zawiera 100 mg kannabidiolu.

U chorych na DS lub LGS 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 [5]. Możliwy zakres dawkowania został ustalony tak, aby dawka była swobodnie dostosowywana do indywidualnego pacjenta, uwzględniając występowanie działań niepożądanych, interakcje pomiędzy stosowanymi jednocześnie lekami przeciwpadaczkowymi (przede wszystkim w sytuacji, gdy dany lek wpływa na stężenie innych leków) oraz osiągnięcie zakładanej skuteczności mierzonej redukcją częstości napadów padaczkowych. W związku z powyższym dawki maksymalne nie są powszechnie stosowane, a obserwuje się, że mediana dawek oscyluje wokół 10 mg/kg mc./dobę. Szczegółowe informacje o dawkowaniu przedstawiono w rozdziale 3.8.1 (str. 26.)

Szczegółowe informacje o produkcie leczniczym Epidyolex przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego [23].

Polskie rekomendacje dotyczące produktu leczniczego Epidyolex

Odnosnie do wniosków Ministra Zdrowia w sprawie zbadania zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu, zarówno Prezes AOTMiT, jak i Rada Przejrzystości przy AOTMiT rekomendowali refundację produktu leczniczego Epidyolex, zwracając uwagę na pozytywne wyniki z wysokiej jakości badań klinicznych oraz akceptowalny i dobry profil bezpieczeństwa [27, 28, 29, 30, 31, 64].

Produkt leczniczy Epidyolex został również umieszczony na wykazie leków o wysokiej wartości klinicznej we wskazaniach LGS i DS, co argumentowano jakością i dojrzałością wyników badań naukowych oraz poziomem zaspokojenia potrzeb zdrowotnych [65].

W wykazie technologii lekowych o wysokiej wartości klinicznej nie rozpatrywano produktu leczniczego Epidyolex stosowanego w innym wskazaniu – u chorych na TSC, co wynikało z ram czasowych ujętych w wykazie. Wskazanie obejmujące stosowanie produktu leczniczego Epidyolex w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem stwardnienia guzowatego (TSC) zostało zarejestrowane na początku 2021 r. [66], podczas gdy wykaz technologii lekowych o wysokiej wartości klinicznej obejmował leki dla których decyzja o pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu w procedurze centralnej w Unii Europejskiej została wydana pomiędzy dniem 1 stycznia 2017 r. i 31 grudnia 2020 r. [67]

2. CEL ANALIZY

Analizę wpływu na budżet płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych przeprowadzono w celu oszacowania skutków finansowych dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w przypadku wprowadzenia finansowania terapii produktem leczniczym Epidyolex (kannabidiolem, 100g/ml, roztwór doustny) w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennox-Gastauta (LGS) lub z zespołem Dravet (DS) jako lek wspomagający w skojarzeniu z klobazamem u pacjentów w wieku 2 lat lub starszych.

W ramach analizy wpływu na system ochrony zdrowia przeprowadzono ocenę aspektów etycznych, społecznych oraz prawnych związanych z decyzją o refundacji produktu leczniczego Epidyolex, a także ocenę wpływu na organizację udzielania świadczeń wynikającą z wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Epidyolex.

3. ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET

3.1. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Epidyolex

Tabela 1 przedstawia wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Epidyolex.

Tabela 1. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Epidyolex (kannabidiol)

Element informacji o produkcie leczniczym	Wartość / opis składowej
Nazwa handlowa ¹	Epidyolex
Nazwa międzynarodowa ¹	Kannabidiol
Postać i dawka produktu leczniczego ¹	roztwór doustny, 100 mg/ml
Zawartość opakowania jednostkowego ¹	100 ml roztworu doustnego
Wnioskowane wskazanie	Leczenie napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennox-Gastauta (LGS) lub z zespołem Dravet (DS), jako lek wspomagający w skojarzeniu z klobazamem u pacjentów w wieku 2 lat lub starszych.
Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej	Lek dostępny w ramach programu lekowego
Kategoria odpłatności świadczeniobiorcy ¹	Bezpłatnie ²
Grupa limitowa	Nowa grupa limitowa
Cena ³ [PLN]	Cena zbytu netto: ██████ za opakowanie 100 ml Cena hurtowa ³ : ██████ za opakowanie 100 ml
Instrument dzielenia ryzyka ¹	████████

¹ Zgodnie z wnioskiem o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Epidyolex.

² Zgodnie z art. 14 ust. 1 Ustawy o refundacji [2] lek stosowany w ramach programu lekowego kwalifikowany jest do odpłatności bezpłatnie.

³ Cena zbytu netto powiększona o podatek VAT (tak obliczona kwota jest urzędową ceną zbytu) i marżę hurtową (kwota stanowiąca 5% liczona od urzędowej ceny zbytu).

Aktualna cena produktu leczniczego Epidyolex

Zgodnie z rekomendacjami z dnia 8 października 2021 r. Prezes AOTMiT rekomendował wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Epidyolex (kannabidiol) we wskazaniach określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego [29, 64]. Powyższe oznacza, że od momentu wydania Rekomendacji Prezesa AOTMiT produkt leczniczy Epidyolex mógł być zrefundowany w ramach importu docelowego. Zgodnie z danymi Ministerstwa Zdrowia (dane najprawdopodobniej za 2020 rok), cena produktu leczniczego Epidyolex, Cannabidiolum, roztwór doustny 100 mg/ml wynosiła około 6 500,00 zł netto/100 ml. Jest to szacunkowa cena sprzedaży leku pacjentowi, zawierająca marżę hurtową w wysokości 10%. [28, 29, 31, 64]

3.2. Wnioskowany poziom odpłatności za produkt leczniczy Epidyolex

Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym założono umieszczenie produktu leczniczego Epidyolex w wykazie leków refundowanych dostępnych w ramach programu lekowego oraz wydawanego pacjentom bezpłatnie, w ramach nowej grupy limitowej.

Tabela 2 przedstawia kryteria kwalifikacji do poziomu odpłatności. Produkt leczniczy Epidyolex jako lek dostępny w ramach programu lekowego spełnia kryterium zakwalifikowania do kategorii „bezpłatny” dla świadczeniobiorcy. Kwalifikacja do poziomu odpłatności wynika bezpośrednio z zapisu Art. 14 ust. 1 Ustawy

o refundacji leków, zgodnie, z którym minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji do odpłatności: bezpłatnie – leku, wyrobu medycznego mającego udowodnioną skuteczność w leczeniu nowotworu złośliwego, zaburzenia psychiatrycznego, upośledzenia umysłowego lub zaburzenia rozwojowego albo choroby zakaźnej o szczególnym zagrożeniu epidemicznym dla populacji, albo leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego [2].

Tabela 2. Kryteria kwalifikacji do poziomu odpłatności zgodnie z art. 14 ustawy o refundacji

Kryteria kwalifikacji do poziomu odpłatności zgodnie z art. 14 ustawy		Zgodność
Bezpłatnie	Lek mający udowodnioną skuteczność w leczeniu nowotworu złośliwego, zaburzenia psychiatrycznego, upośledzenia umysłowego lub zaburzenia rozwojowego albo choroby zakaźnej o szczególnym zagrożeniu epidemicznym dla populacji, albo lek stosowany w ramach programu lekowego.	<input checked="" type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie
Ryczałt	Lek wymagający, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania dłużej niż 30 dni, oraz	<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input checked="" type="checkbox"/> Nie dotyczy
	Miesięczny koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 30% limitu finansowania przekraczały 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę (= 2 800 PLN), albo	<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input checked="" type="checkbox"/> Nie dotyczy
	Wymagającego, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania nie dłużej niż 30 dni oraz którego koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 50% limitu finansowania przekraczały 30% minimalnego wynagrodzenia za pracę.	<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input checked="" type="checkbox"/> Nie dotyczy
50%	Lek, który wymaga, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania nie dłużej niż 30 dni.	<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input checked="" type="checkbox"/> Nie dotyczy
30%	Lek, który nie został zakwalifikowany do poziomów odpłatności wymienionych w punktach 1-3.	<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input checked="" type="checkbox"/> Nie dotyczy

3.3. Grupa limitowa dla produktu leczniczego Epidyolex

Zgodnie z art. 15 ust. 2 ustawy refundacyjnej „do grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania, przy zastosowaniu następujących kryteriów: 1) tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane; 2) podobnej skuteczności” [2].

Zgodnie z art. 15 ust. 3 Ustawy o refundacji dopuszcza się utworzenie: 1) odrębnej grupy limitowej, w przypadku, gdy droga podania leku lub jego postać farmaceutyczna w istotny sposób ma wpływ na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny; 2) wspólnej grupy limitowej, w przypadku, gdy podobny efekt zdrowotny lub podobny dodatkowy efekt zdrowotny uzyskiwany jest pomimo odmiennych mechanizmów działania leków [2].

Tabela 3 przedstawia kryteria kwalifikacji do wspólnej albo nowej grupy limitowej zgodnie z art. 15 ustawy o refundacji. Obecnie na wykazie leków refundowanych dostępnych w ramach programów lekowych, brak jest preparatów zawierających kannabidiol [4]. W wykazie leków refundowanych brak jest również programów lekowych dedykowanych leczeniu napadów padaczkowych, tj. programów obejmujących leki stanowiące technologie alternatywne dla kannabidiolu. Aktualna praktyka kliniczna opiera się na lekach refundowanych, dostępnych w aptece po okazaniu recepty [23]. Zgodnie z dotychczasowym schematem konstrukcji grup limitowych dla leków stosowanych w programach lekowych (zachowanie jednorodności w odniesieniu do poszczególnych substancji czynnych) produkt leczniczy Epidyolex w przypadku refundacji zostanie zakwalifikowany do nowej grupy limitowej.

Tabela 3. Kryteria kwalifikacji do wspólnej lub nowej grupy limitowej zgodnie z art. 15 ustawy o refundacji

Kryteria kwalifikacji do wspólnej lub nowej grupy limitowej zgodnie z art. 15 ust. 2 i 3 ustawy	Zgodność	Komentarz
Argumenty za kwalifikacją do wspólnej grupy limitowej		
Ta sama nazwa międzynarodowa lub inna nazwa międzynarodowa, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania leków we wspólnej grupie	<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input checked="" type="checkbox"/> Nie dotyczy	Brak podobnej grupy limitowej w wykazie leków refundowanych dostępnych w ramach programów lekowych [4]
Taki sam zakres wskazań objętych refundacją leków we wspólnej grupie limitowej	<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input checked="" type="checkbox"/> Nie dotyczy	Brak podobnej grupy limitowej w wykazie leków refundowanych dostępnych w ramach programów lekowych [4]
Podobna skuteczność leków we wspólnej grupie	<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input checked="" type="checkbox"/> Nie dotyczy	Brak podobnej grupy limitowej w wykazie leków refundowanych dostępnych w ramach programów lekowych [4]
Podobny efekt zdrowotny lub podobny dodatkowy efekt zdrowotny pomimo odmiennych mechanizmów działania leków we wspólnej grupie	<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input checked="" type="checkbox"/> Nie dotyczy	Brak podobnej grupy limitowej w wykazie leków refundowanych dostępnych w ramach programów lekowych [4]
Argument za kwalifikacją do oddzielnej grupy limitowej		
Droga podania leku lub jego postać farmaceutyczna w istotny sposób ma wpływ na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny – oddzielna grupa	<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input checked="" type="checkbox"/> Nie dotyczy	Brak podobnej grupy limitowej w wykazie leków refundowanych dostępnych w ramach programów lekowych [4]

3.4. Akty prawne oraz wytyczne zgodnie z którymi przeprowadzono analizę

Analizę przeprowadzono zgodnie z następującym aktem prawnym i wytycznymi:

- Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie wymagań minimalnych, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [3] (zwane dalej *Rozporządzeniem w sprawie wymagań minimalnych*);
- Wytyczne oceny technologii medycznych AOTMiT [1] (zwane dalej *Wytycznymi AOTMiT*).

Rozporządzenie w sprawie wymagań minimalnych oraz *Wytyczne AOTMiT* zawierają zalecenia dotyczące metodyki przeprowadzania analiz, zapewniające odpowiednią wysoką jakość analiz.

3.5. Metodyka analizy wpływu na budżet

3.5.1. Populacja

Populację docelową stanowią chorzy w wieku 2 lat lub starsi z napadami padaczkowymi związanymi z zespołem Lennox-Gastauta (LGS, ang. *Lennox-Gastaut syndrome*) lub z zespołem Dravet (DS, ang. *Dravet syndrome*) wymagający leczenia wspomagającego w skojarzeniu z klobazamem. Szczegółowy opis ww. programu lekowego [40] znajduje się w analizie problemu decyzyjnego [23].

Populacja docelowa wskazana we wniosku refundacyjnym dla wnioskowanego programu lekowego jest zawężona w stosunku do wskazania rejestracyjnego produktu leczniczego Epidyolex, który może być stosowany u chorych na DS, LGD lub TSC (zespół stwardnienia guzowatego, ang. *tuberous sclerosis complex*) [5].

3.5.2. Perspektywa

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ).

Z uwagi na zakładany sposób finansowania wnioskowanej technologii (w ramach programu lekowego) pacjent nie ponosi kosztów zakupu substancji czynnej, jej podania oraz diagnostyki i monitorowania w programie lekowym.

W zakresie standardowego postępowania terapeutycznego (SoC), w tym również w przypadku stosowania klobazamu, część lub całość kosztów pokrywa pacjent lub opiekun chorego. Jednak koszty standardowego postępowania terapeutycznego są kosztami nieróżniącymi, tj. są identyczne przy stosowaniu opcjonalnych terapii [24]. Powyższe wynika bezpośrednio z przeglądu systematycznego dowodów naukowych, w którym nie wskazano jednoznacznie, że kannabidiol wpływa na redukcję innych leków przeciwpadaczkowych wchodzących w skład standardowego postępowania terapeutycznego. W związku z powyższym w niniejszej analizie przedstawiono wyniki z perspektywy NFZ, zapewniającej przedstawienie wszystkich istotnych różnic w kosztach.

Przyjęta perspektywa jest zgodna z *Rozporządzeniem w sprawie wymagań minimalnych* [3] i *Wytycznymi AOTMiT* [1].

3.5.3. Horyzont czasowy

W analizie wpływu na budżet dokonuje się oceny wpływu danej technologii medycznej na jednoroczny budżet opieki zdrowotnej w okresie kilku lat następujących po wprowadzeniu nowej lub zaprzestaniu finansowania dotychczas refundowanej technologii. Zaleca się stosowanie przedziału czasu wystarczającego do ustalenia równowagi na rynku (tj. osiągnięcia docelowej stabilnej wielkości sprzedaży bądź liczby leczonych pacjentów) lub obejmującego co najmniej pierwsze 2 lata (tj. 24 miesiące) od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych [1, 3].

Za prawdopodobny termin wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Epidyolex w analizowanej populacji przyjęto 2023 rok. Analizę wpływu na system ochrony zdrowia przeprowadzono dla pięcioletniego horyzontu czasowego, obejmując lata 2023-2027.

3.5.4. Porównywane scenariusze

W niniejszej analizie rozważono i porównano następujące scenariusze sytuacyjne:

- scenariusz istniejący, zakładający brak refundacji produktu leczniczego Epidyolex we wnioskowanym programie lekowym; chorzy z populacji docelowej leczenia będą w dalszym ciągu aktualnym standardowym postępowaniem terapeutycznym (SoC);
- scenariusz nowy, w którym w 2023 roku produkt leczniczy Epidyolex uzyska refundację w ramach wnioskowanego programu lekowego; u pacjentów leczonych produktem leczniczym Epidyolex kannabidiol będzie stosowany jednocześnie z klobazamem (oraz ewentualnie – w zależności od decyzji lekarza prowadzącego terapię – innymi lekami wchodzącymi w skład standardowego postępowania terapeutycznego). Pacjenci nie stosujący kannabidiolu leczenia będą jedynie standardowym postępowaniem terapeutycznym (SoC).

3.5.5. Forma przedstawienia wyników

Dla każdego z poszczególnych lat horyzontu czasowego przedstawiono:

- koszty wynikające z realizacji scenariusza istniejącego oraz nowego;
- różnicę pomiędzy kosztem scenariusza nowego i kosztem scenariusza istniejącego, tj. koszt inkrementalny.

W kosztach scenariuszy oraz w koszcie inkrementalnym wyszczególniono składową wydatków stanowiących refundację ceny wnioskowanej technologii.

Wpływ zmian w założeniach analizy na uzyskane wyniki badano w ramach analizy wrażliwości, w tym scenariuszy minimalnego i maksymalnego (przyjęte założenia zaprezentowano w rozdziale 3.11.3).

3.5.6. Dyskontowanie

W analizie wpływu na budżet nie przeprowadzono dyskontowania kosztów. Analiza wpływu na budżet przedstawia przepływ środków finansowych w czasie, wobec czego dyskontowanie nie jest wymagane [1].

3.5.7. Stopień przestrzegania zaleceń dotyczących dawkowania leków (współczynnik *compliance*)

W analizie przyjęto współczynnik *compliance* na poziomie 100%, co oznacza pełne stosowanie się pacjentów do wskazań dotyczących schematu dawkowania terapii. Biorąc pod uwagę założenie, że produkt leczniczy Epidyolex będzie dostępny dla pacjenta w ramach programu lekowego, który jest odpowiednio monitorowany, a także wskazując na ciężkość i lekooporność zespołów padaczkowych nie ma podstaw by twierdzić, że współczynnik ten jest znacząco niższy.

3.5.8. Kalkulator

Dokument elektroniczny, zwany kalkulatorem, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania w niniejszej analizie został wykonany w arkuszu kalkulacyjnym Excel należącym do pakietu *Microsoft® Office 365*. W kalkulatorze nie zastosowano zaokrągleń, natomiast w dokumencie Word przedstawiono wartości zaokrąglone (z zaokrągleniami do wyświetlanej dokładności).

Kalkulator pozwala na weryfikację wszystkich danych wejściowych oraz wszystkich obliczeń.

3.5.9. Metoda oszacowania liczebności populacji docelowej

W oszacowaniu liczebności populacji docelowej uwzględniono chorobowość, zapadalność oraz śmiertelność. W zakresie śmiertelności uwzględniono zarówno śmiertelność odpowiadającą populacji ogólnej, jak i śmiertelność zwiększoną wynikającą z przebiegu DS lub LGS.

W pierwszym roku horyzontu czasowego uwzględniono jedynie chorobowość, tj. uwzględniono liczbę chorych obliczoną w oparciu o chorobowość. Dla uproszczenia przyjęto, że pacjenci terapię rozpoczynają na początku roku. Część pacjentów w trakcie pierwszego roku przerywa terapię lub umiera. Przerwanie terapii z powodu nieosiągnięcia zakładanego progu skuteczności (tj. nieosiągnięcia redukcji częstości napadów padaczkowych o co najmniej 30%) ma miejsce – zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego – w 6. oraz w 12. miesiącu. Przyjęto, że przerwanie terapii z innych powodów (m.in. z powodu zdarzeń niepożądanych albo zgonu)

ma miejsce średnio w połowie roku, przez co uwzględniono fakt, że przerwanie terapii możliwe będzie w dowolnym momencie roku.

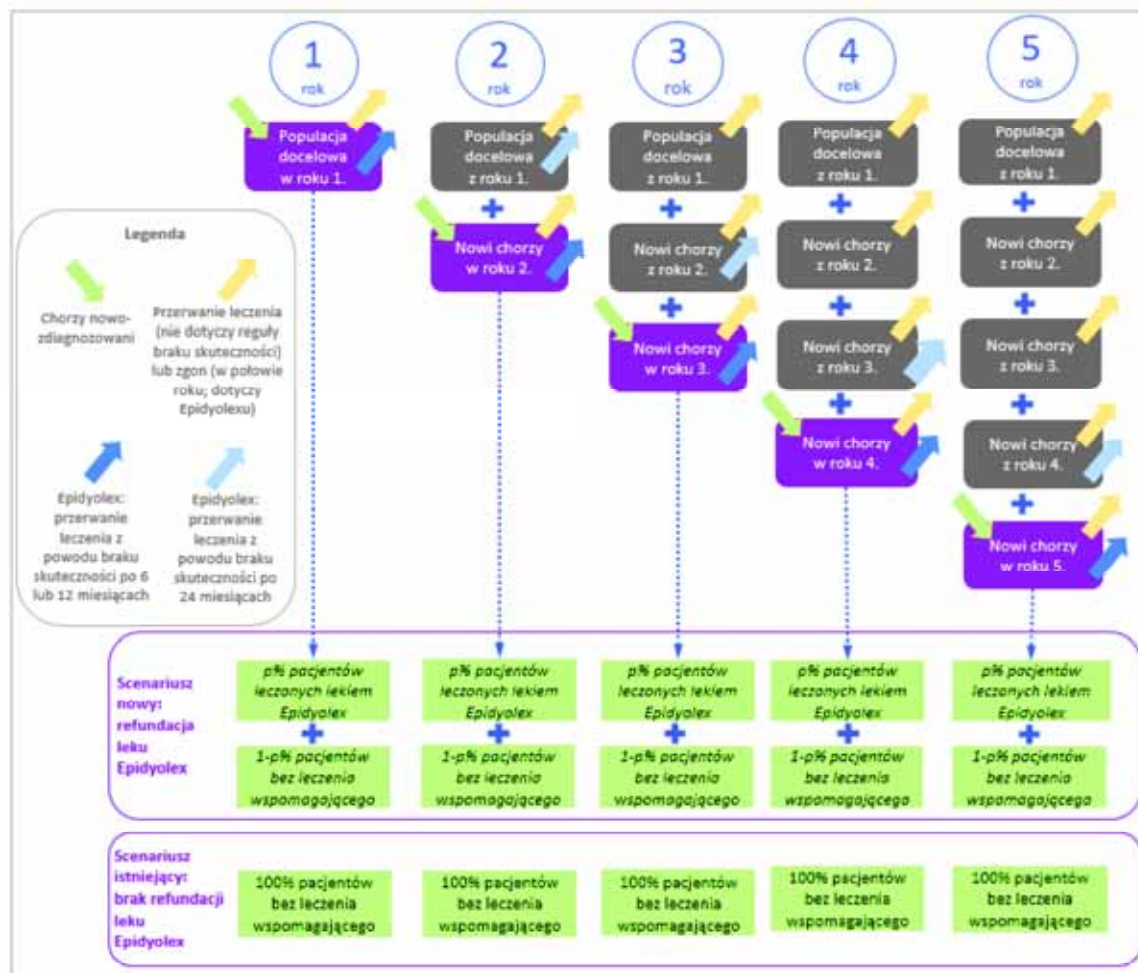
W drugim roku populację docelową współtworzą chorzy z pierwszego roku, którzy nie przegrali terapii oraz nie umarli. Część pacjentów, którzy kontynuują terapię rozpoczętą w pierwszym roku, w trakcie drugiego roku przerywa terapię lub umiera. Przerwanie terapii z powodu nieosiągnięcia zakładanego progu skuteczności (tj. nieosiągnięcia redukcji częstości napadów padaczkowych o co najmniej 30%) ma miejsce – zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego – w 24. miesiącu od rozpoczęcia terapii. Przyjęto, że przerwanie terapii z innych powodów (m.in. z powodu zdarzeń niepożądanych albo zgonu) ma miejsce średnio w połowie roku. W drugim roku horyzontu czasowego dodani zostają pacjenci nowozdiagnozowani, czyli są to chorzy, których pierwszy rok terapii przypada na drugi rok horyzontu. Dla uproszczenia przyjęto, że pacjenci terapię rozpoczynają na początku roku. Chorzy nowozdiagnozowani mogą w swoim pierwszym roku leczenia zakończyć terapię na analogicznych zasadach jak to opisano dla populacji docelowej z pierwszego roku horyzontu czasowego.

W trzecim, czwartym i piątym roku horyzontu czasowego terapię kontynuują pacjenci, którzy rozpoczęli leczenie w poprzednich latach. W trzecim, czwartym lub piątym roku od rozpoczęcia leczenia część pacjentów przerywa terapię lub umiera. Przerwanie terapii następuje z powodów innych niż nieosiągnięcie zakładanego progu skuteczności, tj. nieosiągnięcia redukcji częstości napadów padaczkowych o co najmniej 30% (m.in. z powodu zdarzeń niepożądanych albo zgonu) i ma miejsce średnio w połowie roku.

Dane dotyczące zapadalności na DS dotyczą żywych urodzeń. W związku z faktem, że populację docelową stanowią chorzy w 2. roku życia lub starsi, szacując liczbę nowych zachorowań w danym roku horyzontu czasowego uwzględniono liczbę nowych urodzeń z roku o dwa lata wcześniejszego (liczbę zgonów w danym roku wyznaczono jako liczbę chorych z poprzedniego roku przemnożoną przez śmiertelność).

Rysunek 1 przedstawia schemat przepływu pacjentów pomiędzy kolejnymi latami 5-letniego horyzontu czasowego.

Rysunek 1. Schemat przepływu pacjentów pomiędzy kolejnymi latami w 5-letnim horyzoncie czasowym



W pierwszym roku horyzontu uwzględniono charakterystykę wyjściową populacji (zobacz rozdział 3.9, str. 33.) Powyższe oznacza, że obliczenia przeprowadzono na podstawie średnich wartości charakterystyk pacjentów (kohortowo). Aby uwzględnić zmieniający się z czasem odsetek pacjentów w każdej grupie, modelowano wzrost wieku wyjściowego wszystkich pacjentów o 1 rok. Przyjęto, że nowe zachorowania na DS będą miały miejsce w najmłodszej grupie wiekowej (pacjenci w wieku od 2 do 5 lat). Odnośnie LGS, przyjęto, że wśród nowych przypadków chorych z najmłodszej grupy wiekowej (pacjenci w wieku od 2 do 5 lat) stanowić będą 80% przypadków, natomiast pozostałe 20% chorych to pacjenci z grupy wiekowej od 6 do 11 lat.

3.6. Oszacowanie populacji

3.6.1. Populacja pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana

Zgodnie z zapisami w charakterystyce produktu leczniczego Epidyolex, kannabidiol jest wskazany w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennox-Gastauta (LGS) lub z zespołem Dravet (DS) jako lek wspomagający w skojarzeniu z klobazamem u pacjentów w wieku 2 lat lub starszych. Epidyolex jest również

wskazany jako lek wspomagający w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem stwardnienia guzowatego (TSC) u pacjentów w wieku 2 lat lub starszych [5].

Zespół Lennox-Gastauta, zespół Dravet oraz stwardnienie guzowate są na liście chorób rzadkich, ponieważ występują rzadziej niż u 5 osób na 10 000 [11].

Literatura nie dostarcza danych epidemiologicznych na temat występowania DS i LGS na terenie Polski, w związku z czym zdecydowano o przeprowadzeniu konsultacji eksperckich z dwójgim polskich ekspertów specjalizujących się w leczeniu napadów padaczkowych w rozważanych chorobach. Autorzy niniejszej analizy przeprowadzili przegląd danych epidemiologicznych, a następnie polscy eksperci zostali poproszeni o ocenę odnalezionych danych.

Dane epidemiologiczne dotyczące zespołu Dravet

W publikacjach rozpowszechnienie DS waha się [8, 21].

Zgodnie z piśmiennictwem, szacuje się, że chorych na DS jest zdiagnozowanych i leczonych [21].

Padaczka oporna na leczenie może dotyczyć osób z DS [21].

W zidentyfikowanych publikacjach odsetek osób stosujących klobazam w DS wynosił od 63,6% do 68% (średnia arytmetyczna z zakresu wynosi 65,8%) [16, 17].

Według odnalezionych danych zapadalność na DS kształtuje się na poziomie 5 / 100 000 urodzeń [51]. (zobacz Tabela 31, str. 54.)

Zwiększenie śmiertelności związane z DS (wyrażone jako roczne prawdopodobieństwo zgonu) szacuje się na 1,58% [46, 52]. Eksperti uznali tę wartość za prawdopodobną.

Dane epidemiologiczne dotyczące zespołu Lennox-Gastauta

Na podstawie pracy z Wielkiej Brytanii (*Chin 2021* [16]) szacuje się, że LGS diagnozuje się u 0,289/10 000 osób. W publikacji zaznaczono jednak, że w Wielkiej Brytanii schorzenie to jest mało rozpowszechnione. Według danych EMA, LGS dotyczy 2/10 000 osób [19]. W oszacowaniach przyjęto wartość 1,14/10 000 osób, będącą średnią z danych prezentowanych przez EMA oraz danych z publikacji *Chin 2021*.

Szacuje się, że osób cierpiących na zespół Lennox-Gastauta jest zdiagnozowanych i leczonych [20].

W publikacji *Purcarin 2014* [6] wskazano, że u około 90% chorych na LGS padaczka jest lekooporna, czyli leczenie nie prowadzi do zakładanych i oczekiwanych rezultatów.

Odsetek pacjentów stosujących klobazam w LGS w zidentyfikowanej literaturze, wahał się od 49%-66% (średnia arytmetyczna z zakresu wynosi 58%) [16, 15].

Zagraniczne dane epidemiologiczne wskazują, że zapadalność na LGS kształtuje się na poziomie 2 / 100 000 dzieci w wieku 0 – 14 [53].

Nie odnaleziono stosownych danych dotyczących śmiertelności związanej z przebiegiem LGS, wobec czego przyjęto dane jak dla DS (roczne prawdopodobieństwo zgonu na poziomie 1,58% [46, 52]).

Zestawienie oszacowań

Bazując na bieżących informacjach statystycznych oraz na prognozach ludności GUS na lata 2021-2027 [34, 25] oraz powyższych wskaźnikach epidemiologicznych oszacowano liczebność pacjentów z DS i LGS potencjalnie kwalifikujących się do terapii produktem leczniczym Epidyolex (Tabela 4).

Tabela 4. Prognoza liczby chorych z DS.

Populacja	Liczba osób				
	2023 rok	2024 rok	2025 rok	2026 rok	2027 rok
Populacja w Polsce powyżej 2 r. ż. ⁰ [25, 34]	37 307 036	37 260 148	37 213 318	37 166 548	37 119 836
Liczba urodzeń stanowiąca podstawę do obliczenia nowych zachorowań w danym roku ^{0,1} [25, 34]	nie dotyczy	318 549 (urodzenia w 2022 r.)	312 161 (urodzenia w 2023 r.)	305 901 (urodzenia w 2024 r.)	299 767 (urodzenia w 2025 r.)
Liczba ludności w wieku 0-14 ⁰ [25, 34]	nie dotyczy	4 967 511	4 907 682	4 848 574	4 790 178
DS					
Rozpowszechnienie DS w populacji ogólnej					
Liczba chorych na DS ²					
Odsetek chorych z DS zdiagnozowanych i leczonych					
Odsetek pacjentów z DS, u których stwierdza się padaczkę lekooporną					
Odsetek chorych z padaczką lekooporną leczonych/kwalifikujących się do leczenia klobazamem					
Rozpowszechnienie wyjściowe: pacjenci z DS, kwalifikujący się do terapii produktem leczniczym Epidyolex ¹					
Zapadalność na DS (ang. incidence)					
Liczba nowych zachorowań na DS ⁴					
Zwiększenie śmiertelności związane z DS (roczne prawdopodobieństwo zgonu)					
Lączna liczebność populacji docelowej z DS (z uwzględnieniem chorobowości, zapadalności i śmiertelności) ⁵					
LGS					
Rozpowszechnienie LGS w populacji ogólnej					
Liczba chorych na LGS ²					
Odsetek chorych z LGS zdiagnozowanych i leczonych					

Populacja	Liczba osób				
	2023 rok	2024 rok	2025 rok	2026 rok	2027 rok
Odsetek pacjentów z LGS, u których stwierdza się padaczkę lekooporną			■		
Odsetek chorych z padaczką lekooporną leczonych/kwalifikujących się do leczenia klobazamem			■		
Rozpowszechnienie wyjściowe: pacjenci z LGS, kwalifikujący się do terapii produktem leczniczym Epidyolex ¹	■	■	■	■	■
Zapadalność na LGS (ang. incidence)		■			
Liczba nowych zachorowań na LGS ⁶	■	■	■	■	■
Zwiększenie śmiertelności związane z LGS (roczne prawdopodobieństwo zgonu)			■		
Łączna liczebność populacji docelowej z LGS (z uwzględnieniem chorobowości, zapadalności i śmiertelności)⁵	■	■	■	■	■

⁰ Szczegóły przedstawiono w Załączniku (od str. 54.)

¹ Do stosowania produktu leczniczego Epidyolex kwalifikowani są chorzy w wieku co najmniej 2 lat, więc uwzględniono liczbę urodzeń z roku o 2 lata wcześniejszego.

² Iloczyn liczebności populacji powyżej 2 r. ż. i rozpowszechnienia DS/LGS.

³ Iloczyn liczby chorych na DS/LGS oraz odsetków dotyczących zdiagnozowania i leczenia, lekooporności oraz kwalifikowania się do terapii klobazamem.

⁴ Iloczyn zapadalności na DS [%] oraz liczby urodzeń.

⁵ Rozpowszechnienie wyjściowe skorygowane o zapadalność (dodanie liczby nowych chorych) oraz śmiertelność (odjęcie liczby chorych, którzy zmarli). Szczegółowe wartości dla poszczególnych lat przedstawia Tabela 26 (str. 42.)

⁶ Iloczyn zapadalności na LGS [%] oraz liczebności ludności w wieku 0-14.

Oszacowania wskazują, że do terapii produktem leczniczym Epidyolex potencjalnie kwalifikowałoby się w Polsce:

- od ■ chorych z DS w 1. roku do ■ chorych w 5. roku;
- od ■ chorych z LGS w 1. roku do ■ chorych w 5. roku;
- od ■ chorych z TSC w 1. roku do ■ chorych w 5. roku [50];
- łącznie: od ■ chorych w 1. roku do ■ chorych w 5. roku.

Należy zaznaczyć, że powyższe oszacowania wskazują na maksymalną liczbę pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do leczenia produktem leczniczym Epidyolex. Nie wszyscy pacjenci będą leczeni kannabidiolem, co ujęto w prognozowanych udziałach produktu leczniczego Epidyolex mierzonych liczbą pacjentów leczonych (udziały opisano w rozdziale 3.7, od str. 25).

3.6.2. Populacja docelowa, wskazana we wniosku o refundację

Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym dla produktu leczniczego Epidyolex populacją docelową są chorzy w wieku 2 lat lub starsi, u których kannabidiol może być zastosowany w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennox-Gastauta (LGS) lub z zespołem Dravet (DS) jako lek wspomagający w skojarzeniu z klobazamem u pacjentów w wieku 2 lat lub starszych.

Liczebność populacji wskazanej we wniosku o refundację jest równa liczebności populacji pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana, tj. populacja docelowa w kolejnych 5 latach horyzontu czasowego liczy kolejno ■ pacjentów.

Szczegóły oszacowań przedstawia rozdział 3.6.1, str. 20.

3.6.3. Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia produkt leczniczy Epidyolex nie jest refundowany w ramach tego wykazu. Powyższe oznacza, że produkt leczniczy Epidyolex nie jest refundowany w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę ani w ramach wykazu leków i środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego dostępnych w ramach programu lekowego [5].

Według danych Ministerstwa Zdrowia, w 2020 roku złożono łącznie 7 wniosków (dotyczy 7 unikatowych numerów PESEL) na sprowadzenie produktu leczniczego Epidyolex w ramach procedury importu docelowego we wskazaniu napady padaczkowe związane z zespołem Lennox-Gastauta. Wszystkie wnioski zostały rozpatrzone negatywnie, tj. w przypadku każdego wniosku nie wydano zgody na refundację produktu leczniczego Epidyolex w ramach importu docelowego w 2020 roku. [27, 28, 29, 30]

Inne dane przedstawione przez AOTMiT wskazują na liczbę 59 pacjentów, dla których złożono wnioski o refundację w ramach importu docelowego produktu leczniczego Epidyolex we wskazaniach „padaczka lekooporna, zespół Lennox-Gastauta”, przy czym również w każdym przypadku odmówiono refundacji [10]. Jednocześnie inne dane AOTMiT wskazują, że liczba 59 dotyczyła liczby sprowadzonych do Polski opakowań [27, 30]. Nie podano informacji pozwalających jednoznacznie stwierdzić jakiemu okresowi odpowiada przytoczona liczba wniosków [10, 27, 30]. Podano jedynie informacje, że dane liczbowe dotyczą dotychczas sprowadzonych do Polski i zrefundowanych w ramach procedury importu docelowego produktów zawierających substancje czynne pozyskiwane z konopii (tetrahydrocannabinol i kannabidiol) [10, 27, 30], co może oznaczać, że okres ten obejmuje czas maksymalnie do początku września 2021 r., gdyż z opracowanie AOTMiT ukończono 9 września 2021 roku [30].

Zgodnie z rekomendacjami z dnia 8 października 2021 r. Prezes AOTMiT rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Epidyolex (kannabidiol) we wskazaniach określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego [10, 29]. Powyższe oznacza, że od momentu wydania Rekomendacji Prezesa AOTMiT produkt leczniczy Epidyolex mógł być zrefundowany w ramach importu docelowego.

W ramach przeprowadzonych konsultacji

[54]

Powyżej przedstawione dane wskazują, że liczba pacjentów leczonych produktem leczniczym Epidyolex mogła wynosić 59. Jednocześnie warto zaznaczyć, że dane upublicznione przez AOTMiT nie pozwalają oszacować jaką część spośród liczby 59 pacjentów stanowili chorzy z LGS lub DS.

3.6.4. Oszacowanie liczebności populacji – zestawienie

Tabela 5 przedstawia podsumowanie oszacowań liczebności populacji:

1. obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana (tj. populacji wyznaczonej w oparciu o Charakterystykę produktu leczniczego Epidyolex [5]);
2. docelowej, wskazanej we wniosku;
3. w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana.

Tabela 5. Zestawienie oszacowań liczebności populacji: chorzy na DS i LGS

Wariant	Liczba pacjentów
Populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	██████████ pacjentów ¹
Populacja docelowa, wskazana we wniosku refundacyjnym	██████████ pacjentów w 1. roku ██████████ pacjentów w 2. roku ██████████ pacjentów w 3. roku ██████████ pacjentów w 4. roku ██████████ pacjentów w 5. roku
Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją ³	██████████ pacjentów w 1. roku ██████████ pacjentów w 2. roku ██████████ pacjentów w 3. roku ██████████ pacjentów w 4. roku ██████████ pacjentów w 4. roku
W której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	59 ⁴

¹ Zgodnie z własnymi oszacowaniami przeprowadzonymi w oparciu o odnalezione dane epidemiologiczne (zobacz rozdział 3.6.1, str. 20.)

² Zgodnie z własnymi oszacowaniami przeprowadzonymi w oparciu o odnalezione dane epidemiologiczne (zobacz rozdział 3.6.1, str. 20.)

³ Zgodnie z prognozowanymi udziałami produktu leczniczego Epidyolex (zobacz 6.2, str. 54.)

⁴ Według najaktualniejszych danych znajdujących się w opracowaniach AOTMIT [10, 27, 30]. Nie podano informacji o wskazaniach klinicznych ani danych o okresie, którego dotyczą te dane – możliwe, że jest to okres maksymalnie do początku września 2021 r.

3.7. Udziały w liczbie leczonych pacjentów

W przypadku scenariusza istniejącego wszyscy pacjenci z populacji docelowej stosować będą standardowe postępowanie terapeutyczne (SoC).

W przypadku wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Epidyolex część pacjentów leczonych będzie kannabidiolem w ramach programu lekowego. Uwzględniono stopniowe włączanie do programu lekowego leczenia kannabidiolem, przyjmując udziały prognozowane wyznaczone w ramach konsultacji z polskimi ekspertami klinicznymi [54]. Ekspertsi wskazali, że przyszłe udziały kannabidiolu refundowanego w ramach programu lekowego ██████████

Ostatecznie w analizie wpływu na budżet przyjętą średnią z prognoz ekspertów. Tabela 6 przedstawia przyjęte udziały w liczbie leczonych pacjentów w scenariuszu istniejącym oraz scenariusz nowym.

Tabela 6. Udziały w liczbie leczonych pacjentów – stan aktualny, scenariusz istniejący oraz scenariusz nowy

Scenariusz	Stan aktualny	2023 rok	2024 rok	2025 rok	2026 rok	2027 rok
Scenariusz istniejący, DS i LGS						
Standardowe postępowanie terapeutyczne	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Program lekowy leczenia kannabidiolem	0%	0%	0%	0%	0%	0%

Scenariusz						
DS						
Scenariusz nowy, DS	Stan aktualny	1. rok	2. rok	3. rok	4. rok	5. rok
Standardowe postępowanie terapeutyczne	100%	■	■	■	■	■
Program lekowy leczenia kannabidiolem	0%	■	■	■	■	■
LGS						
Scenariusz nowy, LGS	Stan aktualny	1. rok	2. rok	3. rok	4. rok	5. rok
Standardowe postępowanie terapeutyczne	100%	■	■	■	■	■
Program lekowy leczenia kannabidiolem	0%	■	■	■	■	■

^a dotyczy udziału w liczbie pacjentów w 1. roku obowiązywania programu lekowego leczenia kannabidiolem.

^b dla danego roku: dotyczy udziału w liczbie pacjentów zdiagnozowanych w latach poprzednich, którzy nie rozpoczęli leczenia kannabidiolem w latach poprzednich oraz w liczbie pacjentów nowozdiagnozowanych w danym roku.

3.8. Koszty i zużyte zasoby

W niniejszej analizie uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- koszty produktu leczniczego Epidyolex;
- koszty kwalifikacji do programu lekowego leczenia kannabidiolem;
- koszty podania/wydania leku w ramach programu lekowego leczenia kannabidiolem;
- koszty diagnostyki i monitorowania pacjenta w programie lekowym leczenia kannabidiolem i poza programem lekowym;
- koszty standardowego postępowania terapeutycznego (SoC).

Ponieważ w przypadku programów lekowych należy uwzględnić tylko te koszty, które odpowiadają zasobom zużywanym podczas stosowania danej technologii (tj. rzeczywiste zużycie leków przypadające na pojedynczego pacjenta, zgodnie z wytycznymi AOTMiT [1]) w analizie wykorzystano realne zużycie jednostek analizowanych interwencji.

3.8.1. Dawkowanie produktu leczniczego Epidyolex

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Epidyolex [5] zalecana dawka początkowa w pierwszym tygodniu stosowania kannabidiolu dla wszystkich pacjentów wynosi 2,5 mg na kg masy ciała dwa razy na dobę. W drugim tygodniu stosowania dawka podtrzymująca wynosi 5 mg/kg m.c., następnie dawkowanie jest zwiększane o 2,5 mg/kg m.c. podawane dwa razy na dobę. U chorych na zespół Dravet oraz zespół Lennox-Gastauta maksymalna zalecana dawka wynosi 10 mg/kg m.c. dwa razy na dobę (Tabela 7).

Tabela 7. Dawkowanie kannabidiolu zgodnie z charakterystyką produkt leczniczego Epidyolex

Parametr	Zespół Lennox-Gastauta i zespół Dravet
Dawka początkowa – pierwszy tydzień	2,5 mg/kg mc. przyjmowana dwa razy na dobę (5 mg/kg mc./dobę)
Drugi tydzień	Dawka podtrzymująca: 5 mg/kg mc. dwa razy na dobę (10 mg/kg mc./dobę)
Dalsze dobieranie dawki, jeśli właściwe (etapy zwiększenia)	cotygodniowe zwiększenia dawki o 2,5 mg/kg mc. podawane dwa razy na dobę (5 mg/kg/dobę)
Maksymalna zalecana dawka	10 mg/kg mc. dwa razy na dobę (20 mg/kg mc./dobę)

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Epidyolex [5] pacjenci rozpoczynają leczenie kannabidiolem od małej dawki, a następnie zwiększają ją powoli w celu określenia optymalnej dawki. W zależności od indywidualnej odpowiedzi klinicznej i tolerancji, jeśli jest to właściwe, dawkę można dalej zwiększać w odstępach tygodniowych o 2,5 mg/kg mc., podawanych dwa razy dziennie, aż do maksymalnej zalecanej dawki 10 mg/kg mc. dwa razy dziennie (20 mg/kg mc./dobę) [5]. W charakterystyce produktu leczniczego Epidyolex [5] wyraźnie zaznaczono, że każde zwiększanie dawki powyżej 10 mg/kg mc./dobę, należy podejmować po indywidualnej ocenie stosunku korzyści i ryzyka oraz zgodnie z pełnym harmonogramem monitorowania.

W praktyce klinicznej najprawdopodobniej większość pacjentów będzie leczona dawkami niższymi od maksymalnej dawki. Zwiększanie dawki spodziewane jest tylko u mniejszości pacjentów, a ci, u których nastąpi dalsze dobieranie dawki (w większości przypadków) nie będą miareczkowani do maksymalnej dawki 20 mg/kg mc./dobę. Każda decyzja o zwiększeniu dawki powyżej 10 mg/kg mc./dobę będzie podejmowana indywidualnie mając na uwadze tolerancję leku oraz m.in. możliwe interakcje kannabidiolu z innymi jednocześnie stosowanymi lekami przeciwpadaczkowymi. Maksymalna zalecana dawka zostanie najprawdopodobniej przyjęta jedynie przez niewielki odsetek pacjentów. [REDACTED]

[REDACTED] Ponadto w oparciu o dane z bazy SHARK, Insight Health dotyczące rzeczywistego dawkowania kannabidiolu w Niemczech (dane otrzymane od Wnioskodawcy) mediana dawki kannabidiolu wśród 240 pacjentów z LGS wynosiła 10,76 mg/kg mc./dobę u dzieci i 7,98 mg/kg mc./dobę u dorosłych, natomiast wśród 166 pacjentów z DS wynosiła 10,30 mg/kg mc./dobę u dzieci i 8,79 mg/kg mc./dobę u dorosłych.

W związku z powyższym, w analizie podstawowej przyjęto średnią dawkę kannabidiolu wynoszącą 10 mg/kg mc./dobę, uwzględniając dostępność danych klinicznych, dane z praktyki klinicznej oraz [REDACTED].

U chorych na LGS lub DS kannabidiol jest zalecany do stosowania w skojarzeniu z klobazamem. Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Frisium [14] dawkowanie klobazamu w leczeniu padaczki w skojarzeniu z jednym lub wieloma lekami przeciwdrgawkowymi wynosi u dorosłych od 5 do 15 mg dawki początkowej oraz w razie potrzeby stopniowe zwiększanie do maksymalnej dawki dobowej 80 mg. U dzieci powyżej 6 roku życia zaleca się rozpoczęcie leczenia od dawki początkowej 5 mg na dobę. Dawka podtrzymująca wynosząca od 0,3 do 1 mg/kg mc. zwykle jest wystarczająca. Tabletki można przyjmować w całości lub kruszone i zmieszane z musem jabłkowym, niezależnie od posiłków. Tabletki można dzielić na połowy. Nie wolno stosować leku Frisium 10 u dzieci w wieku od 6 miesięcy do 6 lat, z wyjątkiem szczególnych przypadków leczenia drgawek z bezwzględnymi wskazaniami.

3.8.2. Koszty produktu leczniczego Epidyolex

Podmiot odpowiedzialny we wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Epidyolex wnioskuje o uzyskanie finansowania kannabidiolu w ramach proponowanego programu lekowego od 2023 roku (wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu Epidyolex - rozdział 3.1). W sytuacji

wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Epidyolex w ramach programu lekowego analizowany lek będzie wydawany pacjentom bezpłatnie, a limit refundacji będzie równy cenie hurtowej brutto za opakowanie leku.

Koszt leczenia kannabidiolem wyznaczono w oparciu o dane uzyskane od Wnioskodawcy w zakresie proponowanych cen zbytu netto. Kwota refundacji za 1 mg produktu leczniczego Epidyolex wynosi 0,61 zł.

Tabela 8. Koszt jednostkowy produkt leczniczego Epidyolex (kannabidiol)

Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Cena hurtowa [PLN/op.]	Wysokość limitu finansowania - kwota refundacji/op. [PLN]	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty pacjenta [PLN]	Kwota refundacji za 1 mg [PLN / 1 mg]
Epidyolex 100 ml/mg roztwór doustny. 1 ml roztworu doustnego zawiera 100 mg kannabidiolu.	██████	██████	bezpłatny	0 zł	██████

¹ Obliczone jako: ██████ / 100 ml / (100 mg/ml).

3.8.3. Koszty standardowego postępowania terapeutycznego

Terapia standardowa stosowana w przebiegu leczeniu padaczki związanej z LGS lub też DS obejmuje kombinację leków przeciwpadaczkowych dobranych indywidualnie dla danego pacjenta. Kannabidiol stanowi terapię wspomagającą, dodaną do SoC. Koszty standardowego postępowania przeciwdrgawkowego są zatem uwzględnione zarówno po stronie interwencji, jak i komparatora w całym horyzoncie czasowym modelu.

Na potrzeby modelowania w ramach SoC uwzględniono dziewięć najczęstszych AEDs, które w badaniach GWPCARE3 i GWPCARE4 dla LGS / GWPCARE1 i GWPCARE2 dla DS były wyjściowo stosowane przez pacjentów przyjmujących klobazam (Tabela 9). Ze względu na sierocy charakter rozważanych schorzeń i heterogeniczność pacjentów, porównywanie interwencji do poszczególnych lub specyficznych kombinacji AEDs nie ma znaczenia klinicznego ani statystycznego.

Tabela 9. Leki przeciwpadaczkowe (AEDs) stosowane u pacjentów z LGS i DS

Nazwa AED	Odsetek pacjentów stosujących dany lek	
	LGS	DS
Klobazam	██████	██████
Rufinamid	██████	██████
Stiripentol	█	██████
Lewetiracetam	██████	██████
Topiramet	██████	██████
Walproinian sodu	█	██████
Klonazepam	██████	██████
Zonisamid	██████	██████
Kwas walproinowy	██████	██████

Dawkowanie i stosowanie AEDs różni się w zależności od wieku, dlatego zużycie i tym samym koszty AEDs oszacowano w podziale na dzieci i pacjentów ≥18 lat. W poniższej tabeli przedstawiono założenia dotyczące dawkowania poszczególnych AEDs oparte na charakterystykach uwzględnionych produktów leczniczych. Szczegółowe dane dotyczące minimalnych i maksymalnych dawek oraz ograniczenia związane z wiekiem lub wagą pacjentów można odnaleźć w arkuszu *Drug Costs*.

Tabela 10. Dawkowanie AEDs u pacjentów z LGS i DS

Nazwa AED	Średnia dawka (liczba mg/ kg mc./ dobę)			
	Zespół Lennox-Gastauta (LGS)		Zespół Dravet (DS)	
	Dzieci (0-17 lat)	Dorośli (≥18 lat)	Dzieci (0-17 lat)	Dorośli (≥18 lat)
Klobazam	0,7	0,5	0,7	0,5
Rufinamid	26,8	40,0	26,8	36,4
Styrypentol	30,0	50,0	30,0	50,0
Lewetyracetam	40,0	40,0	40,0	36,4
Topiramata	7,0	6,0	7,0	5,5
Walproinian sodu	35,0	31,0	35,0	28,2
Klonazepam	0,2	0,1	0,2	0,1
Zonisamid	7,0	8,0	7,0	7,3
Kwas walproinowy	27,5	25,0	27,5	25,0

Koszty wymienionych powyżej substancji czynnych ustalono na podstawie aktualnego obwieszczenia Ministra Zdrowia (lewetyracetam, walproinian sodu, kwas walproinowy, topiramata, klonazepam, styrypentol) [4] oraz portalu Medycyna Praktyczna (klobazam, zonisamid) [33]. Szczegóły obliczeń znajdują się w arkuszu kalkulacyjnym.

Tabela 11. Koszty jednostkowe leków przeciwpadaczkowych

Nazwa AED	Średni koszt/mg [PLN]	
	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
Klobazam	0,00	0,1173
Kwas walproinowy	0,0014	0,0017
Lewetyracetam	0,0014	0,0018
Rufinamid	-	-
Topiramata	0,0102	0,0136
Klonazepam	0,1639	0,4206
Zonisamid	-	0,0348
Styrypentol	0,0486	0,0490
Walproinian sodu	0,0003	0,0008

Biorąc pod uwagę ceny jednostkowe oraz dawkowanie skalkulowano średni tygodniowy koszt leczenia przeciwpadaczkowego (SoC).

Tabela 12. Jednostkowe koszty standardowego leczenia przeciwpadaczkowego (leki przeciwpadaczkowe)

Perspektywa	Grupa wiekowa			
	2-5 lat	6-11 lat	12-17 lat	18-55 lat
Koszty 3-miesięczne				
LGS				
Perspektywa NFZ	141,04 zł	141,04 zł	141,04 zł	130,97 zł
Perspektywa wspólna	558,69 zł	558,69 zł	558,69 zł	496,39 zł
DS				
Perspektywa NFZ	2 063,29 zł	2 063,29 zł	2 063,29 zł	3 305,69 zł

Perspektywa	Grupa wiekowa			
	2-5 lat	6-11 lat	12-17 lat	18-55 lat
Perspektywa wspólna	2 443,88 zł	2 443,88 zł	2 443,88 zł	3 619,57 zł
Koszty roczne¹				
LGS				
Perspektywa NFZ	564,16 zł	564,16 zł	564,16 zł	523,88 zł
DS				
Perspektywa NFZ	8 253,16 zł	8 253,16 zł	8 253,16 zł	13 222,76 zł

¹ Koszt roczny obliczono jako iloczyn kosztu 3-miesięcznego oraz liczby 4 kwartałów w skali roku.

W analizie podstawowej przyjęto konserwatywnie, że stosowanie kannabidiolu nie wpływa na wielkość dawki AEDs. Oznacza to, że wydatki na SoC są niezależne od zastosowanego leczenia (koszty nieróżniące), gdyż pacjenci zarówno w ramieniu interwencji jak i komparatora stosują leczenie standardowe.

Bardzo prawdopodobne jest, że terapia wspomagająca kannabidiolem powoduje zmniejszenie zużycia pozostałych, stosowanych w skojarzeniu z kannabidiolem, leków przeciwpadaczkowych. Dane z amerykańskiego programu leczenia LGS i DS wykazały, że w przypadku 52% pacjentów przyjmujących walproinian nastąpiła redukcja dawki podczas przyjmowania kannabidiolu [36]. W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono symulację scenariusza, w którym założono 10% zmniejszenie kosztów leków przeciwpadaczkowych w przypadku stosowania terapii wspomagającej kannabidiolem (CBD+SoC).

3.8.4. Koszt kwalifikacji do programu lekowego

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Epidyolex[®] przed rozpoczęciem leczenia kannabidiolem należy zbadać aktywność aminotransferaz w surowicy (aktywność AlAT i AspAT) oraz stężenia bilirubiny całkowitej. Powyższe parametry należy ocenić również po 1 miesiącu, 3 miesiącach i 6 miesiącach od rozpoczęcia leczenia kannabidiolem, a następnie okresowo lub zgodnie ze wskazaniami klinicznymi [5]. Koszt kwalifikacji do programu lekowego określono na podstawie kosztu świadczenia W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu (próby wątrobowe: ALT, AST, GGTP) [37, 38].

Tabela 13. Koszt kwalifikacji do programu lekowego

Nazwa świadczenia (kod świadczenia)	Ryczałt roczny (punkty)	Wycena punktowa [PLN]	Roczny koszt świadczenia [PLN]
Diagnostyka w programie leczenia	75,00 pkt	1,00 zł/pkt	75 zł

¹ Koszt diagnostyki i monitorowania programu lekowego określono na podstawie kosztu świadczenia W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu (próby wątrobowe: ALT, AST, GGTP) [37, 38].

Koszt kwalifikacji do programu lekowego określono na poziomie 75 zł.

3.8.5. Koszty podania produktu leczniczego Epidyolex w ramach programu lekowego

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Epidyolex[®], lek jest roztworem doustnym (płyn do polykania/przyjmowania doustnie). Każde pudełko produktu leczniczego Epidyolex zawiera 2 strzykawkę o pojemności 1 ml z podziałką co 0,05 ml i 2 strzykawkę o pojemności 5 ml z podziałką co 0,1 ml, co pozwala na odmierzenie odpowiedniej dawki wyznaczonej przez lekarza. Opiekun pacjenta umieszcza końcówkę strzykawkę doustnej wewnątrz policzka chorego i poprzez naciśnięcie tłoka podaje lek [5].

W związku z powyższym, w analizie przyjęto, że lek będzie podawany pacjentowi w domu. Pacjent otrzyma opakowania produktu leczniczego Epidyolex średnio 4 razy w roku (na pierwszej wizycie, a następnie co 3 miesiące, zgodnie z zapisami programu lekowego w zakresie częstotliwości monitorowania leczenia) [40].

Założono, że koszty podania i/lub wydania leków w programie zostaną rozliczone w ramach świadczenia „Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu (5.08.07.0000004)” z Katalogu świadczeń i zakresów – leczenie szpitalne – programy lekowe [39].

Tabela 14. Koszt jednostkowy świadczeń związanych z realizacją programu lekowego

Nazwa świadczenia (kod świadczenia)	Wartość punktowa ¹	Średnia cena punktu [PLN]	Koszt jednostkowy świadczenia [PLN]	Liczba wizyt ambulatoryjnych związanych z wydaniem leku ²	Koszt roczny wizyt ambulatoryjnych związanych z wydaniem leku
Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu (5.08.07.0000004)	108,16 pkt	1,00 zł/pkt	108,16 zł	4 wizyty / rok	432,64 zł

¹ Świadczenie „Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu (5.08.07.0000004)” z Katalogu świadczeń i zakresów – leczenie szpitalne – programy lekowe [39].

² Zgodnie z projektem programu lekowego.

Średni roczny koszt związany z podaniem/wydaniem kannabidiolu wynosi 432,64 zł.

3.8.6. Koszty diagnostyki i monitorowania w programie lekowym

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Epidyolex[®] przed rozpoczęciem leczenia kannabidiolem należy zbadać aktywność aminotransferaz w surowicy (aktywność AlAT i AspAT) oraz stężenia bilirubiny całkowitej. Powyższe parametry należy ocenić również po 1 miesiącu, 3 miesiącach i 6 miesiącach od rozpoczęcia leczenia kannabidiolem, a następnie okresowo lub zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

Zgodnie z powyższymi zaleceniami, stosowanie kannabidiolu jest związane z koniecznością monitorowania czynności wątroby. Lekarze biorący udział w tworzeniu założeń do modelu podkreślali, że u wszystkich pacjentów przyjmujących leki przeciwpadaczkowe regularnie wykonuje się takie badania. Niemniej jednak, ponieważ koszty rutynowego monitorowania związane z otrzymywaniem leków z grupy leków przeciwpadaczkowych będą takie same w obu ramionach, w analizie zastosowano podejście konserwatywne i przyjęto, że ww. badanie będzie dotyczyć pacjentów w ramieniu z CBD.

Koszt diagnostyki i monitorowania programu lekowego określono na podstawie kosztu świadczenia W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu (próby wątrobowe: ALT, AST, GGTP) [37, 38]. Założono, że badanie będzie wykonywane raz na 3 miesiące.

Tabela 15. Roczny koszt diagnostyki i monitorowania w programie lekowym

Nazwa świadczenia (kod świadczenia)	Ryczałt roczny (punkty)	Wycena punktowa [PLN]	Roczny koszt świadczenia [PLN]
Diagnostyka w programie leczenia	300,00 pkt (= 75,00 pkt ¹ × 4 ²)	1,00 zł/pkt	300,00 zł

¹ Koszt diagnostyki i monitorowania programu lekowego określono na podstawie kosztu świadczenia W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu (próby wątrobowe: ALT, AST, GGTP) [37, 38].

² Badania związane z diagnostyką będą wykonywane co 3 miesiące.

Roczny koszt diagnostyki i monitorowania leczenia kannabidiolem określono na poziomie 300 PLN.

3.8.7. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

Na podstawie wyników zamieszczonych w analizie klinicznej [22] można stwierdzić, że ogólny profil bezpieczeństwa analizowanej interwencji jest dobry. Częstość występowania poszczególnych ciężkich zdarzeń niepożądanych w grupie pacjentów stosujących kannabidiol była niska. W związku z tym, w ramach niniejszej analizy nie uwzględniono dodatkowych kosztów związanych z leczeniem ewentualnych zdarzeń niepożądanych.

3.8.8. Inne koszty związane z przebiegiem terapii i choroby

Leczenie DS i LGS wymaga stałej kontroli objawów chorobowych. Pacjent chory na DS i LGS nawet w przypadku niewielkiego nasilenia objawów wymaga stałej obserwacji lekarskiej. Po rozpoznaniu choroby należy regularnie zgłaszać się na badania kontrolne. Dzieci zwykle doświadczają słabego rozwoju umiejętności językowych i motorycznych i trudności w kontaktach z innymi. Pacjenci wymagają konsultacji wielospecjalistycznych, a w ciężkich atakach padaczki hospitalizacji.

Eksperti kliniczni biorący udział w procesie tworzenia założeń modelu wykorzystanego na potrzeby analizy ekonomicznej oraz wpływu na budżet określili dwa kluczowe etapy rozwoju człowieka, które determinują postępowanie z DS i LGS: przejście z dzieciństwa do dorosłości (dorastanie) i z wczesnej do późnej fazy dorosłości [32,]. Mają one wpływ na zużycie zasobów. Populację docelową stanowią osoby powyżej 2 roku życia, a zatem w modelu uwzględniono podział na pacjentów pediatrycznych (będących pod opieką neurologa dziecięcego) i dorosłych (leczonych w placówkach dla osób pełnoletnich).

Odnosnie do nich wejściowych rozważane są koszty związane z hospitalizacją, wizyty w Szpitalnym Oddziale Ratunkowym (SOR), wizyty lekarskiej/specjalistycznej (POZ, neurolog, psycholog, logopeda, fizjoterapeuta), kosztów badania obrazowego głowy (rezonans magnetyczny), oraz postępowania w przypadku ostrych napadów padaczkowych. Wyceny monetarnej wymienionych świadczeń określono na podstawie zarządzeń NFZ. Szczegóły dotyczące kosztów jednostkowych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16. Koszty jednostkowe innych świadczeń związanych z leczeniem pacjentów z DS i LGS

Parametr zużytych zasobów	Koszty jednostkowy [PLN]	Źródło	Opis/komentarz
Wizyta u lekarza rodzinnego/pielęgniarka POZ	nd*	Zarządzenie NFZ [42]	Należność za świadczeniobiorcę ma miejsce bez względu czy świadczeniobiorca skorzystał z porady w ramach Podstawowej Opieki Zdrowotnej czy też świadczenie nie zostało zrealizowane. Wobec powyższego w analizie nie uwzględniono kosztów wizyty u lekarza rodzinnego/pielęgniarki w ramach POZ, jako kosztów nieistotnych/nieróżniących.
Wizyta u neurologa/ neurologa dziecięcego	44,00 zł	Zarządzenie NFZ [55]	Jako koszt pojedynczej wizyty ambulatoryjnej przyjęto koszt świadczenia specjalistycznego 1-go typu (W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu) w zakresie neurologii/neurologii dziecięcej.
Wizyta u chirurga ortopedy/ chirurga ortopedy dziecięcego	44,00 zł	Zarządzenie NFZ [55]	Jako koszt pojedynczej wizyty ambulatoryjnej przyjęto koszt świadczenia specjalistycznego 1-go typu (W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu) w zakresie ortopedii i traumatologii narządu ruchu/dla dzieci.
Wizyta u stomatologa	280,14/rok (dzieci) 261,96/rok (dorosli)	Sprawozdanie z działalności NFZ [56]	Przyjęto roczny koszt obliczony w oparciu o dane ze Sprawozdania z działalności NFZ (rok 2021) o liczbie osób, którym udzielono świadczenia ogólnostomatologiczne i wartości tych świadczeń. Roczny koszt został dostosowany w modelu do przyjętej częstotliwości wizyt/cykl.
Leczenie ostrych napadów drgawkowych	0,00 (persp. NFZ) 95,00 (persp. wspólna)	Medycyna Praktyczna [57]	Uwzględniono terapię ratunkową midazolamem. Koszt za opakowanie produktu leczniczego Buccolam jest niezależne od mocy dawki (2,5 mg; 5 mg; 7,5 mg; 10 mg). Produkt nie jest refundowany.

Parametr zużytych zasobów	Koszty jednostkowy [PLN]	Źródło	Opis/komentarz
Hospitalizacja	593,66/ dzień	Statystyki NFZ za 2020 r. [43, 44]	Koszt hospitalizacji ustalono na poziomie średniego kosztu hospitalizacji związanej z diagnostyką i leczeniem padaczki (grupy A66 i A67).
Wizyta na oddziale ratunkowym (SOR)	593,66	Statystyki NFZ za 2020 r. [43, 44]	Finansowanie świadczeń udzielanych w SOR odbywa się w oparciu o stawkę ryczałtu dobowego. Kalkulacji ceny jednostki rozliczeniowej w SOR dokonuje się z uwzględnieniem liczby pacjentów i rodzaju zrealizowanych procedur medycznych oraz potencjału wykonawczego, rozumianego jako: personel medyczny, wyposażenie w sprzęt i aparaturę medyczną, a także możliwości diagnostyczno – terapeutyczne. Jak wynika z powyższego zapisu nie jest możliwe dokładne oszacowanie kosztu przyjęcia na SOR pacjenta, w związku z czym koszt ten ustalono na poziomie średniej wartości kosztów hospitalizacji związanych z diagnostyką i leczeniem padaczki (grupy A66 i A67) ważonej liczbą hospitalizacji. Przepisy nie określają maksymalnego czasu leczenia, jednak patrząc na cel i istotę działania SOR, czas hospitalizacji nie powinien przekraczać jednej doby, a zatem przyjęto taką samą wartość jak w przypadku średniego dziennego kosztu hospitalizacji.

nd – nie dotyczy;

*należność z tytułu udzielonych świadczeń finansowanych metodą kapitulacyjną stanowi sumę iloczynów liczby świadczeniobiorców albo uczniów objętych opieką w poszczególnych grupach i stawki miesięcznej stanowiącej 1/12 kapitulacyjnej stawki rocznej, z uwzględnieniem współczynników korygujących, jeśli zostały określone dla danego zakresu świadczeń

Dane dotyczące wykorzystanych zużytych zasobów w modelu określono na podstawie opinii ekspertów [32]. Szczegółowe dane przedstawiono w analizie ekonomicznej [24]. Ostatecznie, koszty leczenia pacjentów z LGS i DS naliczono w każdym roku tych pacjentów, którzy nie zmarli.

Tabela 17. Pozostałe koszty leczenia pacjenta z LGS, DS: podsumowanie (całkowite koszty NFZ / 3 miesiące)

Stan zdrowia	LGS		DS		
	Dzieci	Dorośli	Stan zdrowia	Dzieci	Dorośli
Brak napadów	■	■	Brak napadów	■	■
≤ 45 napadów	■	■	≤ 8 napadów	■	■
> 45 i ≤ 110 napadów	■	■	> 8 i ≤ 25 napadów	■	■
≥ 110 napadów	■	■	≥ 25 napadów	■	■

Tabela przedstawia wartości obliczone w analizie ekonomicznej [24].

Pozostałe koszty leczenia zależą od częstości napadów. Rozkład pacjentów według poszczególnych częstotliwości zacierpnięto z modelu ekonomicznego (zobacz rozdział 3.10.5, str. 39.) [24].

3.9. Charakterystyka populacji chorych

Dawka kannabidolu jest zależna od masy ciała pacjentów. W związku z powyższym w modelu uwzględniono 4 grupy wiekowe: 2-5 lat, 6-11 lat, 12-17 lat oraz 18-55 lat, aby umożliwić dokładniejsze oszacowanie dawek leczniczych. Mediana masy ciała, rozkład wieku i średnia wieku zostały skalkulowane bazując na wartościach dla populacji pacjentów przyjmujących klobazam (wartości wyjściowe, tj. *baseline*) we wszystkich ramionach badań GWPCARE3 i GWPCARE4 (LGS)/ GWPCARE1 i GWPCARE2 (DS).

Tabela 18. Charakterystyka wyjściowa populacji chorych na LGS

Stan zdrowia	Grupa wiekowa			
	2 - 5 lat	6 - 11 lat	12 - 17 lat	18 - 65 lat
Średni wiek	■	■	■	■
Odsetek kobiet	■	■	■	■
Udział liczby pacjentów z danej grupy wiekowej w skali łącznej liczby pacjentów	■	■	■	■
Mediana masy ciała [kg]	■	■	■	■

Tabela 19. Charakterystyka wyjściowa populacji chorych na DS

Stan zdrowia	Grupa wiekowa			
	2 - 5 lat	6 - 11 lat	12 - 17 lat	18 - 65 lat
Średni wiek	■	■	■	■
Odsetek kobiet	■	■	■	■
Udział liczby pacjentów z danej grupy wiekowej w skali łącznej liczby pacjentów	■	■	■	■
Mediana masy ciała [kg]	■	■	■	■

3.10. Prawdopodobieństwa zdarzeń

W niniejszej analizie uwzględniono następujące kategorie prawdopodobieństw:

- roczne prawdopodobieństwo przerwania terapii produktem leczniczym Epidyolex, np. z powodu zdarzeń niepożądanych;
- prawdopodobieństwo przerwania terapii produktem leczniczym Epidyolex z powodu braku odpowiednio wysokiej odpowiedzi na leczenie;
- prawdopodobieństwo zgonu z populacji ogólnej;
- prawdopodobieństwo zgonu związane z przebiegiem LGS lub DS;
- rozkład pacjentów według częstości napadów padaczkowych.

3.10.1. Roczne prawdopodobieństwo przerwania terapii produktem leczniczym Epidyolex

Roczne prawdopodobieństwo przerwania terapii produktem leczniczym Epidyolex przyjęto na poziomie danych z badań klinicznych GWPCARE5. Prawdopodobieństwo przerwania dotyczy przerwania terapii z powodu zdarzeń niepożądanych lub rezygnacji z terapii. Szczegóły danych zawierają Tabela 20 i Tabela 21.

Tabela 20. Roczne prawdopodobieństwo przerwania terapii produktem leczniczym Epidyolex: LGS

Parametr	Wartość parametru	Źródło danych / komentarz
Liczba pacjentów wycofanych z badania	■	GWPCARE5 (dane udostępnione przez Wnioskodawcę)

Parametr	Wartość parametru	Źródło danych / komentarz
Łączna liczba pacjentów włączonych do badania klinicznego	■	GWPCARES (dane udostępnione przez Wnioskodawcę)
Maksymalny okres obserwacji w badaniu klinicznym	■	GWPCARES (dane udostępnione przez Wnioskodawcę)
Wskaźnik prawdopodobieństwa	■	Obliczone według wzoru: ■
Prawdopodobieństwo roczne	■	Obliczone według wzoru: ■

Tabela 21. Roczne prawdopodobieństwo przerwania terapii produktem leczniczym Epidyolex: DS

Parametr	Wartość parametru	Źródło danych / komentarz
Liczba pacjentów wycofanych z badania	■	GWPCARES (dane udostępnione przez Wnioskodawcę)
Łączna liczba pacjentów włączonych do badania klinicznego	■	GWPCARES (dane udostępnione przez Wnioskodawcę)
Maksymalny okres obserwacji w badaniu klinicznym	■	GWPCARES (dane udostępnione przez Wnioskodawcę)
Wskaźnik prawdopodobieństwa	■	Obliczone według wzoru: ■
Prawdopodobieństwo roczne	■	Obliczone według wzoru: ■

W kalkulacjach przyjęto, że przerwanie terapii ma miejsce średnio w połowie roku.

3.10.2. Prawdopodobieństwo zakończenia terapii kannabidiolem z powodu braku prognozy odpowiedzi na leczenie

W związku z zapisami wnioskowanego programu lekowego w obliczeniach uwzględniono zasady dotyczące wyłączenia z programu z powodu braku adekwatnej odpowiedzi ocenianej po 6, 12 i 24 miesiącach od rozpoczęcia terapii (ang. *stopping rule*) [40]. Pacjenci przerywają leczenie kannabidiolem, jeśli nie osiągną co najmniej 30% zmniejszenia częstości napadów (zgodnie z rekomendacjami NICE [32]). W każdym punkcie czasowym zasada ta jest stosowana jako jednorazowy wskaźnik przerwania leczenia, uzyskany na podstawie danych z badań klinicznych (GWPCARE4 [58] dla LGS / GWPCARE2 [59] dla DS; subpopulacja pacjentów stosujących klobazam) i obliczony jako odsetek pacjentów, u których nie uzyskano zmniejszenia liczby napadów drgawkowych o $\geq 30\%$, ale którzy osiągnęli ten wynik w poprzednim punkcie czasowym.

Tabela 22. Odsetki pacjentów przerywających leczenie z powodu braku adekwatnej odpowiedzi (*stopping rule*)

Stan modelu/ częstość napadów	Wartość wskaźnika <i>stopping rule</i>		
	w 6 miesiącu	w 12 miesiącu	w 24 miesiącu
Zespół Lennox-Gastauta			
Bez napadów	■	■	■

Stan modelu/ częstota napadów	Wartość wskaźnika <i>stopping rule</i>		
	w 6 miesiącu	w 12 miesiącu	w 24 miesiącu
≤ 45 napadów	■	■	■
> 45 i ≤ 110 napadów	■	■	■
> 110 napadów	■	■	■
Zespół Dravet			
Bez napadów	■	■	■
≤ 8 napadów	■	■	■
> 8 i ≤ 25 napadów	■	■	■
> 25 napadów	■	■	■

W kalkulacjach przyjęto, że przerwanie terapii ma miejsce średnio w połowie roku.

3.10.3. Prawdopodobieństwo zgonu z populacji ogólnej Polski

Uwzględniono prawdopodobieństwo zgonu odpowiadające populacji ogólnej Polski oraz prawdopodobieństwo zgonu związane z przebiegiem LGS lub DS. Odnośnie prawdopodobieństwa zgonu z populacji ogólnej Polski przyjęto dane Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) [45]. Dane GUS przedstawiają prawdopodobieństwo zgonu w zależności od płci, wobec czego w analizie wpływu na budżet uwzględniono proporcje płcie występujące w badaniu klinicznym. Szczegółowe dane przedstawia Tabela 23. W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono obliczenia bez uwzględnienia śmiertelności.

Tabela 23. Roczne prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej

Wiek	Prawdopodobieństwa dotyczące płci męskiej			Prawdopodobieństwa dotyczące płci żeńskiej			Łącznie
	Roczne prawdopodobieństwo zgonu	Odsetek w danym cyklu	Odsetek skorygowany o prawdopodobieństwo zgonu	Roczne prawdopodobieństwo zgonu	Odsetek w danym cyklu	Odsetek skorygowany o prawdopodobieństwo zgonu	
0	0,0039	0,5828	0,5828	0,0032	0,4172	0,4172	0,0036
1	0,0003	0,5805	0,5826	0,0002	0,4159	0,4174	0,0002
2	0,0002	0,5804	0,5826	0,0001	0,4158	0,4174	0,0002
3	0,0002	0,5802	0,5826	0,0001	0,4158	0,4174	0,0001
4	0,0001	0,5802	0,5826	0,0001	0,4157	0,4174	0,0001
5	0,0001	0,5801	0,5825	0,0001	0,4157	0,4175	0,0001
6	0,0001	0,5800	0,5825	0,0001	0,4157	0,4175	0,0001
7	0,0001	0,5800	0,5825	0,0001	0,4156	0,4175	0,0001
8	0,0001	0,5799	0,5825	0,0001	0,4156	0,4175	0,0001
9	0,0001	0,5799	0,5825	0,0001	0,4156	0,4175	0,0001
10	0,0001	0,5798	0,5825	0,0001	0,4155	0,4175	0,0001
11	0,0001	0,5798	0,5825	0,0001	0,4155	0,4175	0,0001
12	0,0001	0,5797	0,5825	0,0001	0,4155	0,4175	0,0001
13	0,0001	0,5796	0,5825	0,0001	0,4154	0,4175	0,0001
14	0,0002	0,5796	0,5825	0,0001	0,4154	0,4175	0,0002
15	0,0002	0,5795	0,5825	0,0002	0,4153	0,4175	0,0002

Wiek	Prawdopodobieństwa dotyczące płci męskiej			Prawdopodobieństwa dotyczące płci żeńskiej			Łącznie
	Roczne prawdopodobieństwo zgonu	Odsetek w danym cyklu	Odsetek skorygowany o prawdopodobieństwo zgonu	Roczne prawdopodobieństwo zgonu	Odsetek w danym cyklu	Odsetek skorygowany o prawdopodobieństwo zgonu	
16	0,0003	0,5793	0,5825	0,0002	0,4153	0,4175	0,0002
17	0,0004	0,5792	0,5825	0,0002	0,4152	0,4175	0,0003
18	0,0005	0,5789	0,5824	0,0002	0,4151	0,4176	0,0004
19	0,0006	0,5786	0,5823	0,0002	0,4150	0,4177	0,0005
20	0,0007	0,5783	0,5822	0,0003	0,4149	0,4178	0,0005
21	0,0008	0,5779	0,5821	0,0003	0,4148	0,4179	0,0006
22	0,0009	0,5774	0,5820	0,0003	0,4147	0,4180	0,0006
23	0,0009	0,5769	0,5818	0,0003	0,4146	0,4182	0,0007
24	0,0010	0,5763	0,5817	0,0003	0,4145	0,4183	0,0007
25	0,0010	0,5758	0,5815	0,0003	0,4144	0,4185	0,0007
26	0,0011	0,5752	0,5813	0,0003	0,4143	0,4187	0,0008
27	0,0011	0,5746	0,5811	0,0003	0,4141	0,4189	0,0008
28	0,0012	0,5739	0,5809	0,0003	0,4140	0,4191	0,0008
29	0,0013	0,5732	0,5807	0,0003	0,4139	0,4193	0,0009
30	0,0014	0,5725	0,5805	0,0004	0,4138	0,4195	0,0009
31	0,0014	0,5717	0,5802	0,0004	0,4136	0,4198	0,0010
32	0,0016	0,5709	0,5800	0,0004	0,4135	0,4200	0,0011
33	0,0017	0,5700	0,5797	0,0005	0,4133	0,4203	0,0012
34	0,0018	0,5691	0,5794	0,0005	0,4131	0,4206	0,0013
35	0,0019	0,5680	0,5791	0,0006	0,4129	0,4209	0,0014
36	0,0021	0,5669	0,5788	0,0006	0,4126	0,4212	0,0015
37	0,0022	0,5658	0,5784	0,0007	0,4124	0,4216	0,0016
38	0,0024	0,5645	0,5780	0,0008	0,4121	0,4220	0,0017
39	0,0026	0,5632	0,5776	0,0008	0,4118	0,4224	0,0018
40	0,0028	0,5617	0,5772	0,0009	0,4115	0,4228	0,0020
41	0,0030	0,5602	0,5768	0,0010	0,4111	0,4232	0,0021
42	0,0033	0,5585	0,5763	0,0011	0,4107	0,4237	0,0023
43	0,0036	0,5567	0,5757	0,0012	0,4102	0,4243	0,0026
44	0,0039	0,5547	0,5752	0,0013	0,4097	0,4248	0,0028
45	0,0043	0,5525	0,5745	0,0015	0,4092	0,4255	0,0031
46	0,0047	0,5502	0,5738	0,0016	0,4086	0,4262	0,0034
47	0,0052	0,5476	0,5731	0,0018	0,4079	0,4269	0,0038
48	0,0058	0,5447	0,5723	0,0021	0,4072	0,4277	0,0042
49	0,0064	0,5416	0,5713	0,0023	0,4063	0,4287	0,0046
50	0,0070	0,5381	0,5703	0,0026	0,4054	0,4297	0,0051
51	0,0077	0,5344	0,5693	0,0029	0,4043	0,4307	0,0056
52	0,0085	0,5303	0,5681	0,0032	0,4032	0,4319	0,0062

Wiek	Prawdopodobieństwa dotyczące płci męskiej			Prawdopodobieństwa dotyczące płci żeńskiej			Łącznie
	Roczne prawdopodobieństwo zgonu	Odsetek w danym cyklu	Odsetek skorygowany o prawdopodobieństwo zgonu	Roczne prawdopodobieństwo zgonu	Odsetek w danym cyklu	Odsetek skorygowany o prawdopodobieństwo zgonu	
53	0,0093	0,5258	0,5668	0,0035	0,4019	0,4332	0,0068
54	0,0102	0,5209	0,5653	0,0039	0,4005	0,4347	0,0074
55	0,0111	0,5156	0,5638	0,0043	0,3989	0,4362	0,0081
56	0,0122	0,5099	0,5621	0,0047	0,3972	0,4379	0,0089
57	0,0134	0,5037	0,5602	0,0052	0,3954	0,4398	0,0098
58	0,0147	0,4969	0,5582	0,0058	0,3933	0,4418	0,0107
59	0,0161	0,4897	0,5560	0,0064	0,3910	0,4440	0,0118
60	0,0177	0,4818	0,5536	0,0071	0,3885	0,4464	0,0129
61	0,0193	0,4733	0,5509	0,0078	0,3858	0,4491	0,0141
62	0,0211	0,4641	0,5480	0,0086	0,3828	0,4520	0,0154
63	0,0230	0,4544	0,5449	0,0095	0,3795	0,4551	0,0168
64	0,0250	0,4439	0,5415	0,0104	0,3759	0,4585	0,0183
65	0,0271	0,4328	0,5378	0,0114	0,3720	0,4622	0,0199
66	0,0294	0,4211	0,5338	0,0125	0,3677	0,4662	0,0215
67	0,0318	0,4087	0,5295	0,0138	0,3631	0,4705	0,0233
68	0,0342	0,3957	0,5249	0,0151	0,3581	0,4751	0,0251
69	0,0367	0,3822	0,5201	0,0166	0,3527	0,4799	0,0270
70	0,0393	0,3682	0,5149	0,0183	0,3468	0,4851	0,0291
71	0,0420	0,3537	0,5095	0,0201	0,3405	0,4905	0,0313
72	0,0450	0,3389	0,5039	0,0222	0,3336	0,4961	0,0337
73	0,0483	0,3236	0,4980	0,0245	0,3262	0,5020	0,0363
74	0,0520	0,3080	0,4918	0,0269	0,3183	0,5082	0,0393
75	0,0561	0,2920	0,4853	0,0297	0,3097	0,5147	0,0425
76	0,0606	0,2756	0,4784	0,0328	0,3005	0,5216	0,0461
77	0,0657	0,2589	0,4711	0,0362	0,2906	0,5289	0,0501
78	0,0714	0,2419	0,4634	0,0401	0,2801	0,5366	0,0546
79	0,0777	0,2246	0,4551	0,0446	0,2689	0,5449	0,0597
80	0,0848	0,2071	0,4464	0,0499	0,2569	0,5536	0,0655
81	0,0927	0,1896	0,4372	0,0560	0,2441	0,5628	0,0720
82	0,1014	0,1720	0,4274	0,0632	0,2304	0,5726	0,0795
83	0,1111	0,1546	0,4173	0,0715	0,2159	0,5827	0,0880
84	0,1215	0,1374	0,4067	0,0809	0,2004	0,5933	0,0974
85	0,1328	0,1207	0,3958	0,0914	0,1842	0,6042	0,1078
86	0,1448	0,1047	0,3848	0,1030	0,1674	0,6152	0,1191
87	0,1573	0,0895	0,3735	0,1154	0,1501	0,6265	0,1311
88	0,1702	0,0754	0,3623	0,1286	0,1328	0,6377	0,1437
89	0,1836	0,0626	0,3510	0,1426	0,1157	0,6490	0,1570

Wiek	Prawdopodobieństwa dotyczące płci męskiej			Prawdopodobieństwa dotyczące płci żeńskiej			Łącznie
	Roczne prawdopodobieństwo zgonu	Odsetek w danym cyklu	Odsetek skorygowany o prawdopodobieństwo zgonu	Roczne prawdopodobieństwo zgonu	Odsetek w danym cyklu	Odsetek skorygowany o prawdopodobieństwo zgonu	
90	0,1972	0,0511	0,3400	0,1573	0,0992	0,6600	0,1709
91	0,2112	0,0410	0,3292	0,1727	0,0836	0,6708	0,1854
92	0,2256	0,0324	0,3187	0,1889	0,0692	0,6813	0,2006
93	0,2403	0,0251	0,3088	0,2058	0,0561	0,6912	0,2164
94	0,2552	0,0190	0,2994	0,2233	0,0446	0,7006	0,2329
95	0,2705	0,0142	0,2906	0,2413	0,0346	0,7094	0,2498
96	0,2858	0,0103	0,2826	0,2597	0,0263	0,7174	0,2671
97	0,3012	0,0074	0,2754	0,2783	0,0194	0,7246	0,2846
98	0,3166	0,0052	0,2690	0,2970	0,0140	0,7310	0,3022
99	0,3319	0,0035	0,2635	0,3155	0,0099	0,7365	0,3199
100	0,3470	0,0024	0,2588	0,3339	0,0068	0,7412	0,3373

3.10.4. Prawdopodobieństwo zgonu związane z przebiegiem DS i LGS

Pacjenci z DS i LGS mają większe ryzyko zgonu w porównaniu z populacją ogólną [23]. Wobec powyższego w analizie wpływu na budżet uwzględniono prawdopodobieństwo zgonu odpowiadające populacji ogólnej Polski oraz prawdopodobieństwo zgonu związane z przebiegiem LGS lub DS. Śmiertelność dodatkową związaną z LGS lub DS ustalono na poziomie 1,58% rocznie [46]. Nie odnaleziono danych odpowiednich dla LGS, wobec czego dla LGS przyjęto dane odpowiadające. Z konsultacji eksperckich wynika, że takie założenie jest racjonalne.

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono obliczenia bez uwzględnienia śmiertelności.

3.10.5. Rozkład pacjentów według częstości napadów padaczkowych

Tabela 24 oraz Tabela 25 przedstawiają wyniki modelowania przebiegu terapii w pierwszych 12 miesiącach leczenia. Wartości pochodzą z modelu z analizy ekonomicznej [24].

Tabela 24. Wyniki modelowania przebiegu terapii w pierwszych 12 miesiącach: LGS

	LGS: Epidyolex + SoC				LGS: SoC				
	Brak napadów	≤ 45 napadów	> 45 i ≤ 110 napadów	≥ 110 napadów	Brak napadów	≤ 45 napadów	> 45 i ≤ 110 napadów	≥ 110 napadów	Łącznie
Po 1. cyklu modelu	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Po 2. cyklu modelu	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Po 3. cyklu modelu	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Po 4. cyklu modelu	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Rozkład pacjentów w modelowaniu przebiegu choroby									
Rozkład pacjentów w modelowaniu przebiegu choroby, rozkład znormalizowany do 100%									
Po 1. cyklu modelu	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Po 2. cyklu modelu	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Po 3. cyklu modelu	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Po 4. cyklu modelu	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Średnia z 4 cykli modelu (roczny okres leczenia)									
Średnia z 4 cykli modelu (roczny okres leczenia)	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Średnia z 4 cykli modelu (roczny okres leczenia) w populacji pacjentów, u których występowały wciąż napady padaczkowe									
Średnia z 4 cykli modelu (roczny okres leczenia)	█	█	█	█	█	█	█	█	█

Tabela 25. Wyniki modelowania przebiegu terapii w pierwszych 12 miesiącach: DS

	LGS: Epidyolex + SoC				LGS: SoC				
	Brak napadów	≤ 45 napadów	> 45 i ≤ 110 napadów	≥ 110 napadów	Brak napadów	≤ 45 napadów	> 45 i ≤ 110 napadów	≥ 110 napadów	Łącznie
Rozkład pacjentów w modelowaniu przebiegu choroby									
Po 1. cyklu modelu	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Po 2. cyklu modelu	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Po 3. cyklu modelu	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Po 4. cyklu modelu	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Rozkład pacjentów w modelowaniu przebiegu choroby, rozkład znormalizowany do 100%									
Po 1. cyklu modelu	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Po 2. cyklu modelu	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Po 3. cyklu modelu	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Po 4. cyklu modelu	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Średnia z 4 cykli modelu (roczny okres leczenia)									
Średnia z 4 cykli modelu (roczny okres leczenia)	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Średnia z 4 cykli modelu (roczny okres leczenia) w populacji pacjentów, u których występowały wciąż napady padaczkowe									
Średnia z 4 cykli modelu (roczny okres leczenia)	■	■	■	■	■	■	■	■	■

3.11. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia

3.11.1. Zestawienie wyników obliczeń dotyczących liczebności populacji docelowej

Tabela 26 przedstawia wynikowe oszacowania dotyczące liczebności populacji leczonej produktem leczniczym Epidyolex.

Tabela 26. Wyniki dotyczące oszacowania liczebności populacji leczonej produktem leczniczym Epidyolex

	2023	2024	2025	2026	2027
Liczba ludności Polski w wieku 2+	37 307 036	37 260 148	37 213 318	37 166 548	37 119 836
Populacja docelowa ^a	█	█	█	█	█
Odsetek chorych z zdiagnozowanych		█	█	█	█
Liczba pacjentów, którzy zmarli (w danym roku) ^c		█	█	█	█
Łączna liczebność populacji docelowej (z uwzględnieniem chorobowości, zapadalności i śmiertelności) ^d	█	█	█	█	█
Liczba pacjentów przerywających terapię (w danym roku)	█	█	█	█	█
Liczba pacjentów kończących terapię z powodu braku skuteczności (w danym roku)	█	█	█	█	█
Łączna skumulowana liczba pacjentów przerywających albo kończących terapię	█	█	█	█	█
Liczba pacjentów kwalifikujących się do terapii produktem leczniczym Epidyolex ^{e,f}	█	█	█	█	█
Liczba pacjentów leczonych kannabidiolem	█	█	█	█	█

^a Populacja docelowa obliczona została w oparciu o chorobowość, zapadalność i śmiertelność, które wyznaczono dla poprzedniego roku.

^b Liczba nowych przypadków została obliczona w oparciu o liczbę urodzeń z roku o dwa lata wcześniejszego dla DS i populacji w wieku 0-14 dla LGS.

^c Liczba pacjentów, którzy zmarli została obliczona dla danego roku; w kalkulacjach liczebności populacji docelowej liczbę pacjentów, którzy zmarli uwzględnia się w obliczeniach liczebności dla następnego roku.

^d Populacja docelowa obliczona została w oparciu o chorobowość i zapadalność dla danego roku oraz śmiertelność z poprzedniego roku.

^e Łączna liczebność populacji docelowej pomniejszona o łączną liczbę pacjentów przerywających albo kończących terapię.

^f Przyjęto, że w pierwszym roku wszyscy pacjenci kwalifikują się do leczenia terapii produktem leczniczym Epidyolex.

Liczebność populacji docelowej została oszacowana w kolejnych latach na poziomie █
█ pacjentów. Liczbę chorych na DS szacuje się na █ pacjentów, natomiast chorych na LGS - █ (szczegółowe wyniki z rozróżnieniem na DS i LGS przedstawiono w rozdziale 6.4, str. 59.)

Prognoza liczby pacjentów leczonych produktem leczniczym Epidyolex wskazuje, że w kolejnych latach leczonych będzie: █ pacjentów. Liczbę leczonych chorych na DS szacuje się na █, natomiast leczonych chorych na LGS – █ (zobacz rozdział 6.4, str. 59.)

3.11.2. Analiza podstawowa

Prognoza finansowa obejmuje przedstawienie rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej

technologii przy założeniach scenariusza istniejącego i nowego oraz przedstawienie wyników inkrementalnych, tj. różnicy pomiędzy kosztami scenariusza nowego oraz istniejącego.

Tabela 27 oraz Wykres 1 przedstawiają wyniki analizy wpływu na budżet.

Tabela 27. Wyniki analizy wpływu na budżet

Kategoria wyniku		1. rok	2. rok	3. rok	4. rok	5. rok
Wyniki ogólne analizy wpływu na budżet						
Scenariusz nowy		████████	████████	████████	████████	████████
Scenariusz istniejący		████████	████████	████████	████████	████████
Wynik inkrementalny		████████	████████	████████	████████	████████
Wyniki analizy wpływu na budżet uwzględniające jedynie koszty leków						
Scenariusz nowy	Kannabidiol	████████	████████	████████	████████	████████
	Produkt leczniczy Epidyolex: liczba zrefundowanych opakowań	████████	████████	████████	████████	████████
	Standardowe postępowanie terapeutyczne (SoC)	████████	████████	████████	████████	████████
	Łącznie	████████	████████	████████	████████	████████
Scenariusz istniejący	Standardowe postępowanie terapeutyczne (SoC)	████████	████████	████████	████████	████████
Wynik inkrementalny		████████	████████	████████	████████	████████
Wyniki analizy wpływu na budżet uwzględniające jedynie świadczenia opieki medycznej						
Scenariusz nowy	Koszt kwalifikacji do programu lekowego	████████	████████	████████	████████	████████
	Hospitalizacje	████████	████████	████████	████████	████████
	Wizyty ambulatoryjne i monitorowanie w ramach programu lekowego	████████	████████	████████	████████	████████
	Łącznie	████████	████████	████████	████████	████████
Scenariusz istniejący	Hospitalizacje	████████	████████	████████	████████	████████
	Wizyty ambulatoryjne	████████	████████	████████	████████	████████
	Łącznie	████████	████████	████████	████████	████████
Wynik inkrementalny	Koszt kwalifikacji do programu lekowego	████████	████████	████████	████████	████████
	Hospitalizacje	████████	████████	████████	████████	████████
	Wizyty ambulatoryjne i monitorowanie w ramach programu lekowego	████████	████████	████████	████████	████████
	Łącznie	-1 047 866 zł	-848 289 zł	-726 795 zł	-563 801 zł	-366 911 zł

Wykres 1. Wyniki analizy wpływu na budżet.



W scenariuszu nowym koszty roczne w kolejnych latach horyzontu czasowego oszacowano na: [redacted]. W scenariuszu istniejącym koszty roczne w kolejnych latach oszacowano na: [redacted]. Wprowadzenie refundacji produktu leczniczego Epidyolex wiązałyby się w kolejnych 5 latach ze wzrostem rocznych wydatków na poziomie: [redacted].

Wzrost wydatków wyniknie ze wzrostu wydatków na refundację leków. W kolejnych latach wzrost wydatków na leki wyniesie: [redacted].

Jednocześnie należy zauważyć, że w kolejnych latach redukcji ulegną koszty świadczeń opieki medycznej, ulegając zmniejszeniu o: 1 mln zł, 0,8 mln zł, 0,7 mln zł, 0,6 mln zł oraz 0,4 mln zł. Koszty hospitalizacji zmniejszą się o maksymalnie 1 mln rocznie.

Szczegółowe wyniki kosztowe z rozróżnieniem na wskazania DS i LGS przedstawiono w załączniku (rozdział 6.4, str. 59.)

3.11.3. Analiza wrażliwości

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia oceniono wpływ zmiany kluczowych parametrów na wyniki analizy podstawowej. W poniższej tabeli przedstawiono w formie tabelarycznej zestawienie parametrów wraz z określeniem zakresu zmienności wartości oraz uzasadnieniem zakresu zmienności tych parametrów.

Tabela 28. Założenia wariantów analizy wrażliwości

Parametr, którego dotyczy wariant analizy wrażliwości	Wartość/założenie		Źródło/ uzasadnienie zakresów zmienności w analizie wrażliwości
	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości	
Wpływ stosowania CBD na zużycie innych leków przeciwpadaczkowych (wariant 1.)	Brak wpływu	Zużycie innych leków przeciwpadaczkowych: -10% w stosunku do wartości wyjściowej	Uwzględnienie potencjalnego wpływu CBD na zużycie innych leków przeciwpadaczkowych.
	[redacted]	-10% wartości wyjściowej	

Parametr, którego dotyczy wariant analizy wrażliwości	Wartość/założenie		Źródło/ uzasadnienie zakresów zmienności w analizie wrażliwości
	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości	
Chorobowość (wariant 2. i 3.)		+10% wartości wyjściowej	Oszacowanie wpływu na budżet przy ewentualnej zmianie wartości parametru (założenia własne).
Zapadalność (wariant 4. i 5.)		-10% wartości wyjściowej +10% wartości wyjściowej	Oszacowanie wpływu na budżet przy ewentualnej zmianie wartości parametru (założenia własne).
Udziały CBD w liczbie pacjentów z DS i LGS (wariant 6. i 7.)	W oparciu o konsultacje eksperckie	-10% wartości wyjściowej +10% wartości wyjściowej	Oszacowanie wpływu na budżet przy ewentualnej zmianie wartości parametru (założenia własne).
Śmiertelność (wariant 8.)	W oparciu o śmiertelność z populacji ogólnej oraz śmiertelność związaną z LGS/DS	Brak uwzględnienia śmiertelności.	Oszacowanie wpływu na budżet przy ewentualnej zmianie wartości parametru (założenia własne).
Obliczenia oparte jedynie na chorobowości, tj. zapadalność i śmiertelność nie uwzględnione (wariant 9.)	Zgodnie z analizą podstawową	Brak uwzględnienia zapadalności i śmiertelności.	Oszacowanie wpływu na budżet przy uwzględnieniu jedynie chorobowości.
Koszt jednostkowy produktu leczniczego Epidyolex (warianty dodatkowe: 10. i 11.)	Zgodnie z wnioskowanymi warunkami refundacji	-10% wartości wyjściowej +10% wartości wyjściowej	Oszacowanie wpływu na budżet przy ewentualnej zmianie wartości parametru (założenia własne).

Tabela 29 przedstawia wyniki analizy wrażliwości, w tym – wariantów skrajnych.

Tabela 29. Wyniki analizy wrażliwości oraz wariantów skrajnych

Kategoria wyniku		1. rok	2. rok	3. rok	4. rok	5. rok
Analiza podstawowa	Scenariusz nowy					
	W tym koszt CBD					
	Scenariusz istniejący					
	Wynik inkrementalny					
Analiza wrażliwości						
Wariant 1. Zużycie innych leków przeciwpadaczkowych : -10%	Scenariusz nowy					
	W tym koszt CBD					
	Scenariusz istniejący					
	Wynik inkrementalny					
Wariant 2. Chorobowość -10% (wariant minimalny analizy wrażliwości)	Scenariusz nowy					
	W tym koszt CBD					
	Scenariusz istniejący					
	Wynik inkrementalny					
Wariant 3. Chorobowość +10% (wariant maksymalny analizy wrażliwości)	Scenariusz nowy					
	W tym koszt CBD					
	Scenariusz istniejący					
	Wynik inkrementalny					
Wariant 4. Zapadalność -10%	Scenariusz nowy					
	W tym koszt CBD					
	Scenariusz istniejący					
	Wynik inkrementalny					

Kategoria wyniku		1. rok	2. rok	3. rok	4. rok	5. rok
Wariant 5. Zapadalność +10%	Scenariusz nowy					
	W tym koszt CBD					
	Scenariusz istniejący					
	Wynik inkrementalny					
Wariant 6. Udziały CBD w liczbie pacjentów z LGS/DS: -10%	Scenariusz nowy					
	W tym koszt CBD					
	Scenariusz istniejący					
	Wynik inkrementalny					
Wariant 7. Udziały CBD w liczbie pacjentów z LGS/DS: +10%	Scenariusz nowy					
	W tym koszt CBD					
	Scenariusz istniejący					
	Wynik inkrementalny					
Wariant 8. Śmiertelność nie uwzględniona	Scenariusz nowy					
	W tym koszt CBD					
	Scenariusz istniejący					
	Wynik inkrementalny					
Wariant 9. Zapadalność oraz śmiertelność nie uwzględnione	Scenariusz nowy					
	W tym koszt CBD					
	Scenariusz istniejący					
	Wynik inkrementalny					
Wariant cenowe kannabidiolu						
Wariant dodatkowy 10. Koszt CBD: -10%	Scenariusz nowy					
	W tym koszt CBD					
	Scenariusz istniejący					
	Wynik inkrementalny					
Wariant dodatkowy 11. Koszt CBD: +10%	Scenariusz nowy					
	W tym koszt CBD					
	Scenariusz istniejący					
	Wynik inkrementalny					

Realizacja wszystkich wariantów dodatkowej analizy wrażliwości nie spowodowała zmiany wniosków w odniesieniu do wyników analizy podstawowej – finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych wiąże się z dodatkowymi wydatkami dla płatnika publicznego.

W wariantcie minimalnym wprowadzenie refundacji produktu leczniczego Epidyolex wiązałoby się w kolejnych 5 latach ze wzrostem rocznych wydatków na poziomie: [REDACTED]

W wariantcie maksymalnym wynik inkrementalny wyniósł: [REDACTED]

3.11.4. Aktualne roczne wydatki płatnika publicznego

Nie odnaleziono analiz przedstawiających aktualne roczne wydatki płatnika publicznego na leczenia chorych na DS i LGS. Wydatki takie można oszacować uwzględniając oszacowania przedstawione w niniejszej analizie. Koszt związany ze scenariuszem istniejącym w 1. roku oszacowano na poziomie około 20 mln zł, co można przyjąć jako kwotę odpowiadającą aktualnym rocznym wydatkom płatnika.

3.12. Ograniczenia i dyskusja

Ograniczenia

W analizie uwzględniono zużycie zasobów dotyczących wizyt w poradniach specjalistycznych oraz hospitalizacji. Koszty te opisano jako koszty inne niż koszty leków oraz koszty podania leków i koszty monitorowania przebiegu leczenia, czyli były to koszty wizyt ambulatoryjnych, koszty hospitalizacji oraz koszty obrazowania związane z przebiegiem choroby (w tym m.in. leczeniem napadów padaczkowych). Koszty jednostkowe dla uwzględnionych zasobów wyznaczono w oparciu o polskie dane kosztowe, jednak zużycie zasobów przyjęto na poziomie zużycia wyznaczonego dla warunków angielskich. Dane brytyjskie mogą nie odpowiadać do końca warunkom polskim. Pomimo powyższego oszacowania wskazały, że w kolejnych latach redukcji ulegną koszty świadczeń opieki medycznej, ulegając zmniejszeniu o: 1 mln zł, 0,8 mln zł, 0,7 mln zł, 0,6 mln zł oraz 0,4 mln zł. Koszty hospitalizacji zmniejszą się o maksymalnie 1 mln rocznie.

Oprócz opisanych powyżej danych dotyczących zużycia zasobów związanych z przebiegiem DS i LGS w analizie uwzględniono również świadczenia związane z leczeniem w ramach wnioskowanego programu lekowego. Powyższe skutkuje potencjalnym nieznacznym zawyżeniem kosztów świadczeń w przypadku leczenia kannabidiolem, gdyż mogą być podwójnie naliczone świadczenia związane z monitorowaniem przebiegu terapii.

Odnosnie do wniosków Ministra Zdrowia w sprawie zbadania zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu, zarówno Prezes AOTMiT, jak i Rada Przejrzystości przy AOTMiT rekomendowali refundację produktu leczniczego Epidyolex [27, 28, 29, 30, 31, 64]. Wobec powyższego możliwe jest, że część populacji docelowej aktualnie stosuje już produkt leczniczy Epidyolex. W niniejszej analizie nie ujęto możliwości stosowania produktu leczniczego Epidyolex w ramach aktualnej praktyki klinicznej, co wynikało z braku danych. W analizie przyjęto zatem, że aktualnie w populacji docelowej stosowane jest standardowe postępowanie terapeutyczne bez uwzględnienia kannabidiolu. Jest to założenie konserwatywne, tj. zawyżające koszty inkrementalne.

Mocne strony

Model służący obliczeniom na potrzeby analizy wpływu na budżet został zaprojektowany tak, aby zapewnić łatwość adaptacji do różnych krajów i różnych płatników za świadczenia zdrowotne. Interfejs dostosowano tak aby był intuicyjny i zapewniał użytkownikowi szereg opcji wprowadzania danych wejściowych modelu w celu dostosowania do lokalnych warunków rynkowych, w tym liczebności populacji ogólnej, opcji walutowych, prostego instrumentu podziału ryzyka (obniżka ceny), alternatywnych wartości chorobowości, zapadalności i śmiertelności oraz wprowadzenia kosztów jednostkowych. Model oryginalnie posłużył obliczeniom na potrzeby submisji w Wielkiej Brytanii dla wskazania TSC.

Dostępne są nieliczne opublikowane i aktualne dane dotyczące chorobowości, zapadalności oraz śmiertelności. Jako punkt wyjścia do oszacowań epidemiologicznych wykorzystano dane pochodzące z przeglądu literatury. W związku z wykorzystaniem danych zagranicznych, zdecydowano, że oszacowania oparte na zagranicznych danych epidemiologicznych wymagają skonsultowania z polskimi ekspertami klinicznymi. Przeprowadzone zostało zatem badanie ankietowe zapewniające walidację wykorzystanych danych epidemiologicznych oraz oszacowań liczebności populacji docelowej. Badanie ankietowe zostało przeprowadzone z dwójgiem polskich ekspertów klinicznych specjalizujących się w leczeniu chorych z napadami padaczkowymi, w tym – chorych

rozważaniu stosowania produktów na bazie konopi do użytku medycznego w padaczce odpornej na leczenie u dzieci [63].

Stosowanie leków oraz wyrobów medycznych wytwarzanych z roślin, z których wytwarzane są również narkotyki może powodować społeczny niepokój, gdyż leki mogą być postrzegane jako bezpośrednio związane z narkotykami. Produkt leczniczy Epidyolex zawiera oczyszczony kannabidiol i jest wolny od tetrahydrokannabinolu (THC), będącego środkiem psychoaktywnym. Wprowadzenie refundacji produktu leczniczego zarejestrowanego w procedurze centralnej (Europejska Agencja Leków) powinno zapewnić społeczeństwo, że produkt leczniczy Epidyolex nie może być postrzegany jako związany z narkotykiem (konopie). Wprowadzenie refundacji produktu leczniczego Epidyolex powinno tym samym unormować możliwości stosowania pochodnych konopii, do możliwości stosowania produktu leczniczego Epidyolex.

Aktualnie w Polsce, jak również i w skali świata, nie istnieje jeden ani nawet kilka ściśle wyodrębnionych schematów terapeutycznych. W leczeniu chorych na DS i LGS można stosować wiele leków przeciwpadaczkowych i wybór danego leku lub danego skojarzenia leków zależy od wielu czynników, obejmując profil bezpieczeństwa, skuteczność oraz drogę podania, gdyż część pacjentów nie akceptuje przyjmowania tabletek. W związku z powyższym jako technologię alternatywną wobec kannabidiolu przyjęto standardowe postępowanie terapeutyczne, na które składa się wiele leków. Należy zauważyć, że produkt leczniczy Epidyolex jest dostępny w postaci roztworu doustnego co może ułatwiać podawanie pacjentowi, w sytuacji, gdy nie jest możliwe przyjmowanie tabletek.

Istotną kwestią wartą przedyskutowania jest zagadnienie leczenia wspomagającego w terapii napadów padaczkowych. Ogólnie, leczenie wspomagające polega na jednoczesnym stosowaniu co najmniej dwóch leków. Dołączenie kannabidiolu do stosowanych innych leków, skutkować będzie redukcją dawki innych leków lub nawet zakończeniem stosowania niektórych z tych leków [54]. Wynika to z faktu, że leki stosowane jednocześnie wpływają nawzajem na stężenia, co może prowadzić do pogorszenia profilu bezpieczeństwa. Jest bardzo prawdopodobne, że terapia wspomagająca kannabidiolem spowoduje zmniejszenie zużycia pozostałych leków, stosowanych w skojarzeniu z kannabidiolem. Dane z amerykańskiego programu leczenia LGS i DS wykazały, że w przypadku 52% pacjentów przyjmujących walproinian nastąpiła redukcja dawki podczas przyjmowania kannabidiolu [36]. W niniejszej analizie wpływu na budżet przyjęto wyjściowo brak redukcji dawek leków, jednak w ramach analizy wrażliwości przeprowadzono obliczenia w wariancie, w którym założono 10% zmniejszenie kosztów innych leków przeciwpadaczkowych stosowanych w skojarzeniu z kannabidiolem.

Należy zaznaczyć, że kannabidiol dla wskazań DS i LGS został umieszczony w wykazie technologii lekowych o wysokiej wartości klinicznej ogłoszonym przez Ministra Zdrowia [60]. Wykaz technologii lekowych o wysokiej wartości klinicznej stanowi listę technologii lekowych, które będą mogły zostać refundowane w ramach Funduszu Medycznego zgodnie z zapisami Ustawy o refundacji oraz Ustawy o Funduszu Medycznym [2, 61]. Powyższe świadczy o tym, że kannabidiol już jest zaakceptowaną i uznaną w Polsce terapią chorych na DS i LGS, która to terapia może być finansowana w ramach Funduszu Medycznego.

Wnioskowany program leczenia kannabidiolem byłby pierwszym w Polsce programem lekowym dedykowanym pacjentom DS i LGS. Refundacja kannabidiolu w ramach programu lekowego pozwoliłaby ściśle monitorować liczbę włączonych pacjentów a także monitorować skuteczność i bezpieczeństwo. Wprowadzenie zasady, według której brak osiągnięcia co najmniej 30% redukcji częstości napadów padaczkowych skutkować będzie wyłączeniem z programu lekowego, zapewni finansowanie ze środków publicznych terapii u pacjentów, u których osiągnięto odpowiedni próg skuteczności. Zasada wykluczenia z powodu braku osiągnięcia progu skuteczności stanowi zatem kompromis pomiędzy zapotrzebowaniem (z perspektywy lekarzy oraz środowiska pacjentów) na rozpoczęcie terapii u jak największej liczby pacjentów, a zapewnieniem przez płatnika publicznego ograniczenia wydatków poprzez ograniczenia finansowania do terapii pacjentów osiągających największą korzyść terapeutyczną.

4. ASPEKTY ETYCZNE, SPOŁECZNE, PRAWNE, WPŁYW NA ORGANIZACJĘ UDZIELANIA ŚWIADCZEŃ ZDROWOTNYCH

W wyniku rozpoczęcia finansowania ocenianej technologii medycznej w analizowanej populacji nie wystąpi konieczność dodatkowych szkoleń personelu medycznego, czy też tworzenia nowych wytycznych określających sposób podawania leku. Wdrożenie terapii odbywać się będzie w oparciu o zasady leczenia zdefiniowane w projekcie opisu programu lekowego.

Aspekty społeczne i etyczne	Tak	Nie	Komentarz
Czy grupy pacjentów mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej (wymień które)?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	-
Czy niekwestionowany jest równy dostęp technologii medycznej przy jednakowych potrzebach?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	-
Czy spodziewana jest duża korzyść dla wąskiej grupy osób?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Technologia lekowa będzie dostępna w ramach programu lekowego, co spowoduje, że będzie skierowana do zawężonej populacji chorych, u których stosowanie kannabidiolu przyniesie największe korzyści.
Czy spodziewana jest korzyść mała, ale powszechna?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Odpowiedź jak do punktu powyżej.
Czy technologia stanowi odpowiedź na niezaspokojone dotychczas potrzeby grup społecznie upośledzonych?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Aktualnie nie ma skutecznego leczenia w wymienionych wskazaniach, będzie to jedyne możliwe leczenie tego typu.
Czy technologia stanowi odpowiedź dla osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Czy pozytywna decyzja w odniesieniu do ocenianej technologii może powodować problemy społeczne, w tym:			
wpływać na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Kannabidiol jest organicznym związkiem chemicznym z grupy kannabinoidów, występującym w konopiach. Wprowadzenie refundacji produktu leczniczego zarejestrowanego w procedurze centralnej (Europejska Agencja Leków) powinno zapewnić społeczeństwo, że produkt leczniczy Epidyolex nie może być postrzegany jako związany z narkotykiem (konopie). Wprowadzenie refundacji produktu leczniczego Epidyolex powinno tym samym unormować możliwości stosowania pochodnych konopii, do możliwości stosowania jedynie produktu leczniczego Epidyolex.
grozić niezakaceptowaniem postępowania przez poszczególnych chorych	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
powodować lub zmieniać stygmatyzację	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
wywoływać lęk	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
powodować dylematy moralne	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
stwarzać problemy dotyczące płci lub rodzinne	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Czy decyzja dotycząca rozważanej technologii nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	W przyszłości wymagane jest wprowadzenie zmian w wykazie leków refundowanych, wykazie programów lekowych oraz wykazie świadczeń towarzyszących programom lekowym.
Czy decyzja dotycząca rozważanej technologii stwarza konieczność dokonania zmian w prawie/przepisach?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Finansowanie kannabidiolu jest zgodne z obowiązującym prawem, wymaga jedynie zmian w wykazie leków refundowanych (wykaz leków refundowanych, wykaz programów lekowych oraz wykaz świadczeń towarzyszących programom lekowym).
Czy decyzja dotycząca rozważanej technologii oddziałuje na prawa pacjenta lub prawa człowieka?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	-

Aspekty społeczne i etyczne	Tak	Nie	Komentarz
Czy stosowanie technologii nakłada konieczność szczególnego informowania pacjenta lub uzyskiwania jego zgody?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	-
Czy stosowanie technologii nakłada potrzebę zapewnienia pacjentowi poufności postępowania?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	-
Czy stosowanie technologii nakłada potrzebę uwzględniania indywidualnych preferencji, potrzeby czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze metody postępowania?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	-

5. WYNIKI I WNIOSKI KOŃCOWE

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia refundacji terapii kannabidiolem w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Dravet i zespołem Lennox-Gastaut z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne (NFZ) dla 5-letniego horyzontu czasowego.

Podsumowanie wyników końcowych przedstawiono w poniższej tabeli.

	Rok 1.	Rok 2.	Rok 3.	Rok 4.	Rok 5.
Populacja [liczba pacjentów]					
Prognozowana liczebność populacji docelowej	■	■	■	■	■
Liczba pacjentów leczonych produktem leczniczym Epidyolex	■	■	■	■	■
Koszty					
Koszty realizacji scenariusza nowego (refundacja produktu leczniczego Epidyolex)	■	■	■	■	■
Koszty realizacji scenariusza istniejącego	■	■	■	■	■
Koszt inkrementalny	■	■	■	■	■

Liczebność populacji docelowej została oszacowana w kolejnych latach na poziomie ■■■■■ pacjentów. Liczbę chorych na DS szacuje się na ■■■■■ pacjentów, natomiast chorych na LGS - ■■■■■.

Prognoza liczby pacjentów leczonych produktem leczniczym Epidyolex wskazuje, że w kolejnych latach leczonych będzie: ■■■■■ pacjentów. Liczbę leczonych chorych na DS szacuje się na ■■■■■ natomiast leczonych chorych na LGS – ■■■■■.

W scenariuszu nowym koszty roczne w kolejnych latach horyzontu czasowego oszacowano na: ■■■■■. Wprowadzenie refundacji produktu leczniczego Epidyolex wiązałyby się w kolejnych 5 latach ze wzrostem rocznych wydatków na poziomie: ■■■■■.

Wzrost wydatków wynika z wzrostu wydatków na refundację leków. W kolejnych latach wzrost wydatków na leki wyniesie: ■■■■■.

Jednocześnie należy zauważyć, że w kolejnych latach redukcji ulegną koszty świadczeń opieki medycznej, ulegając zmniejszeniu o: 1 mln zł, 0,8 mln zł, 0,7 mln zł, 0,6 mln zł oraz 0,4 mln zł. Koszty hospitalizacji zmniejszą się o maksymalnie 1 mln rocznie.

Analiza aspektów etycznych, społecznych oraz prawnych nie zidentyfikowała przeciwwskazań do wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Epidyolex w ramach programu lekowego.

W zakresie wpływu na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Epidyolex, oczekiwana jest redukcja liczby hospitalizacji. Redukcja wynika ze skuteczności kannabidiolu w zakresie zmniejszenia częstości napadów padaczkowych.

Wnioski końcowe

Zespół Lennox-Gastaut oraz zespół Dravet są chorobami rzadkimi. Schorzenia te charakteryzują się między innymi napadami padaczkowymi przy których stosowanie leczenia nie przynosi efektów, jest to tak zwana padaczka lekooporna. [11]

We wrześniu 2019 Epidyolex jako pierwszy lek zawierający kannabidiol został dopuszczony przez EMA do obrotu na terenie Unii Europejskiej. W październiku 2021 r. [13] Minister Zdrowia, na podstawie opinii Rady

Przejrzystości, Konsultantów Krajowych oraz Rzecznika Praw Pacjenta, umieścić go na liście technologii o wysokiej wartości klinicznej w następujących wskazaniach:

- napady padaczkowe związane z zespołem Lennox-Gastauta u osób w wieku 2 lat lub starszych w skojarzeniu z klobazamem,
- napady padaczkowe związane z zespołem Dravet u osób w wieku 2 lat lub starszych w skojarzeniu z klobazamem. [9]

Epidyolex został wyróżniony z 374 niefinansowanych technologii lekowych włączonych do oceny. W procesie włączenia na listę technologii lekowych o wysokiej wartości klinicznej przeprowadzona została dokładna analiza skuteczności i bezpieczeństwa związanych ze stosowaniem tej substancji leczniczej. Oprócz oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa terapii, dokonano również oceny niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej i wielkości populacji docelowej, a dopełnieniem procesu oceny technologii lekowych była weryfikacja rekomendacji wydanych przez inne Agencji HTA w Europie i na świecie. Omawiana technologia lekowa po opracowaniu materiałów analitycznych została wyłoniona przez ekspertów Rady Przejrzystości. [12]

Biorąc pod uwagę elementy oceny technologii lekowych o wysokiej wartości klinicznej określone w ustawie i złożoność całego procesu można wnioskować, że udostępnienie pacjentom leku Epidyolex finansowanego ze środków publicznych jest zasadne.

Ponadto, Prezes AOTMIT rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Epidyolex (kannabidiol) we wskazaniach określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego [10]. Prezes Agencji podkreślił, że dane pochodzące z badań wysokiej jakości potwierdzają użyteczność kliniczną kannabidiolu w leczeniu napadów padaczkowych w przebiegu zespołu Lennox-Gastaut, zespołu Dravet oraz w przebiegu stwardnienia guzowatego, a profil bezpieczeństwa leku jest akceptowalny w ww. wskazaniach.

Wprowadzenie refundacji produktu Epidyolex przyczyni się w sposób zdecydowany do poprawy dostępności leczenia dla pacjentów z zespołem Lennox-Gastauta i zespołem Dravet. Będzie odpowiedzią na wyraźną, niezaspokojoną potrzebę i może przynieść istotną poprawę wskaźników zdrowotnych Polaków z omawianymi chorobami rzadkimi.

6. ZAŁĄCZNIKI

6.1. Dane statystyczne oraz prognozy dotyczące liczby ludności Polski

Tabela 30. Dane statystyczne oraz prognozy dotyczące liczby ludności Polski

Opis danych	Dane historyczne GUS [34]	Prognoza GUS [25]	Prognoza GUS [25]	Prognoza GUS [25]	Prognoza GUS [25]	Prognoza GUS [25]	Prognoza GUS [25]	Prognoza GUS [25]	Średnia geometryczna
Rok	2021	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2022-2027
Liczba urodzeń (grupa wiekowa „0”)									
Liczba urodzeń	325 067	354 709	347 964	340 930	333 842	326 916	320 300	314 115	-
Zmiana liczby urodzeń względem roku poprzedniego	Nie dotyczy	Nie dotyczy	0,98098	0,97979	0,97921	0,97925	0,97976	0,98069	0,97995
Liczba osób w wieku 2 lat lub starszych (grupa wiekowa „2+”)									
Liczba osób	37 400 989	37 170 354	37 141 036	37 105 351	37 062 800	37 013 025	36 955 778	36 890 923	-
Zmiana liczby osób względem roku poprzedniego	Nie dotyczy	Nie dotyczy	0,99921	0,99904	0,99885	0,99866	0,99845	0,99825	0,99874

6.2. Wyniki konsultacji eksperckich

W ramach konsultacji eksperci zapoznali się z oszacowaniami przeprowadzonymi przez autorów niniejszej analizy wpływu na budżet, a następnie w trakcie rozmowy (w formie telekonferencji) skomentowali te oszacowania, zgłaszając ewentualne poprawki do wartości wyjściowych. W niniejszej analizie wpływu na budżet do oszacowań przyjęto wartości będące średnią arytmetyczną z odpowiedzi ekspertów.

Tabela 31 przedstawia wyniki konsultacji eksperckich w zakresie danych epidemiologicznych dotyczących zespołu Dravet (DS).

Tabela 31. Dane epidemiologiczne dotyczące DS: wyniki konsultacji eksperckich

Populacja	Wyjściowe wartości epidemiologiczne			Wartość przyjęta w analizie ¹
Rozpowszechnienie DS w populacji ogólnej				
Odsetek chorych z DS zdiagnozowanych i leczonych				
Odsetek pacjentów z DS, u których stwierdza się padaczkę lekooporną				

Populacja	Wyjściowe wartości epidemiologiczne			Wartość przyjęta w analizie ¹
Odsetek chorych z padaczką lekooporną leczonych/kwalifikujących się do leczenia klobazamem	65,8% (średnia z zakresu 63,6% - 68% [16, 17])			
Zapadalność na DS (ang. incidence)	5 / 100 000 urodzeń [51]			
Zwiększenie śmiertelności związane z DS (roczne prawdopodobieństwo zgonu)	1,58% [46, 52]			

¹ Średnia arytmetyczna z konsultacji eksperckich. W przypadku, gdy w opinii podany został zakres, uwzględniono środek zakresu, np. uwzględniono wartość 75% przy zakresie 70-80%.

Tabela 32 przedstawia wyniki konsultacji eksperckich w zakresie danych epidemiologicznych dotyczących zespołu Lennox-Gastaut (LGS).

Tabela 32. Dane epidemiologiczne dotyczące LGS: wyniki konsultacji eksperckich

Populacja	Wyjściowe wartości epidemiologiczne			Wartość przyjęta w analizie ¹
Rozpowszechnienie LGS w populacji ogólnej	0,0114% (średnio u 1,14/10 000 osób, przy zakresie od 0,289/10 000 osób do 2/10 000 osób [16, 19])			
Odsetek chorych z LGS zdiagnozowanych i leczonych				
Odsetek pacjentów z LGS, u których stwierdza się padaczkę lekooporną	90% ⁶ (oszacowania podmiotu odpowiedzialnego za produkt leczniczy Epidyolex (brak danych specyficznych dla Polski) oraz publikacja Purcarin 2014 [6]).			
Odsetek chorych z padaczką lekooporną leczonych/kwalifikujących się do leczenia klobazamem	58% (średnia z zakresu: 49% - 66% [15, 16])			
Zapadalność na LGS (ang. incidence)	2 / 100 000 dzieci w wieku 0 – 14 [53]			
Zwiększenie śmiertelności związane z LGS (roczne prawdopodobieństwo zgonu)	1,58% [46, 52]			

¹ Średnia arytmetyczna z konsultacji eksperckich. W przypadku, gdy w opinii podany został zakres, uwzględniono środek zakresu, np. uwzględniono wartość 75% przy zakresie 70-80%.

Tabela 33 i Tabela 34 przedstawiają wyniki konsultacji eksperckich w zakresie prognozowanych udziałów leku Epidyolex w liczbie leczonych pacjentów po wprowadzeniu refundacji kannabidiolu w ramach wnioskowanego programu lekowego. W niniejszej analizie wpływu na budżet do oszacowań przyjęto wartości będące średnią arytmetyczną z odpowiedzi eksperckich.

Tabela 33. Prognoza udziałów kannabidiolu w liczbie leczonych chorych na DS, potencjalnie spełniających kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego: wyniki konsultacji eksperckich

Rok horyzontu czasowego	[udział kannabidiolu]	[udział kannabidiolu]	Wartość przyjęta w analizie ¹ [udział kannabidiolu]
1. rok			
2. rok			
3. rok			
4. rok			
5. rok			
Komentarz			

¹ Średnia arytmetyczna z konsultacji eksperckich.

Tabela 34. Prognoza udziałów kannabidiolu w liczbie leczonych chorych na LGS, potencjalnie spełniających kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego: wyniki konsultacji eksperckich

Rok horyzontu czasowego	[udział kannabidiolu]	[udział kannabidiolu]	Wartość przyjęta w analizie ¹ [udział kannabidiolu]
1. rok			
2. rok			
3. rok			
4. rok			
5. rok			
Komentarz			

¹ Średnia arytmetyczna z konsultacji eksperckich.

6.3. Zestawienie wyników obliczeń dotyczących liczebności populacji docelowej z podziałem na DS i LGS

Tabela 35. Wyniki dotyczące oszacowania liczebności populacji leczonej produktem leczniczym Epidyolex: DS

	Liczba pacjentów w kolejnych latach horyzontu czasowego				
	1. rok	2. rok	3. rok	4. rok	5. rok
Liczba ludności Polski w wieku 2+	37 307 036	37 260 148	37 213 318	37 166 548	37 119 836
Chorobowość na DS	■	■	■	■	■
Odsetek chorych z zdiagnozowanych	■	■	■	■	■
Odsetek chorych na DS, u których występują napady padaczkowe	■	■	■	■	■
Odsetek chorych z padaczką lekooporną	■	■	■	■	■
Populacja docelowa wynikająca z chorobowości ^a	■	■	■	■	■
Liczba urodzeń w Polsce	■	■	■	■	■
Zapadalność na DS	■	■	■	■	■
Odsetek chorych z zdiagnozowanych	■	■	■	■	■
Odsetek chorych na DS, u których występują napady padaczkowe	■	■	■	■	■
Odsetek chorych z padaczką lekooporną	■	■	■	■	■
Liczba nowych przypadków w populacji docelowej ^b	■	■	■	■	■
Liczba pacjentów, którzy zmarli (w danym roku) ^c	■	■	■	■	■
Łączna liczebność populacji docelowej (z uwzględnieniem chorobowości, zapadalności i śmiertelności) ^d	■	■	■	■	■
Liczba pacjentów przerywających terapię (w danym roku; z wyłączeniem pacjentów kończących terapię z powodu braku skuteczności)	■	■	■	■	■
Liczba pacjentów kończących terapię z powodu braku skuteczności (w danym roku)	■	■	■	■	■
Łączna skumulowana (z danego roku i lat poprzedzających) liczba pacjentów przerywających albo kończących terapię	■	■	■	■	■
Liczba pacjentów kwalifikujących się do terapii produktem leczniczym Epidyolex ^{e,f}	■	■	■	■	■
Udział produktu leczniczego Epidyolex w liczbie pacjentów kwalifikujących się do terapii kannabidiolem	■	■	■	■	■
Liczba pacjentów leczonych kannabidiolem	■	■	■	■	■

^a Populacja docelowa obliczona została w oparciu o chorobowość, zapadalność i śmiertelność, które wyznaczono dla poprzedniego roku.

^b Liczba nowych przypadków została obliczona w oparciu o liczbę urodzeń z roku o dwa lata wcześniejszego.

^c Liczba pacjentów, którzy zmarli została obliczona dla danego roku; w kalkulacjach liczebności populacji docelowej liczbę pacjentów, którzy zmarli uwzględnia się w obliczeniach liczebności dla następnego roku.

^d Populacja docelowa obliczona została w oparciu o chorobowość i zapadalność dla danego roku oraz śmiertelność z poprzedniego roku.

^e Łączna liczebność populacji docelowej pomniejszona o łączną liczbę pacjentów przerywających albo kończących terapię.

^f Przyjęto, że w pierwszym roku wszyscy pacjenci kwalifikują się do leczenia terapii produktem leczniczym Epidyolex.

Tabela 36. Wyniki dotyczące oszacowania liczebności populacji leczonej produktem leczniczym Epidyolex: LGS

	Liczba pacjentów w kolejnych latach horyzontu czasowego				
	1. rok	2. rok	3. rok	4. rok	5. rok
Liczba ludności Polski w wieku 2+	37 307 036	37 260 148	37 213 318	37 166 548	37 119 836
Chorobowość na LGS	■	■	■	■	■
Odsetek chorych z zdiagnozowanych	■	■	■	■	■
Odsetek chorych na LGS, u których występują napady padaczkowe	■	■	■	■	■
Odsetek chorych z padaczką lekooporną	■	■	■	■	■
Populacja docelowa wynikająca z chorobowości ^a	■	■	■	■	■
Liczba osób w wieku 0-14	■	■	■	■	■
Zapadalność na LGS	■	■	■	■	■
Odsetek chorych z zdiagnozowanych	■	■	■	■	■
Odsetek chorych na LGS, u których występują napady padaczkowe	■	■	■	■	■
Odsetek chorych z padaczką lekooporną	■	■	■	■	■
Liczba nowych przypadków w populacji docelowej ^b	■	■	■	■	■
Liczba pacjentów, którzy zmarli (w danym roku) ^c	■	■	■	■	■
Łączna liczebność populacji docelowej (z uwzględnieniem chorobowości, zapadalności i śmiertelności) ^d	■	■	■	■	■
Liczba pacjentów przerywających terapię (w danym roku; z wyłączeniem pacjentów kończących terapię z powodu braku skuteczności)	■	■	■	■	■
Liczba pacjentów kończących terapię z powodu braku skuteczności (w danym roku)	■	■	■	■	■
Łączna skumulowana (z danego roku i lat poprzedzających) liczba pacjentów przerywających albo kończących terapię	■	■	■	■	■
Liczba pacjentów kwalifikujących się do terapii produktem leczniczym Epidyolex ^{e,f}	■	■	■	■	■
Udział produktu leczniczego Epidyolex w liczbie pacjentów kwalifikujących się do terapii kannabidiolem	■	■	■	■	■
Liczba pacjentów leczonych kannabidiolem	■	■	■	■	■

^a Populacja docelowa obliczona została w oparciu o chorobowość, zapadalność i śmiertelność, które wyznaczono dla poprzedniego roku.

^b Liczba nowych przypadków z populacji w wieku 0-14.

^c Liczba pacjentów, którzy zmarli została obliczona dla danego roku; w kalkulacjach liczebności populacji docelowej liczbę pacjentów, którzy zmarli uwzględnia się w obliczeniach liczebności dla następnego roku.

^d Populacja docelowa obliczona została w oparciu o chorobowość i zapadalność dla danego roku oraz śmiertelność z poprzedniego roku.

^e Łączna liczebność populacji docelowej pomniejszona o łączną liczbę pacjentów przerywających albo kończących terapię.

^f Przyjęto, że w pierwszym roku wszyscy pacjenci kwalifikują się do leczenia terapii produktem leczniczym Epidyolex.

6.4. Wyniki analizy wpływu na budżet z rozróżnieniem na DS i LGS

Tabela 37. Wyniki analizy wpływu na budżet: DS

Kategoria wyniku		1. rok	2. rok	3. rok	4. rok	5. rok
Wyniki ogólne analizy wpływu na budżet						
Scenariusz nowy		████████	████████	████████	████████	████████
Scenariusz istniejący		████████	████████	████████	████████	████████
Wynik inkrementalny		████████	████████	████████	████████	████████
Wyniki analizy wpływu na budżet uwzględniające jedynie koszty leków						
Scenariusz nowy	Kannabidiol	████████	████████	████████	████████	████████
	Produkt leczniczy Epidyolex: liczba zrefundowanych opakowań	██████	██████	██████	██████	██████
	Standardowe postępowanie terapeutyczne (SoC)	████████	████████	████████	████████	████████
	Łącznie	████████	████████	████████	████████	████████
Scenariusz istniejący	Standardowe postępowanie terapeutyczne (SoC)	████████	████████	████████	████████	████████
Wynik inkrementalny		████████	████████	████████	████████	████████
Wyniki analizy wpływu na budżet uwzględniające jedynie świadczenia opieki medycznej						
Scenariusz nowy	Koszt kwalifikacji do programu lekowego	██████	██████	██████	██████	██████
	Hospitalizacje	████████	████████	████████	████████	████████
	Wizyty ambulatoryjne i monitorowanie w ramach programu lekowego	████████	████████	████████	████████	████████
	Łącznie	████████	████████	████████	████████	████████
Scenariusz istniejący	Hospitalizacje	████████	████████	████████	████████	████████
	Wizyty ambulatoryjne	████████	████████	████████	████████	████████
	Łącznie	████████	████████	████████	████████	████████
Wynik inkrementalny	Koszt kwalifikacji do programu lekowego	██████	██████	██████	██████	██████
	Hospitalizacje	████████	████████	████████	████████	████████
	Wizyty ambulatoryjne i monitorowanie w ramach programu lekowego	████████	████████	████████	████████	████████
	Łącznie	-738 995 zł	-617 892 zł	-539 201 zł	-399 287 zł	-235 614 zł

Tabela 38. Wyniki analizy wpływu na budżet: LGS

Kategoria wyniku		1. rok	2. rok	3. rok	4. rok	5. rok
Wyniki ogólne analizy wpływu na budżet						
Scenariusz nowy		██████	██████	██████	██████	██████
Scenariusz istniejący		██████	██████	██████	██████	██████
Wynik inkrementalny		██████	██████	██████	██████	██████
Wyniki analizy wpływu na budżet uwzględniające jedynie koszty leków						
Scenariusz nowy	Kannabidiol	██████	██████	██████	██████	██████
	Produkt leczniczy Epidyolex: liczba zrefundowanych opakowań	██████	██████	██████	██████	██████
	Standardowe postępowanie terapeutyczne (SoC)	██████	██████	██████	██████	██████
	Łącznie	██████	██████	██████	██████	██████
Scenariusz istniejący	Standardowe postępowanie terapeutyczne (SoC)	██████	██████	██████	██████	██████
Wynik inkrementalny		██████	██████	██████	██████	██████
Wyniki analizy wpływu na budżet uwzględniające jedynie świadczenia opieki medycznej						
Scenariusz nowy	Koszt kwalifikacji do programu lekowego	██████	██████	██████	██████	██████
	Hospitalizacje	██████	██████	██████	██████	██████
	Wizyty ambulatoryjne i monitorowanie w ramach programu lekowego	██████	██████	██████	██████	██████
	Łącznie	██████	██████	██████	██████	██████
Scenariusz istniejący	Hospitalizacje	██████	██████	██████	██████	██████
	Wizyty ambulatoryjne	██████	██████	██████	██████	██████
	Łącznie	██████	██████	██████	██████	██████
Wynik inkrementalny	Koszt kwalifikacji do programu lekowego	██████	██████	██████	██████	██████
	Hospitalizacje	██████	██████	██████	██████	██████
	Wizyty ambulatoryjne i monitorowanie w ramach programu lekowego	██████	██████	██████	██████	██████
	Łącznie	-308 871 zł	-230 397 zł	-187 594 zł	-164 514 zł	-131 297 zł

7. PIŚMIENNICTWO

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*). Wersja 3.0, Warszawa, sierpień 2016.
2. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dz. U. 2011 Nr 122 poz. 696.
3. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dz.U. 2021 poz. 74.
4. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2022 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-pazdziernika-2022-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-listopada-2022-r>, data dostępu 31.10.2022 r.
5. Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) Epidyolex (kannabidiol). https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/epidyolex-epar-product-information_pl.pdf, data dostępu 17.10.2022 r.
6. Purcarin G, Ng YT. Experience in the use of clobazam in the treatment of Lennox-Gastaut syndrome. *Ther Adv Neurol Disord*. 2014 May;7(3):169-76. doi: 10.1177/1756285614521314. PMID: 24790647; PMCID: PMC3994921.
7. Orpha.net Lennox-Gastaut Syndrome. https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/epidyolex-epar-product-information_pl.pdf, data dostępu 17.10.2022 r.
8. Dravet C., Bureau M., Oguni H., Fukuyama Y., Cokar O. Severe myoclonic epilepsy in infancy: Dravet syndrome. *Adv Neurol*. 2005; 95: 71–102. https://books.google.pl/books?hl=pl&lr=&id=tzah9qcyZ28C&oi=fnd&pg=PA89&dq=Severe+myoclonic+epilepsy+in+infancy:+Dravet+syndrome.&ots=SUHpiL7z7&sig=KtbH26Q1cAt5GvXTMrfZNG9HaM&redir_esc=y#v=onepage&q=Severe%20myoclonic%20epilepsy%20in%20infancy%3A%20Dravet%20syndrome.&f=false, data dostępu 21.04.2022 r.
9. Ministerstwo Zdrowia. Lista technologii lekowych o wysokiej wartości klinicznej; <https://www.gov.pl/web/zdrowie/lista-technologie-lekowych-o-wysokiej-wartosci-klinicznej>, data dostępu 17.10.2022 r.
10. Rekomendacja nr 112/2021 z dnia 8 października 2021 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Epidyolex (kannabidiol) we wskazaniu: padaczka lekooporna. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/111/REK/2021_10_08_BP_Rekomendacja_112-2021_Epidyolex_padaczka_lekooporna_import_BIP.pdf, data dostępu 17.10.2022 r.
11. Orpha.net choroby rzadkie <http://www.orpha.net/national/PL-PL/index/co-to-jest-choroba-rzadka/>, data dostępu 17.10.2022 r.
12. AOTMiT. Wykaz technologii o wysokiej wartości klinicznej <https://www.aotm.gov.pl/aktualnosci/najnowsze/wykaz-technologie-lekowych-o-wysokiej-wartosci-klinicznej/>, data dostępu 17.10.2022 r.
13. EMA, Epidyolex, <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/epidyolex>, data dostępu 17.10.2022 r.
14. Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) Frisum (klobazam) <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/2528/characteristic>, data dostępu 17.10.2022 r.
15. Devinsky, Orrin, et al. "Effect of cannabidiol on drop seizures in the Lennox–Gastaut syndrome." *New England Journal of Medicine* 378.20 (2018): 1888-1897.
16. Chin RFM, Pickrell WO, Guelfucci F, Martin M, Holland R. Prevalence, healthcare resource utilization and mortality of Lennox-Gastaut syndrome: retrospective linkage cohort study. *Seizure*. 2021 Oct; 91:159-166.
17. Miller I, et al. Dose-ranging effect of adjunctive oral cannabidiol vs placebo on convulsive seizure frequency in Dravet syndrome: a randomized clinical trial. *JAMA neurology* 77.5 (2020): 613-621.
18. Malawsky, Y.S; Scheffer, I.E; Halford, J.J. Rima Nabhout; Sanchez-Carpintero, R; Wong, M.; Checketts, D.; Dunayevich, E.; Long-Term Safety and Efficacy of Cannabidiol (CBD) Treatment in Patients with Dravet Syndrome: 3-Year Interim Results of an Open-Label Extension Trial (GWPCARE5)

19. EMA EU/3/17/1855: Orphan designation for the treatment of Lennox-Gastaut syndrome; <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3171855>, data dostępu 31.10.2022 r
22. [REDACTED] Produkt leczniczy Epidyolex (kannabidiol) jako lek wspomagający w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennox-Gastauta (LGS) lub z zespołem Dravet (DS) jako lek wspomagający w skojarzeniu z klobazamem u pacjentów w wieku 2 lat lub starszych – analiza kliniczna. Instytut Arcana a Certara Company, listopad 2022 r. Praca niepublikowana, stanowiąca załącznik do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Epidyolex.
23. [REDACTED] Produkt leczniczy Epidyolex (kannabidiol) w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennox-Gastauta (LGS) lub z zespołem Dravet (DS) jako lek wspomagający w skojarzeniu z klobazamem u pacjentów w wieku 2 lat lub starszych – analiza problemu decyzyjnego. Instytut Arcana a Certara Company, listopad 2022 r. Praca niepublikowana, stanowiąca załącznik do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Epidyolex.
24. [REDACTED] Produkt leczniczy Epidyolex (kannabidiol) jako lek wspomagający w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennox-Gastauta (LGS) lub z zespołem Dravet (DS) jako lek wspomagający w skojarzeniu z klobazamem u pacjentów w wieku 2 lat lub starszych – analiza ekonomiczna. Instytut Arcana a Certara Company, listopad 2022 r. Praca niepublikowana, stanowiąca załącznik do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Epidyolex.
25. GUS: Prognoza ludności rezydującej dla Polski na lata 2015-2050: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/prognoza-ludnosc/prognoza-ludnosc-rezydujacej-dla-polski-na-lata-2015-2050,8,1.html>, data dostępu 17.10.2022 r.
26. INAR a Certara Company. PREDICIZER™ Analiza Praktyki Decyzyjnej: <https://inar.pl/wp-content/uploads/2022/02/Predecizer-styczen-2022.pdf>, data dostępu 17.10.2022 r.
27. AOTMiT. Epidyolex (kannabidiol) we wskazaniu: napady padaczkowe związane z zespołem Lennox-Gastauta – pacjent pediatryczny. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację. Nr: OT.4211.25.2021. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/103/RPT/103_OT.4211.25.2021%20Epidyolex%20LGS%20BIP.pdf, data dostępu 16.03.2022 r.
28. AOTMiT. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 111/2021 z dnia 13 września 2021 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Epidyolex (cannabidiolum) we wskazaniu: napady padaczkowe związane z zespołem Lennox-Gastaut – pacjent pediatryczny. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/103/SRP/U_43_251_13092021_s_111_Epidyolex_cannabidolum_import_doc_zacz_REOPTR.pdf, data dostępu 16.03.2022 r.
29. AOTMiT. Rekomendacja nr 111/2021 z dnia 8 października 2021 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Epidyolex (kannabidiol) we wskazaniu: napady padaczkowe związane z zespołem Lennox-Gastaut – pacjent pediatryczny. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/103/REK/2021_10_08_BP_Rekomendacja_111-2021_Epidyolex_LGS_import_BIP.pdf, data dostępu 16.03.2022 r.
30. AOTMiT. Epidyolex (kannabidiol) we wskazaniu: padaczka lekooporna. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację. Nr: OT.4211.27.2021. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/111/RPT/111_OT.4211.27.2021%20Epidyolex%20padaczka%20BIP.pdf, data dostępu 12.05.22 r.
31. AOTMiT. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 112/2021 z dnia 13 września 2021 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Epidyolex (cannabidiolum) we wskazaniu: padaczka lekooporna. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/111/SRP/U_43_252_13092021_s_112_Epidyolex_cannabidolum_import_doc_zacz_REOPTR.pdf, data dostępu 12.05.22 r.
32. Siddiqui J. Technical Report of the Cost-Effectiveness Model of Epidyolex® in rare childhood forms of epilepsy (Dravet and Lennox-Gastaut syndromes) 2022. Dokument niepublikowany, udostępniony przez Zleceniodawcę.
33. Medycyna Praktyczna. Produkt leczniczy Frisium 10. <https://www.mp.pl/pacient/leki/lek/32277,Frisium-10-tabletki>, data dostępu 17.10.2022 r.

34. GUS. Stan i struktura ludności. Stan w dniu 31 XII 2-21. https://demografia.stat.gov.pl/BazaDemografia/Downloader.aspx?file=pl_lud_2021_00_05.zip&sys=lud, data dostępu 17.10.2022 r.
35. D'Onofrio G, Kuchenbuch M, Camus H-L, et al. Slow Titration of Cannabidiol Add-On in Drug-Resistant Epilepsies Can Improve Safety With Maintained Efficacy in an Open-Label Study. *Front Neurol.* 2020; 11:829.
36. Laux LC, Bebin EM, Checketts D, et al. Long-term safety and efficacy of cannabidiol in children and adults with treatment resistant Lennox-Gastaut syndrome or Dravet syndrome: Expanded access program results. *Epilepsy Res.* 2019; 154:13-20.
37. Załącznik nr 1 do Zarządzenia Nr 129/2021/DSOZ. <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-1292021dsoz,7390.html>, data dostępu 17.10.2022 r.
38. Załącznik nr 3 do Zarządzenia Nr 129/2021/DSOZ. <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-1292021dsoz,7390.html>, data dostępu 17.10.2022 r.
39. Zarządzenia Prezesa NFZ. Zarządzenie Nr 43/2022/DGL z dnia 7 kwietnia 2022 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe wraz z załącznikami.
40. Projekt programu lekowego „LECZENIE KANNABIDIOLEM NAPADÓW PADACZKOWYCH ZWIĄZANYCH Z ZESPOŁEM LENNOXA-GASTAUTA LUB Z ZESPOŁEM DRAVET U PACJENTÓW W WIEKU OD 2 LAT (ICD-10: G40.4)“.
41. Nababout R, Belousova E, Benedik MP, et al; TOSCA Consortium and TOSCA Investigators. Epilepsy in tuberous sclerosis complex: Findings from the TOSCA Study. *Epilepsia Open.* 2018 Dec 21;4(1):73-84.
42. Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 5/2022/DSOZ z dnia 5 stycznia 2022 r. w sprawie warunków zawarcia i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w zakresie podstawowej opieki zdrowotnej.
43. Statystyka NFZ. Dane za 2020 rok. <https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1a?S.Section=A+-Choroby+uk%C5%82adu+nerwowego&S.Name=A66+PADACZKA+-DIAGNOSTYKA+I+LECZENIE&S.Catalog=1a&S.Year=0&S.SelectedTab=CrossSectionalAnalysis&search=true>, data dostępu 17.10.2022 r.
44. Statystyka NFZ. Dane za 2020 rok. <https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1a?S.Section=A+-Choroby+uk%C5%82adu+nerwowego&S.Name=A67+PADACZKA+-DIAGNOSTYKA+I+LECZENIE+%3E+3+DNI&S.Catalog=1a&S.Year=0&S.SelectedTab=CrossSectionalAnalysis&search=true#>, data dostępu 17.10.2022 r.
45. GUS. Tablice trwania życia 2020 (Office for National Statistics. National life tables 2020). Available at: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-tablice,1,1.html>, data dostępu 17.10.2022 r.
46. Cooper MS, McIntosh A, Crompton DE, et al. Mortality in Dravet syndrome. *Epilepsy Res.* 2016 Dec; 128:43-47.
47. EMA. EU/3/17/1855: Public summary of opinion on orphan designation: Cannabidiol for the treatment of Lennox-Gastaut syndrome. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3171855>, data dostępu 12.05.22 r.
48. EMA. EU/3/14/1339: Public summary of opinion on orphan designation: Cannabidiol for the treatment of Dravet syndrome. https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/14/1339-public-summary-opinion-orphan-designation-cannabidiol-treatment-dravet-syndrome_en.pdf, data dostępu 12.05.22 r.
49. EMA. EU/3/17/1959: Public summary of opinion on orphan designation: Cannabidiol for the treatment of tuberous sclerosis. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3171959>, data dostępu 12.05.22 r.
50. [REDACTED] Produkt leczniczy Epidyolex (kannabidiol) w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennox-Gastauta (LGS) lub z zespołem Dravet (DS) jako lek wspomagający w skojarzeniu z klobazamem u pacjentów w wieku 2 lat lub starszych – analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Instytut Arcana a Certara Company, listopad 2022 r. Praca niepublikowana, stanowiąca załącznik do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Epidyolex.
51. EPAR. Assessment report Epidyolex International non-proprietary name: cannabidiol Procedure No. EMEA/H/C/004675/0000. 2019. (LGS, DS) Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/epidyolex-epar-public-assessment-report_en.pdf, data dostępu 17.10.2022 r.
52. Cooper MS, McIntosh A, Crompton DE, et al. Mortality in Dravet syndrome. *Epilepsy Res.* 2016 Dec; 128:43-47.

53. Heiskala, H. 1997. Community-based study of Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia*, 38, 526-531.
54. Instytut Arcana. Raport z przeprowadzonych konsultacji z ekspertami klinicznymi w ramach prac nad raportem HTA dla produktu Epidyolex[®], październik 2022 (praca niepublikowana).
55. Zarządzenie Nr 61/2022/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 6 maja 2022 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna.
56. Narodowy Fundusz Zdrowia, Sprawozdanie z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2021 roku sporządzone z godnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 czerwca 2016 r. w sprawie rocznych i okresowych sprawozdań z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia oraz informacji przekazywanych wojewodom i marszałkom województw (Dz. U. Poz. 923). Warszawa, marzec 2022.
57. Medycyna Praktyczna <https://www.mp.pl>, data dostępu 10.10.2022 r.
58. Thiele AE, Marsh ED, French JA, Mazurkiewicz-Beldzinska M, Benbadis SR, Joshi C, Lyons PD, Taylor A, Roberts C, Sommerville K, GWPCARE4 Study Group Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (GWPCARE4): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2018 Mar 17;391(10125):1085-1096. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30136-3. Epub 2018 Jan 26.
59. Miller, I., Scheffer, I. E., Gunning, B., Sanchez-Carpintero, R., Gil-Nagel, A., Perry, M. S., Saneto, R. P., Checketts, D., Dunayevich, E. and Knappertz, V. Dose-Ranging Effect of Adjunctive Oral Cannabidiol vs Placebo on Convulsive Seizure Frequency in Dravet Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurology*. 2020. 77(5)(613-621).
60. Ministerstwo Zdrowia. Lista technologii lekowych o wysokiej wartości klinicznej. <https://www.gov.pl/attachment/9e35a345-4c02-4728-8746-fa477d3e4fff>, data dostępu 19.09.2022 r.
61. Ustawa z dnia 7 października 2020 r. o Funduszu Medycznym. Dz.U. 2020 poz. 1875.
62. American Epilepsy Society Position on Cannabis as a Treatment for Epileptic Seizures. February 19, 2019. <https://www.aesnet.org/about/position-statements/american-epilepsy-society-position-on-cannabis-as-a-treatment-for-epileptic-seizures>, data dostępu 19.09.2022 r.
63. British Paediatric Neurology Association. Guidance on the use of cannabis-based products for medicinal use for children and young people with epilepsy. https://bpna.org.uk/userfiles/BPNA_CBPM_Guidance_Oct2018.pdf, data dostępu 19.09.2022 r.
64. AOTMIT. Rekomendacja nr 112/2021 z dnia 8 października 2021 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Epidyolex (kannabidiol) we wskazaniu: padaczka lekooporna. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/111/REK/2021_10_08_BP_Rekomendacja_112-2021_Epidyolex_padaczka_lekooporna_import_BIP.pdf, data dostępu 12.05.22 r.
65. Opinia Rady Przejrzystości nr 119/2021 z dnia 23 sierpnia 2021 roku w sprawie oceny wartości klinicznej technologii lekowych pod kątem ich umieszczenia w wykazie technologii lekowych o wysokiej wartości klinicznej. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tlk/Opinia_TLK.pdf, data dostępu 19.09.2022 r.
66. EMA. Epidyolex. Procedural steps taken and scientific information after the authorisation. https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/epidyolex-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf, data dostępu 25.10.2022 r.
67. AOTMIT. Zasady tworzenia wykazu technologii lekowych o wysokiej wartości klinicznej. Wersja 1.0. Warszawa, 26 sierpnia 2021 r. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tlk/Zasady_TLK.pdf, data dostępu 25.10.2022 r.

8. SPIS TABEL

Tabela 1. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Epidyolex (kannabidiol).....	14
Tabela 2. Kryteria kwalifikacji do poziomu odpłatności zgodnie z art. 14 ustawy o refundacji.....	15
Tabela 3. Kryteria kwalifikacji do wspólnej lub nowej grupy limitowej zgodnie z art. 15 ustawy o refundacji	16
Tabela 4. Prognoza liczby chorych z DS.	22
Tabela 5. Zestawienie oszacowań liczebności populacji: chorzy na DS i LGS	25
Tabela 6. Udziały w liczbie leczonych pacjentów – stan aktualny, scenariusz istniejący oraz scenariusz nowy.....	25
Tabela 7. Dawkowanie kannabidiolu zgodnie z charakterystyką produkt leczniczego Epidyolex	27
Tabela 8. Koszt jednostkowy produkt leczniczego Epidyolex (kannabidiol)	28
Tabela 9. Leki przeciwpadaczkowe (AEDs) stosowane u pacjentów z LGS i DS	28
Tabela 10. Dawkowanie AEDs u pacjentów z LGS i DS	29
Tabela 11. Koszty jednostkowe leków przeciwpadaczkowych	29
Tabela 12. Jednostkowe koszty standardowego leczenia przeciwpadaczkowego (leki przeciwpadaczkowe)	29
Tabela 13. Koszt kwalifikacji do programu lekowego.....	30
Tabela 14. Koszt jednostkowy świadczeń związanych z realizacją programu lekowego	31
Tabela 15. Roczny koszt diagnostyki i monitorowania w programie lekowym	31
Tabela 16. Koszty jednostkowe innych świadczeń związanych z leczeniem pacjentów z DS i LGS.....	32
Tabela 17. Pozostałe koszty leczenia pacjenta z LGS, DS: podsumowanie (całkowite koszty NFZ / 3 miesiące).....	33
Tabela 18. Charakterystyka wyjściowa populacji chorych na LGS.....	34
Tabela 19. Charakterystyka wyjściowa populacji chorych na DS.....	34
Tabela 20. Roczne prawdopodobieństwo przerwania terapii produktem leczniczym Epidyolex: LGS.....	34
Tabela 21. Roczne prawdopodobieństwo przerwania terapii produktem leczniczym Epidyolex: DS.....	35
Tabela 22. Odsetki pacjentów przerywających leczenie z powodu braku adekwatnej odpowiedzi (<i>stopping rule</i>)	35
Tabela 23. Roczne prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej.....	36
Tabela 24. Wyniki modelowania przebiegu terapii w pierwszych 12 miesiącach: LGS	40
Tabela 25. Wyniki modelowania przebiegu terapii w pierwszych 12 miesiącach: DS	41
Tabela 26. Wyniki dotyczące oszacowania liczebności populacji leczonej produktem leczniczym Epidyolex.....	42
Tabela 27. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	43
Tabela 28. Założenia wariantów analizy wrażliwości	44
Tabela 29. Wyniki analizy wrażliwości oraz wariantów skrajnych	45
Tabela 30. Dane statystyczne oraz prognozy dotyczące liczby ludności Polski	54
Tabela 31. Dane epidemiologiczne dotyczące DS: wyniki konsultacji eksperckich.....	54
Tabela 32. Dane epidemiologiczne dotyczące LGS: wyniki konsultacji eksperckich.....	55
Tabela 33. Prognoza udziałów kannabidiolu w liczbie leczonych chorych na DS, potencjalnie spełniających kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego: wyniki konsultacji eksperckich.....	56
Tabela 34. Prognoza udziałów kannabidiolu w liczbie leczonych chorych na LGS, potencjalnie spełniających kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego: wyniki konsultacji eksperckich.....	56
Tabela 35. Wyniki dotyczące oszacowania liczebności populacji leczonej produktem leczniczym Epidyolex: DS.....	57
Tabela 36. Wyniki dotyczące oszacowania liczebności populacji leczonej produktem leczniczym Epidyolex: LGS.....	58
Tabela 37. Wyniki analizy wpływu na budżet: DS.....	59

Tabela 38. Wyniki analizy wpływu na budżet: LGS..... 60

9. SPIS WYKRESÓW

Wykres 1. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	44
Rysunek 1. Schemat przepływu pacjentów pomiędzy kolejnymi latami w 5-letnim horyzoncie czasowym	20