



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją  
leku Epidyolex (kannabidiol)  
w ramach programu lekowego**

„Leczenie pacjentów z zespołem Lennoxa-Gastauta  
lub z zespołem Dravet (ICD-10: G40.4)”

Analiza weryfikacyjna

nr OT.423.1.19.2023

Data ukończenia: 20.07.2023 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (GW Pharma (International) B.V.).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem GW Pharma (International) B.V. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

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

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** GW Pharma (International) B.V.

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

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

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

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

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

**Podmioty, w interesie których dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy

## Wykaz wybranych skrótów

<b>AAN</b>	American Academy of Neurology
<b>AE</b>	analiza ekonomiczna
<b>AEDs</b>	leki przeciwpadaczkowe (ang. antiepileptic drugs)
<b>AEs</b>	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
<b>AES</b>	American Epilepsy Society
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AIAT</b>	aminotransferaza alaninowa
<b>AKL</b>	analiza kliniczna
<b>AR</b>	analiza racjonalizacyjna
<b>AspAT</b>	aminotransferaza asparaginowa
<b>ATC</b>	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji
<b>AWB</b>	analiza wpływu na budżet
<b>CBD</b>	kannabidiol (ang. cannabidiol)
<b>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (confidence interval)
<b>CLB</b>	klobazam (ang. clobazam)
<b>CUA</b>	analiza użyteczności kosztów (ang. cost-utility analysis)
<b>CZN</b>	cena zbytu netto
<b>DDD</b>	określona dawka dobową / dzienna dawka leku (ang. defined daily dose)
<b>DS</b>	zespół Dravet (ang. Dravet syndrome)
<b>EAN</b>	europejski kod towarowy (ang. european article number)
<b>EEG</b>	elektroencefalografia
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
<b>GGN</b>	górną granicą normy
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
<b>ICD-10</b>	międzynarodowa klasyfikacja chorób i stanów zdrowia
<b>ICUR</b>	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
<b>IQWiG</b>	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
<b>JGP</b>	jednorodna grupa pacjentów
<b>Komparator</b>	<i>interwencja alternatywna finansowana w tożsamym wskazaniu ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku, opcjonalna wobec interwencji ocenianej</i>

<b>LEK</b>	baza Narodowego Funduszu Zdrowia, w której gromadzone są informacje dotyczące realizacji recept aptecznych u pacjentów
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2021 r. poz. 974, 981) <i>substancja lub mieszanina substancji, przedstawiana jako posiadająca właściwości zapobiegania lub leczenia chorób występujących u ludzi lub zwierząt lub podawana w celu postawienia diagnozy lub w celu przywrócenia, poprawienia lub modyfikacji fizjologicznych funkcji organizmu poprzez działanie farmakologiczne, immunologiczne lub metaboliczne</i>
<b>LGS</b>	zespół Lennoxa-Gastauta (ang. Lennox–Gastaut syndrome)
<b>LPP</b>	leki przeciwpadaczkowe
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NCPE</b>	National Centre for Pharmacoeconomics
<b>nd</b>	nie dotyczy
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>NNH</b>	parametr określający ilu pacjentów musi zostać poddanych leczeniu, aby przyczynić się do wystąpienia dodatkowego negatywnego wyniku (ang. number needed to harm)
<b>NNT</b>	parametr określający ilu pacjentów musi zostać poddanych leczeniu, aby zapobiec jednemu negatywnemu wynikowi (ang. number needed to treat)
<b>OR</b>	iloraz szans (odds ratio)
<b>OTC</b>	preparaty dostępne bez recepty (ang. over-the-counter drug)
<b>P/CGIC</b>	ocena ogólnego wrażenia zmiany stanu przez pacjenta oraz opiekuna (ang. Patient/Caregiver Global Impression of Change)
<b>PBAC</b>	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
<b>PESEL</b>	numer identyfikacyjny zgodny z Powszechnym Elektronicznym Systemem Ewidencji Ludności
<b>PKB</b>	produkt krajowy brutto
<b>PL</b>	program lekowy
<b>PLC</b>	placebo
<b>PO</b>	poziom odpłatności
<b>PPP</b>	perspektywa płatnika publicznego
<b>PTE</b>	Polskie Towarzystwo Epileptyczne
<b>PTN</b>	Polskie Towarzystwo Neurologiczne
<b>QALY</b>	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
<b>RCT</b>	randomizowane badania kliniczne
<b>RMP</b>	Plan Zarządzania Ryzykiem (ang. Risk Management Plan)
<b>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	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. z 2021 r., poz. 74)
<b>SAEs</b>	ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. serious adverse events)
<b>SD</b>	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)

<b>SMC</b>	Scottish Medicines Consortium
<b>SoC</b>	standardowe postępowanie terapeutyczne (ang. standard of care)
<b>SUDEP</b>	nagły, niespodziewany zgon osoby chorej na epilepsję (ang. Sudden unexpected death in epilepsy)
<b>SWIAD</b>	baza świadczeń NFZ
<b>TEAE/TEAEs</b>	zdarzenie/a niepożądane związane z leczeniem (ang. treatment emergent adverse event/events)
<b>Technologia</b>	<p>technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach  <i>leki, urządzenia, procedury diagnostyczne i terapeutyczne stosowane w określonych wskazaniach, a także organizacyjne systemy wspomagające, w obrębie których wykonywane są świadczenia zdrowotne</i></p> <p>lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji</p> <p><i>środek spożywczy, o którym mowa w art. 24 ust. 2 pkt 1 i 4 ustawy z dnia 25 sierpnia 2006 r. o bezpieczeństwie żywności i żywienia (Dz. U. z 2020 r. poz. 2021) przeznaczony do dietetycznego odżywiania pacjentów pod nadzorem lekarza, którego stosowania nie można uniknąć przez modyfikację normalnej diety lub podawanie innych środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego</i></p> <p><i>wyrób medyczny, wyposażenie wyrobu medycznego, wyrób medyczny do diagnostyki in vitro, wyposażenie wyrobu medycznego do diagnostyki in vitro, o których mowa w art. 2 ust. 1 pkt 33, 34, 38 i 39 ustawy z dnia 20 maja 2010 r. o wyrobach medycznych</i></p>
<b>THC</b>	tetrahydrokannabinol (ang. Nine- delta-tetrahydrocannabinol)
<b>TLK</b>	technologie lekowe o wysokiej wartości klinicznej
<b>TSC</b>	zespół stwardnienia guzowatego (ang. Tuberous sclerosis complex)
<b>UCZ</b>	urzędowa cena zbytu
<b>UE</b>	Unia Europejska
<b>UPL</b>	uzgodniony program lekowy
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345 z późn. zm.)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1793, z późn. zm.)
<b>WDS</b>	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
<b>WLF</b>	wysokość limitu finansowania
<b>Wnioskodawca</b>	Wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
<b>ZIN</b>	Zorginstituut Nederland

## Spis treści

<b>1. Informacje o wniosku</b>	<b>8</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia</b>	<b>9</b>
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
<b>3. Problem decyzyjny</b>	<b>10</b>
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	12
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	12
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	13
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	13
3.1.2.2. Ocena analityków Agencji	13
3.2. Problem zdrowotny	14
3.3. Liczebność i charakterystyka populacji wnioskowanej	16
3.3.1. Metodologia badania rzeczywistej praktyki klinicznej	16
3.3.2. Liczebność populacji	16
3.3.3. Stosowane opcje terapeutyczne	20
3.3.4. Opinie ekspertów klinicznych	24
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	25
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	25
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	29
3.5. Refundowane technologie medyczne	30
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę	31
<b>4. Ocena analizy klinicznej</b>	<b>32</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy	32
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	32
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	34
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy	34
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy	35
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy	40
4.1.3.3. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym Wnioskodawcy	42
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	43
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy	43
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	43
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	51
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	58
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	58

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	63
4.3.	<b>Komentarz Agencji</b> .....	64
5.	<b>Ocena analizy ekonomicznej</b> .....	66
5.1.	<b>Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy</b> .....	66
5.1.1.	<b>Opis i struktura modelu Wnioskodawcy</b> .....	66
5.1.2.	<b>Dane wejściowe do modelu</b> .....	67
5.2.	<b>Wyniki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy</b> .....	70
5.2.1.	<b>Wyniki analizy podstawowej</b> .....	70
5.2.2.	<b>Wyniki analizy progowej</b> .....	70
5.2.3.	<b>Wyniki analiz wrażliwości</b> .....	70
5.3.	<b>Ocena metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy</b> .....	73
5.3.1.	<b>Ocena założeń i struktury modelu Wnioskodawcy</b> .....	75
5.3.2.	<b>Ocena danych wejściowych do modelu</b> .....	75
5.3.3.	<b>Ocena walidacji</b> .....	76
5.3.4.	<b>Obliczenia własne Agencji</b> .....	76
5.4.	<b>Komentarz Agencji</b> .....	76
6.	<b>Ocena analizy wpływu na budżet</b> .....	77
6.1.	<b>Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy</b> .....	77
6.1.1.	<b>Opis modelu Wnioskodawcy</b> .....	77
6.1.2.	<b>Dane wejściowe do modelu</b> .....	78
6.2.	<b>Wyniki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy</b> .....	81
6.3.	<b>Ocena metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy</b> .....	83
6.3.1.	<b>Ocena modelu Wnioskodawcy</b> .....	85
6.3.2.	<b>Wyniki analiz wrażliwości</b> .....	86
6.3.3.	<b>Obliczenia własne Agencji</b> .....	88
6.4.	<b>Komentarz Agencji</b> .....	88
7.	<b>Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez Wnioskodawcę</b> .....	90
8.	<b>Uwagi do zapisów programu lekowego</b> .....	91
9.	<b>Przegląd rekomendacji refundacyjnych</b> .....	95
10.	<b>Warunki objęcia refundacją w innych państwach</b> .....	99
11.	<b>Kluczowe informacje i wnioski</b> .....	101
12.	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych</b> .....	106
13.	<b>Źródła</b> .....	108
14.	<b>Załączniki</b> .....	110

# 1. Informacje o wniosku

---

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami 15.05.2023 r.  
PLR.4500.44.2023.15.JWI

---

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 pkt 1a ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej

---

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
  - Epidyolex (kannabidiol), roztwór doustny, 100 mg/ml, 1 butelka 100 ml + 2 strzykawki 1 ml + 2 strzykawki 5 ml, GTIN: 05055813900103,

Wnioskowane wskazanie:

- Leczenie pacjentów z zespołem Lennox-Gastauta lub z zespołem Dravet (ICD-10: G40.4)
- 

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
- 

Deklarowany poziom odpłatności:

- Bezpłatnie
- 

Proponowana cena zbytu netto:

- 
- 

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

- 
- 

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
  - analiza ekonomiczna
  - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
  - analiza problemu decyzyjnego
- 

Podmiot odpowiedzialny:  
GW Pharma (International) B.V.,  
Databankweg 26  
3821AL Amersfoort,  
Holandia

Wnioskodawca:  
GW Pharma (International) B.V.,  
Databankweg 26  
3821AL Amersfoort,  
Holandia

---



## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 15.05.2023 r., znak PLR.4500.44.2023.15.JWI (data wpłynięcia do AOTMiT 15.05.2023 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 2555, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Epidyolex (kannabidiol), r-r doustny, 100 mg/ml, 1 but. 100 ml + 2 strzyk. 1 ml + 2 strzyk. 5 ml, GTIN: 05055813900103,

w ramach nowego programu lekowego „Leczenie pacjentów z zespołem Lennox-Gastauta lub z zespołem Dravet (ICD-10: G40.4)”.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym Wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 6 czerwca 2023 r., znak OT.423.1.19.2023.15.MKS. Wnioskodawca przekazał uzupełnienia w dniu 28.06.2023 r.

### 2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- 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 Sp. z o.o., wersja 1.1 Kraków, 28 listopada 2022 r.;
- 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 efektywności klinicznej, Instytut Arcana a Certara Company Sp. z o.o., Kraków, 25 listopada 2022 r.;
- 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 ekonomiczna, Instytut Arcana a Certara Company Sp. z o.o., Kraków, listopad 2022 r.;
- 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 Sp. z o.o., wersja 1.1 Kraków, 30 listopada 2022 r.;
- Uzupełnienie do raportu HTA dla produktu leczniczego Epidyolex (kannabidiol) w ramach programu lekowego: „Leczenie pacjentów z zespołem Lennox-Gastauta lub z zespołem Dravet (ICD-10: G40.4)” w odpowiedzi na uwagi AOTMiT zawarte w piśmie OT.423.1.19.2023.15.MKS, Instytut Arcana a Certara Company Sp. z o.o., Kraków, 26 czerwiec 2023 r.

### 3. Problem decyzyjny

#### 3.1. Technologia wnioskowana

##### 3.1.1. Informacje podstawowe

##### 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod GTIN</b>	Epidyolex (kannabidiol), roztwór doustny, 100 mg/ml, 1 butelka 100 ml + 2 strzykawki 1 ml + 2 strzykawki 5 ml, GTIN: 05055813900103
<b>Kod ATC</b>	N03AX24, leki przeciwpadaczkowe, inne leki przeciwpadaczkowe
<b>Substancja czynna</b>	Kannabidiol
<b>Kryteria kwalifikacji</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) wiek 2 lata i powyżej;</li> <li>2) rozpoznanie kliniczne zespołu Lennoxa-Gastauta lub zespołu Dravet, w którym napady padaczkowe nie są w pełni kontrolowane przez obecne leki przeciwpadaczkowe;</li> <li>3) obecna terapia przeciwpadaczkowa prowadzona z użyciem leku z klobazamem lub równoczesne rozpoczęcie terapii klobazamem w momencie włączenia do programu</li> <li>4) prowadzenie dzienniczka napadów padaczkowych z okresu co najmniej 6 miesięcy przed włączeniem do programu lekowego</li> <li>5) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego (zwanej dalej ChPL);</li> <li>6) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną ChPL;</li> <li>7) brak przeciwwskazań do stosowania kannabidiolu oraz klobazamu zgodnie z aktualną ChPL;</li> <li>8) wykluczenie okresu ciąży lub karmienia piersią.</li> </ol> <p>Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione <u>łącznie</u>.</p> <p>Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni dotychczas w ramach innego sposobu finansowania terapii, za wyjątkiem trwających badań klinicznych, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.</p>
<b>Kryteria wyłączaające</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) brak adekwatnej odpowiedzi ocenianej co 6 miesięcy leczenia kannabidiolem rozumianej jako niez uzyskanie co najmniej 30% redukcji liczby napadów w okresie ostatnich 6 miesięcy leczenia kannabidiolem w programie lekowym w porównaniu ze średnią miesięczną z 6 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia kannabidiolem w programie lekowym;</li> <li>2) niekorzystny profil korzyści do ryzyka;</li> <li>3) dodanie nowego leku do schematu leczenia przeciwpadaczkowego w przypadku braku adekwatnej odpowiedzi zgodnie z punktem 1. (nie dotyczy leków stosowanych krótkotwale do przerywania napadu);</li> <li>4) ciąża, z wyjątkiem sytuacji, gdy potencjalne korzyści dla matki wyraźnie przewyższają ryzyko dla płodu;</li> <li>5) wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają ją dalsze prowadzenie leczenia;</li> <li>6) wystąpienie działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia zgodnie z decyzją lekarza;</li> <li>7) wystąpienie nadwrażliwości na lek lub substancję pomocniczą uniemożliwiające kontynuację leczenia;</li> <li>8) wystąpienie zagrażającej życiu a bo nieakceptowalnej toksyczności pomimo zastosowania adekwatnego postępowania;</li> <li>9) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich ze strony świadczeniobiorcy lub jego prawnych opiekunów, w tym brak prowadzenia dzienniczka napadów padaczkowych lub dotyczących okres owych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia.</li> </ol>

<b>Monitorowanie leczenia</b>	<p>W ramach monitorowania leczenia pacjent prowadzi odpowiedni dzienniczek. Zakres minimalnych wymaganych do oceny parametrów:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>liczba napadów padaczkowych w miesiącu,</li> <li>liczba dni bez napadów;</li> <li>najdłuższy czas trwania napadu;</li> <li>objawy napadu;</li> <li>nazwa, liczba i dawki przyjmowanych leków przerywających napad;</li> </ol> <p>Po 1 miesiącu, po 3 miesiącach i po 6 miesiącach od pierwszego podania kannabidiolu należy wykonać:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>oznaczenie stężenia aminotransferazy alaninowej;</li> <li>oznaczenie stężenia aminotransferazy asparaginianowej;</li> <li>oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej;</li> </ol> <p>Po 6 miesiącach od pierwszego podania kannabidiolu należy dokonać oceny efektów leczenia na podstawie prowadzonego dzienniczka napadów padaczkowych.</p> <p>Wskaźniki efektywności mierzone co 6 miesięcy leczenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>procentowa zmiana miesięcznej liczby napadów padaczkowych z ostatnich 6 miesięcy leczenia [%] w porównaniu z miesięczną liczbą napadów z okresu 6 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia kannabidiolem;</li> <li>liczba dni bez napadów;</li> <li>poprawa stanu klinicznego pacjenta w ocenie lekarza;</li> <li>działania niepożądane.</li> </ol> <p>Jeżeli terapia jest kontynuowana powyższe badania laboratoryjne oraz ocenę skuteczności klinicznej należy powtarzać co 6 miesięcy.</p> <p>W przypadku zmiany dawki kannabidiolu powyżej 10 mg/kg mc./dobę należy wznowić pierwotny harmonogram badań kontrolnych tj. po 1 miesiącu, po 3 miesiącach i po 6 miesiącach od momentu dawkowania powyżej 10 mg/kg mc./dobę należy wykonać:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>oznaczenie stężenia aminotransferazy alaninowej;</li> <li>znaczenie stężenia aminotransferazy asparaginianowej;</li> <li>oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej;</li> </ol>
<b>Określenie czasu leczenia w programie</b>	Leczenie należy kontynuować do momentu podjęcia przez lekarza decyzji o wyłączeniu pacjenta z programu zgodnie z kryteriami wyłączenia.
<b>Droga podania</b>	Doustna/enteralna w przypadku skorzystania z opcjonalnej drogi podaży przez sondę.
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	<p>Nie jest znany dokładny mechanizm działania przeciwpadaczkowego kannabidiolu u ludzi.</p> <p>Kannabidiol nie wywiera działania przeciwdrgawkowego poprzez interakcję z receptorami kannabinoidowymi. Kannabidiol zmniejsza nadpobudliwość neuronalną poprzez modulację wewnątrzkomórkowego wapnia za pośrednictwem sprzężonego z białkiem G receptora 55 (GPR55) i kanałów receptorów przejściowego potencjału waniloidowego 1 (TRPV-1), a także modulację przekazywania sygnałów za pośrednictwem adenozyliny poprzez hamowanie wychwytu komórkowego adenozyliny przez równoważący transporter nukleozydowy 1 (ENT-1).</p> <p>U pacjentów występuje potencjalne addytywne działanie przeciwdrgawkowe wynikające z dwukierunkowej interakcji farmakokinetycznej zachodzącej między kannabidiolem i klobazamem, co prowadzi do zwiększenia stężeń krążących ich odpowiednich czynnych metabolitów, 7-OH-CBD (około 1,5-krotne) i N-CLB (około 3-krotne).</p> <p>W badaniu potencjału wywołania nadużywania leku u ludzi, podanie kannabidiolu osobie dorosłej bez uzależnień, używającej okazjonalnie narkotyków w dawkach terapeutycznych i większych niż terapeutyczne, wywoływało <b>niewielkie reakcje w zakresie subiektywnej oceny pozytywnej</b>, takie jak „Lubienie leku” lub „Zastosuję lek ponownie”. W porównaniu do dronabinolu (syntetyczny THC) i alprazolamu kannabidiol wykazuje niewie ki potencjał wywołania nadużywania.</p>

Źródło: ChPL Epidyolex

### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19 września 2019 r.
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	Epidyolex jest wskazany do stosowania w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennox-Gastauta (LGS) lub z zespołem Dravet (DS) jako lek wspomagający w skojarzeniu z klobazamem u pacjentów w wieku 2 lat lub starszych. Epidyolex jest wskazany jako lek wspomagający w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem stwardnienia guzowatego (ang. tuberous sclerosis complex, TSC) u pacjentów w wieku 2 lat lub starszych.
<b>Status leku sierocego</b>	TAK
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania.

Źródło: ChPL Epidyolex; EMA: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/epidyolex> [dostęp: 18.07.2023 r.]

### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Wnioskowana technologia 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 był przedmiotem prac w Agencji w ramach importu docelowego oraz wykazu TLK:

- Zlecenie 103/2021<sup>1</sup>

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

Rada Przejrzystości uznała wówczas za zasadne wydawanie zgód na refundację leku Epidyolex (cannabidiolum). Jako główne argumenty w stanowisku przytoczono, że dostępne dane, pochodzące z badań wysokiej jakości potwierdzają użyteczność kliniczną kannabidiolu w leczeniu napadów padaczkowych w przebiegu zespołu Lennox-Gastaut przy zadowalającym profilu bezpieczeństwa. Rekomendacje refundacyjne w większości są pozytywne a obciążenia budżetowe związane z leczeniem można uznać za umiarkowane. Roczny koszt stosowania produktu leczniczego Epidyolex u jednego pacjenta wynosi odpowiednio od około 92 do 186 tys. zł.

Prezes Agencji również rekomendował wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Epidyolex. Biorąc pod uwagę, że dane pochodzące z badań wysokiej jakości potwierdzają efektywność kliniczną kannabidiolu w leczeniu napadów padaczkowych w przebiegu zespołu Lennox-Gastaut oraz rzadkość schorzenia i ograniczony wpływ na budżet płatnika, zasadnym jest wydanie rekomendacji pozytywnej.

- Wykaz TLK<sup>2</sup>

**Epidyolex (kannabidiol)** we wskazaniu: napady padaczkowe związane z zespołem Lennox-Gastauta oraz Dravet u osób w wieku 2 lat lub starszych w skojarzeniu z klobazamem.

W ocenie Rady, za technologie lekowe o wysokiej wartości klinicznej uznaje się m.in. kannabidiol w powyższych wskazaniach. Zespół Lennox-Gastauta, jak i zespół Dravet należą do grupy encefalopatii padaczkowych wieku dziecięcego o ciężkim przebiegu, z opornymi na leczenie napadami padaczkowymi, jak również zaburzeniami rozwojowymi i upośledzeniem umysłowym. Napady padaczkowe występujące w przebiegu obu zespołów są częste, zazwyczaj oporne na leczenie farmakologiczne. Epidyolex jest lekiem zawierającym substancję czynną kannabidiol. W randomizowanych badaniach rejestracyjnych wysokiej jakości wykazano, że stosowanie kannabidiolu w zespole Lennox-Gastauta oraz zespole Dravet, w terapii skojarzonej prowadzi do znaczącego zmniejszenia ryzyka napadów padaczkowych, istotnego zwiększenia odsetka pacjentów z 50% redukcją częstości napadów padaczkowych w przypadku obu zespołów padaczkowych przy zadowalającym profilu bezpieczeństwa.

<sup>1</sup> <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2021/965-materialy-2021/7452-103-2021-zlc> [dostęp: 18.07.2023 r.]

<sup>2</sup> <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/wykaz-tlk> [dostęp: 18.07.2023 r.]

### 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

#### 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek dostępny w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Nowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	

#### 3.1.2.2. Ocena analityków Agencji

##### Wnioskowane wskazanie

Wnioskowane wskazanie refundacyjne leku Epidyolex (kannabidiol) definiowane jest przez kryteria kwalifikacji do złożonego wraz z wnioskiem programu lekowego „Leczenie pacjentów z zespołem Lennoxa-Gastauta lub z zespołem Dravet (ICD-10: G40.4)”. Populację spełniającą kryteria włączenia do wnioskowanego programu stanowią pacjenci  $\geq 2$  r.ż. z rozpoznaniem zespołu Lennoxa-Gastauta lub zespołu Dravet, w którym napady padaczkowe nie są w pełni kontrolowane przez obecne leki przeciwpadaczkowe. Biorąc pod uwagę schemat dawkowania leków w programie, Epidyolex należy stosować w połączeniu z klobazamem jako lek wspomagający w przebiegu DS oraz LGS, co jest zgodne z aktualnymi zapisami ChPL Epidyolex. 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, LGS lub TSC (zespół stwardnienia guzowatego, ang. tuberous sclerosis complex).

Należy także podkreślić, że w zaakceptowanej wersji programu lekowego kryteria kwalifikacji wyszczególniają dwie subpopulacje pacjentów:

- leczonych z wykorzystaniem klobazamu, którzy w ramach programu otrzymają dodatek do terapii w postaci kannabidiolu,
- leczonych z wykorzystaniem innych niż klobazam leków z grupy przeciwpadaczkowych, dla których warunkiem wejścia do programu będzie dodatkowe sfinansowanie klobazamu stosowanego w skojarzeniu z finansowanym w programie kannabidiolem.

W analizie Wnioskodawcy nie przedstawiono wyników pozwalających na ocenę interwencji zdefiniowanej jak w powyższych punktach, dlatego treść wnioskowanego wskazania nie jest zgodna z przedłożonymi przez Wnioskodawcę analizami.

##### Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

Lek Epidyolex ma być objęty refundacją w ramach nowego programu lekowego. W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej będzie on dostępny dla pacjentów bezpłatnie. Proponowany poziom odpłatności jest zgodny z zapisami art. 14 ustawy o refundacji.

##### Grupa limitowa

Wnioskowane jest zakwalifikowanie produktu leczniczego Epidyolex w ocenianym wskazaniu do nowej grupy limitowej. Zgodnie z Obwieszczeniem MZ na dzień 20 czerwca 2023 r. produkt leczniczy Epidyolex nie jest refundowany w Polsce oraz brak jest refundowanych leków zawierających kannabidiol, które są dedykowane w leczeniu napadów padaczkowych w ramach programów lekowych. Aktualna praktyka kliniczna opiera się na lekach refundowanych, dostępnych w aptece po okazaniu recepty. Z uwagi na brak podobnej grupy limitowej w wykazie leków refundowanych dostępnych w ramach programów lekowych, kwalifikacja leku Epidyolex do nowej grupy limitowej jest zgodna z zapisami art. 15 ust. 2 i 3 ustawy o refundacji. Dodatkowo, wnioskowane utworzenie osobnej grupy limitowej dla produktu leczniczego Epidyolex jest zgodne z obserwowaną praktyką Ministerstwa Zdrowia dotyczącą tworzenia grup limitowych w ramach katalogu B listy refundacyjnej.



Biorąc pod uwagę powyższe, Analitycy nie zgłaszają uwag względem utworzenia nowej grupy limitowej dla leku Epidyolex w ocenianym wskazaniu.

### Proponowana cena i instrument dzielenia ryzyka

Analitycy nie zgłaszają uwag względem proponowanej ceny. [REDACTED]

## 3.2. Problem zdrowotny

### Definicja i etiologia

Zespół padaczkowy jest zespołem kliniczno-elektro-encefalograficznym, charakteryzującym się zbiorem określonych cech. W większości przypadków zespoły te są genetycznie uwarunkowane i mają ścisły związek z aspektami rozwoju mózgu. Wyróżnia się je na podstawie typowego wieku zachorowania, specyficznego wzorca EEG (elektroencefalografii), typu napadu i innych cech, które tworzą zespół padaczkowy.

W wieku dziecięcym i młodzieńczym występują zespoły padaczkowe, które możemy podzielić ze względu na ich ewolucję na dwie grupy:

- 1) zespoły padaczkowe, które rozpoczną się i ulegną remisji w wieku dziecięcym;
- 2) zespoły padaczkowe, które przetrwają do wieku młodzieńczego i dorosłego.

Zespół Dravet (DS) – ciężka miokloniczna padaczka niemowląt, zespół ten jest wywoływany mutacją genu SCN1A kodującego kanał sodowy (zaburzenie tego samego genu występuje w uogólnionej padaczce z drgawkami gorączkowymi). Etiologia około 20% pacjentów z DS pozostaje nieznana i prawdopodobnie biorą w tym udział dodatkowe geny. Rzadziej stwierdza się nieprawidłowości w genach: SCN9A, SCN2B, PCDH19, GABRG2, GABRA1 i STXBP1.

Zespół Lennox-Gastaut (LGS) – nie znaleziono pojedynczej przyczyny występowania zespołu. Uważa się, że około 2/3 przypadków jest związanych z istniejącym zaburzeniem neurologicznym, np. nieprawidłowy rozwój kory mózgowej (dysplazja korowa), wrodzone infekcje, udar mózgu, uraz, zmniejszone zaopatrzenie w tlen przed porodem (niedotlenienie okołoporodowe) lub infekcje ośrodkowego układu nerwowego, takie jak zapalenie mózgu lub zapalenie opon mózgowych. U wielu chorych z zespołem LGS występuje epilepsja rozpoczynająca się w okresie niemowlęcym (skurcze dziecięce) lub choroba pokrewna – zespół Westa, przed pojawieniem się klinicznych cech LGS. Genetycznej predyspozycji LGS dotychczas nie ujawniono.

Zespołowi Dravet i zespołowi Lennox-Gastaut przypisany jest kod G40.4 - Inne postacie uogólnionej padaczki i zespołów padaczkowych według klasyfikacji ICD-10.

### Epidemiologia

DS: Częstość występowania około 1/20 000 urodzeń. Częstość występowania szacuje się na niepewną, prawdopodobnie około 3/100 000. Uważa się, że DS odpowiada za około 7% wszystkich ciężkich padaczek rozpoczynających się przed ukończeniem 3 roku życia.

LGS: Częstość występowania około 1/4000 urodzeń. Szacunki rozpowszechnienia są niepewne, prawdopodobnie około 15/100 000. Uważa się, że LGS odpowiada za 1-4% wszystkich padaczek dziecięcych. U blisko połowy chorych jest on konsekwencją ewoluowania zespołu Westa.

### Obraz kliniczny – objawy neurologiczne

Napady padaczkowe w przebiegu DS występują najczęściej w wieku niemowlęcym (występują w 2.-12. miesiącu życia), początkowo mają charakter uogólniony toniczno-kloniczny lub jednostronnie toniczny lub kloniczny; występują podczas lub bez gorączki u dotąd prawidłowo rozwijającego się dziecka. W kolejnych latach życia zaczynają dominować napady miokloniczne, jednak występują również inne - najczęściej nietypowe napady nieświadomości, wszystkie są lekooporne. W drugim roku życia stwierdza się opóźnienie rozwoju psychoruchowego dziecka. Zapis EEG zmienia się wraz z rozwojem choroby, zmiany mogą być zarówno uogólnione, jak i zlokalizowane, (w zapisie EEG można wykazać zmiany o typie szybkiej iglicy z falą wolną lub wieloiglic z falą wolną, a także zmiany wieloogniskowe).

LGS występuje we wczesnym dzieciństwie (2.-7. r.ż., szczyt zachorowalności 3.-5. r.ż.). Jego rozpoznanie ustala się na podstawie triady objawów obejmującej: 1) różne typy napadów (toniczne, atoniczne, napadowe upadki i nietypowe napady nieświadomości); 2) zaburzenia zachowania i intelektu; 3) zmiany w EEG o typie uogólnionych wyładowań iglica-fala wolna na tle zwolnionej czynności podstawowej. Napady padaczkowe o zróżnicowanej morfologii są lekooporne, a upośledzenie umysłowe, jak i zaburzenia zachowania, mają charakter postępujący i mogą prowadzić do obrażeń fizycznych. Zaburzenia funkcji poznawczych występują

u  $\geq$  75% w ciągu 5 lat od wystąpienia, a współistniejące choroby behawioralne i psychiatryczne (w tym zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi i zachowania agresywne) są częste.

### Diagnostyka

Rozpoznanie napadu padaczkowego i padaczki można dokonać po zebraniu przez lekarza dokładnego wywiadu łącznie z wywiadem od osoby, która napad widziała. Należy dołożyć szczególnej staranności w zbieraniu pełnego wywiadu chorobowego z uwzględnieniem wszystkich dotychczasowych faz rozwojowych pacjenta oraz uwarunkowań genetycznych. Bardzo ważne jest również dążenie do jak najbardziej precyzyjnego określenia typów napadów padaczkowych oraz rozpoznania ewentualnego zespołu padaczkowego, co ma duże znaczenie rokownicze i warunkuje wybór dodatkowych badań diagnostycznych oraz zastosowanie właściwego leczenia.

Rezonans magnetyczny (MRI, magnetic resonance imaging) jest obecnie metodą z wyboru w diagnostyce chorych z padaczką. Wykonane według protokołu standardowego pozwala na wykrywanie zmian ogniskowych (np. nowotwory, malformacje naczyniowe, dysplazje korowe), które zwykle nie są widoczne w tomografii komputerowej. Natomiast badania MRI stosowane w diagnostyce u pacjentów z padaczką lekooporną muszą być prowadzone według specjalistycznych protokołów, wymagają ponadto doświadczenia w celu ujawnienia ewentualnej przyczyny (np. stwardnienia przyśrodkowej części płata skroniowego).

Tomografię komputerową (CT, computed tomography) stosuje się w sytuacjach pilnej diagnozy u pacjentów z padaczką, szczególnie w przypadku ostrych napadów padaczkowych oraz wtedy, gdy istnieją względne i bezwzględne przeciwwskazania radiologiczne do badania rezonansu magnetycznego

Ponadto u każdego pacjenta należy wykonać badania:

- podstawowe krwi,
- badanie elektrokardiograficzne (EKG standardowe, a w razie potrzeby również EKG metodą Holtera),
- badanie elektroencefalograficzne (EEG) – jak do tej pory jest to jedyna metoda do obrazowania czynności napadowej mózgu. Jednakże należy znać zakres i ograniczenia tej techniki. Z jednej strony niespecyficzne zmiany często stwierdza się u osób w podeszłym wieku, u pacjentów z migreną, zaburzeniami psychicznymi, przyjmujących leki neuroleptyczne. Zmiany te nie powinny być interpretowane jako wspierające diagnozę padaczki. Z drugiej strony prawidłowy zapis EEG nie wyklucza diagnozy padaczki. Pojedyncze, rutynowe badanie EEG może wykazać typowe zmiany padaczkopodobne u 29–30% osób z padaczką, ale powtarzając kolejne badania można zwiększyć ich czułość do 69–77%.

Powinno się również zlecić konsultację psychologiczną pacjenta, jeśli podejrzewa się psychogenne tło napadów.

### Rokowanie

Rokowanie w DS jest złe. Napady utrzymują się, występują także zmiany w badaniu neurologicznym (uogólniona niezgrabność, drżenie, niekiedy ataksja i objawy piramidowe) oraz ciężkie upośledzenie umysłowe w 50% przypadków. DS ma przebieg progresywny, zarówno co do częstości napadów, jak i objawów neurologicznych, prowadząc do zgonu. Leczenie przeciwdrgawkowe jest mało skuteczne.

Spośród zespołów padaczkowych wieku dziecięcego zespół LGS należy do zespołów o najcięższym przebiegu. Ze względu na lekooporność, rokowanie, zarówno co do ustąpienia napadów, jak i rozwoju dziecka, jest niepomyślne. Śmiertelność w tym zespole waha się od 3 do 7%. Większość pacjentów (90%) ma napady w ciągu całego życia, ponieważ leki nie kontrolują w pełni napadów, a kłopoty intelektualno-behawioralne wymagają stałej opieki nad chorym. Współistniejące choroby neurologiczne, w tym przedłużające się napady padaczkowe i stan padaczkowy, są skorelowane ze śmiertelnością, a zwłaszcza nagłą nieoczekiwaną śmiercią w padaczcze.

### Leczenie napadów padaczkowych

Felbamat, lamotrygina (LTG), topiramamat i rufinamid są zatwierdzone w UE jako terapia wspomagająca w leczeniu LGS. Stiripentol (STP), przyjmowany w połączeniu z walproinianem sodu (VPA) i klobazam (CLB), jest obecnie zatwierdzony w UE do leczenia DS. W obu wskazaniach VPA jest często stosowany w celu zapobiegania początkowemu nawrotowi napadów drgawkowych, a benzodiazepiny (np. drugie i późniejsze linie leczenia w DS zazwyczaj obejmują STP, topiramamat, dietę ketogeniczną, lewetyracetam (LEV), bromki i stymulację nerwu błędnego (VNS), podczas gdy LTG, rufinamid, lakozamid i felbamat są również stosowane w LGS. Politerapia jest powszechna w obu wskazaniach. Warto zauważyć, że pacjenci z DS mogą być podatni na zaostrzenie napadów padaczkowych po zastosowaniu modulatorów kanałów sodowych, takich jak karbamazepina, okskarbazepina, LTG, fenytoina i wigabatryna. W obu wskazaniach osiągnięcie wystarczającej kontroli napadów może być trudne.

Źródła: EMA EPAR Epidyolex 2019, Mazurkiewicz-Betdzińska 2010, MP 2015, PTN 2020, <http://neuropsychologia.org/zespol-dravet> [dostęp: 20.07.2023 r.]

### 3.3. Liczebność i charakterystyka populacji wnioskowanej

W toku prac analitycznych podjęto działania mające na celu analizę informacji zebranych w bazach danych prowadzących przez płatnika publicznego – Narodowy Fundusz Zdrowia. Główną motywacją do podjęcia tego typu działań była weryfikacja założeń Wnioskodawcy.

#### 3.3.1. Metodologia badania rzeczywistej praktyki klinicznej

Prace prowadzono wieloetapowo, punktem wyjścia była baza SWIAD, w której NFZ gromadzi dane dotyczące zrealizowanych świadczeń, wraz z informacją o rozpoznaniu zgodnym z ICD-10. W bazie identyfikowano wszystkich pacjentów z kiedykolwiek sprawozdanym rozpoznaniem głównym lub współistniejącym określonym jak w analizowanym programie lekowym jako G40 wraz z podkodami.

W kolejnym etapie w bazie LEK identyfikowano wykorzystanie substancji czynnych w ramach refundacji aptecznej u tych pacjentów. Poprzez analizę zawartości bazy LEK określono liczebność i charakterystykę populacji najbardziej zbliżonej do tej zgodnej z kryteriami włączenia propozycji programu lekowego.

#### 3.3.2. Liczebność populacji

Populacja została określona na podstawie indywidualnych identyfikatorów pacjenta (zanonimizowana wersja numeru PESEL). Z uwagi na zakres gromadzonych danych baza będąca w dyspozycji analityków Agencji obejmuje okres między styczniem 2014 r., a czerwcem 2022 r. w bazie SWIAD oraz okres między styczniem 2013 r. a grudniem 2022 r. w bazie LEK. Dane zostały zaprezentowane jako unikalny identyfikator pacjenta w zadanych kryteriach bazy danych, w związku z czym dane nie podlegają kumulowaniu się.

Przedstawiono proces metodologiczny dla poszczególnych etapów oszacowań liczebności populacji docelowej:

- zaraportowano łączną liczbę pacjentów z rozpoznaniem jak w tytule programu G40 z uwzględnieniem możliwych podkodów,
- szacunek zawężono o pacjentów kiedykolwiek rozpoznanych z zespołami Lenoxa-Gastouta lub Dravet, określonych jako **G40.4 inne postacie uogólnionej padaczki i zespołów padaczkowych**, należące do rozpoznań wskazujących na padaczkę ogółem w ramach chorób układu nerwowego. Należy jednak mieć na uwadze, że pod tym kodem rozpoznawane i sprawozdawane są padaczki z: mioklonicznymi napadami nieświadomości, napadami miokloniczno-astatycznymi, skurcze dziecięce, zespół Lennox-Gastouta, napady skłonów, objawowa wczesna encefalopatia miokloniczna, zespół Westa, przez co szacunek może potencjalnie zawyżać rzeczywistą liczbę pacjentów,
- dla zidentyfikowanej populacji w poprzednim etapie sprawdzono ilu pacjentów korzysta z refundacji aptecznej co najmniej z jednego rodzaju leków przeciwpadaczkowych. Na podstawie wytycznych praktyki klinicznej oraz klasyfikacji anatomiczno-terapeutyczno-chemicznej zdecydowano, że produktami szczególnego zainteresowania będą wszystkie zawierające w składzie:
  - *zonisamidum, vigabatrinum, walproiniacy, rozumiane jako kwas walproinowy, walproinian sodu, walproinian magnezu, topiramatum, tiagabinum, stiripentolum, primidonum, pregabalinum, phenytoinum, phenterminum + topiramatum, phenobarbitalum, oxcarbazepinum, midazolamum, lorazepamum, levetiracetamum, lamotriginum, lacosamidum, kalii bromidum, imepitoinum, gabapentinum, fenfluraminum, ethosuximidum, eslicarbazepini acetat, clonazepamum, diazepamum, clobazamum, cenobamate, carbamazepinum, cannabidiolum, brivaracetamum;*
- w kolejnym kroku zawężono populację zgodnie o pacjentów w najlepszy sposób odpowiadających analizowanej populacji, czyli pacjentów z padaczką oporną, definiowaną jako uprzednie stosowanie w monoterapii lub w terapii dodanej **co najmniej dwóch leków przeciwpadaczkowych**.



Tabela 4. Szacowanie populacji docelowej

Populacja	2013*	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022**	Suma
G40	-	382 090	377 175	370 271	364 688	356 921	356 048	330 407	328 059	249 327	1 099 084
	-	-	-1,29%	-1,83%	-1,51%	-2,13%	-0,24%	-7,20%	-0,71%	-	
G40.4	-	8 997	9 347	9 064	8 971	8 926	8 720	7 584	8 729	5 415	42 890
	-	-	+3,89%	-3,03%	-1,03%	-0,50%	-2,31%	-13,03%	+15,10%	-	
AED	31 866	32 895	33 711	34 037	34 088	33 902	33 351	31 809	31 158	30 032	42 024
	-	+3,23%	+2,48%	+0,97%	+0,15%	-0,55%	-1,63%	-4,62%	-2,05%	-3,61%	
≥2 AED	18 195	18 767	19 280	19 567	19 847	19 907	19 695	19 097	18 716	18 097	22 480
	-	+3,14%	+2,73%	+1,49%	+1,43%	+0,30%	-1,06%	-3,04%	-2,00%	-3,31%	

\* rok 2013 raportowany jest wyłącznie na podstawie bazy LEK, dla pacjentów identyfikowanych na podstawie wskazanych kodów ICD-10 w bazie SWIAD od 2014 roku, zgodnie z zakresem

\*\* rok 2022 w czasie sporządzania niniejszego dokumentu dla danych bazy SWIAD został sprawozdany do końca czerwca

Na przestrzeni lat 2014-2022 zidentyfikowano łącznie **1 099 084 pacjentów** z rozpoznaniem zgodnym z ICD-10 wskazującym na padaczkę (G40) sprawozdawanych zarówno jako główne rozpoznanie w chwili wykonywania danego świadczenia lub jedno z rozpoznań współistniejących – najszerze podejście identyfikacji potencjalnej populacji. Zidentyfikowano, że wszystkie szacunki charakteryzuje znamienne różna dynamika.

- W przypadku analizy liczebności pacjentów określonej z wykorzystaniem najszerzego podejścia, w tabeli przedstawionego jako 'populacja G40' zidentyfikowano stały trend zmniejszający w wielkości populacji ogólnej. Największy spadek liczebności odnotowano dla roku 2020 (spadek o 7,20% w porównaniu z liczbą pacjentów sprawozdawanych w roku 2019). W kolejnym roku sprawozdawczym również odnotowano spadek, zważywszy na dane dla pierwszej połowy 2022 roku nie należy oczekiwać przyrostu rocznego populacji.
- Zauważając analizę wyłącznie na rozpoznanie specyficzne G40.4, przez które zgodnie z klasyfikacją określa się padaczki z: mioklonicznymi napadami nieświadomości, napadami miokloniczno-astatycznymi, skurcze dziecięce, zespół Lennox-Gastaut, napady skłonów, objawowa wczesna encefalopatia miokloniczna, zespół Westa wykazano, że liczebność tak zdefiniowanej populacji jest zdecydowanie mniejsza i dla 8,5 roku obserwacji zidentyfikowano **42 890 pacjentów**. W odróżnieniu od 'populacji G40' dynamika zmian wskazuje na niejednoznaczny trend zmian, w latach 2016-2020 wykazywano spadki, w roku 2015 odnotowano wzrost a w 2021 znaczny wzrost populacji.
- W kolejnym kroku wśród 'populacji G40.4', identyfikowano którzy pacjenci korzystają z refundacji aptecznej leków zaliczanych do grupy przeciwpadaczkowych i częściowo psycholeptycznych w przypadku rzeczywistych przesłanek skuteczności w leczeniu napadów padaczkowych, stanowiących obraz zespołów Lennox-Gastaut i Dravet. W związku z powyższym założeniem nie budzi wątpliwości obserwacja większej liczby pacjentów w poszczególnych latach sprawozdawczych identyfikowanych w bazie LEK niż tych sprawozdawanych w bazie SWIAD. Dynamika zmian liczebności populacji podobnie jak w przypadku 'populacji G40.4', populacja AED wykazywała niejednoznaczny trend zmian do 2017 przyrosty a następnie spadki. Ogółem wśród 42 890 pacjentów z padaczkami uogólnionymi, leki przeciwpadaczkowe były przyjmowane przez **42 024 (98%)** z tych pacjentów.
- Ostatnią propozycją analityków Agencji zbliżającą oszacowania populacji docelowej do tych mogących w największym stopniu odpowiadać stanowi faktycznemu jest wypełnienie definicji padaczki odpornej na leczenie. Należy przy tym wskazać, że identyfikację przeprowadzono wyłącznie w oparciu o informacje gromadzone w bazie płatnika publicznego. W tym miejscu należy podkreślić, że Agencja niejednokrotnie oceniała analizowaną grupę substancji AED do sprowadzenia w ramach procedury importu docelowego we wskazaniach obejmujących różne padaczki lekooporne. Dodatkowym ograniczeniem jest fakt, że pacjenci mogli finansować część leczenia ze środków własnych. Powyższe okoliczności mogą więc **potencjalnie prowadzić do zniżenia liczby pacjentów** z padaczką lekooporną w przebiegu zespołów Lennox-Gastaut i Dravet. Niemniej informacje sprawozdawczo-rozliczeniowe gromadzone przez NFZ, ze względu na powszechny charakter stanowią najbardziej wiarygodne źródło informacji. Wykazano, że wśród populacji 42 024 pacjentów z padaczkami uogólnionymi stosujących refundowane leczenie przeciwpadaczkowe, lekooporna padaczka mogła dotyczyć **22 480 (53,5%)** pacjentów. W przypadku 'populacji ≥2 AED' odnotowywano przyrosty liczebności do 2018 roku a następnie roczne spadki.

**Tabela 5. Liczba pacjentów z lekooporną padaczką w przebiegu zespołów Lenoxa-Gastouta i Dravet – realizacja recept na AED, w podziale na lata i miesiące**

Miesiąc	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
styczeń	5 898	6 562	6 941	7 202	7 633	8 037	8 207	8 280	7 540	7 421
luty	5 829	6 538	6 819	7 519	7 541	7 818	7 883	8 194	7 423	7 404
marzec	6 178	6 633	7 282	7 785	8 222	8 431	8 266	9 666	8 226	8 290
kwiecień	6 243	6 903	7 185	8 008	7 838	8 024	8 270	7 664	7 843	7 394
maj	6 088	6 745	7 072	7 230	7 714	7 935	8 206	7 209	7 472	7 310
czerwiec	6 235	6 826	7 221	7 941	8 183	8 269	7 802	7 631	7 748	7 457
lipiec	6 279	6 971	7 353	7 533	7 845	7 999	8 533	8 202	7 806	7 638
sierpień	6 191	6 755	6 942	7 683	7 978	8 082	8 089	7 591	7 486	7 397
wrzesień	6 243	7 148	7 559	8 012	8 266	7 980	8 118	8 126	7 901	7 669
październik	6 821	7 478	7 701	8 031	8 226	8 658	8 775	8 492	7 940	7 659
listopad	6 301	6 781	7 069	7 807	8 120	8 048	8 114	7 669	7 788	7 468
grudzień	6 695	7 510	7 955	8 290	8 266	8 205	8 526	8 219	8 135	7 657
<b>suma</b>	<b>12 907</b>	<b>14 211</b>	<b>15 341</b>	<b>16 186</b>	<b>16 838</b>	<b>17 240</b>	<b>17 388</b>	<b>17 209</b>	<b>16 829</b>	<b>16 117</b>
<b>dynamika</b>	-	<b>+10,10%</b>	<b>+7,95%</b>	<b>+5,51%</b>	<b>+4,03%</b>	<b>+2,39%</b>	<b>+0,86%</b>	<b>-1,03%</b>	<b>-2,21%</b>	<b>-4,23%</b>
<b>śr. /mies.</b>	<b>6 250,08</b>	<b>6 904,17</b>	<b>7 258,25</b>	<b>7 753,42</b>	<b>7 986,00</b>	<b>8 123,83</b>	<b>8 232,42</b>	<b>8 078,58</b>	<b>7 775,67</b>	<b>7 563,67</b>
<b>wsp.epi</b>	47,2651	48,7726	50,1597	50,9120	51,6398	51,8261	51,3123	50,1384	49,3725	47,9183

**UWAGA!** Powyższa tabela przedstawia dane z realizacji refundacji aptecznej w latach 2013-2022 u pacjentów z zespołami Lenoxa-Gastouta i Dravet identyfikowanych przez bazę SWIAD, której zakres będący w dyspozycji na czas sporządzania niniejszej analizy obejmował lata 2014-I połowa 2022, przez co dane dla lat 2013 oraz 2022 mogą być ograniczone.

**śr.mies.** – uśredniona liczba pacjentów w ciągu miesiąca danego roku sprawozdawczego

**dynamika** – oznacza odsetek przyrostu rocznego populacji rozpoznawanej w roku X względem roku poprzedniego (X-1)

**wsp.epi** – oznacza współczynnik chorobowości na 100 tys. mieszkańców, na podstawie GUS<sup>3,4</sup>

Analiza danych miesięcznych potwierdza zmienny trend liczebności populacji określoną jako prawdopodobnie pacjenci z padaczką lekooporną w przebiegu zespołów Lenoxa-Gastouta i Dravet. Średnie miesięczne liczby pacjentów były zbliżone. W roku 2020 w miesiącach kwiecień-maj odnotowano znaczną zmianę liczby populacji korzystającej z refundacji aptecznej, odnotowano wówczas liczbę pacjentów najniższą od 2016 roku. Podobne wnioski dotyczące redukcji zużycia zasobów powszechnego systemu opieki zdrowotnej w tym okresie zostały odnotowane w przypadku analiz dotyczących: raka piersi (AWA OT.4331.70.2019<sup>5</sup>), raka płuc (AWA OT.4231.17.2022<sup>6</sup>), czy też problemów nieonkologicznych takich jak atopowe zapalenie skóry (AWA OT.4231.2.2022<sup>7</sup>), czy zapalenie błony naczyniowej oka (AWA OT.4231.23.2022<sup>8</sup>), raportowane w analizach.

Dla celów poglądowych oszacowano również społeczne obciążenie chorobowością tak zdefiniowanego stanu klinicznego. W tym celu opracowano współczynnik epidemiologiczny, rozumiany jako chorobowość na 100 tys. mieszkańców. W roku 2013 odnotowano 47,3 przypadku na 100 000 mieszkańców, kolejne lata wykazały konsekwentny wzrost wartości współczynnika do 2018 r. (51,8), w ostatnim w pełni sprawozdanym roku – 2021 – odnotowano łącznie 49,4 przypadku.

<sup>3</sup> dla lat 2013-2021 skorzystano z pozycji: Rocznik Demograficzny 2022

[https://stat.gov.pl/download/gfx/portalinformacyjny/pl/defaultaktualnosci/5515/3/16/1/rd\\_2022\\_tablice.zip](https://stat.gov.pl/download/gfx/portalinformacyjny/pl/defaultaktualnosci/5515/3/16/1/rd_2022_tablice.zip)

<sup>4</sup> dla roku 2022: Ludność. Stan i struktura ludności oraz ruch naturalny w przekroju terytorialnym. Stan w dniu 31 grudnia.

[https://stat.gov.pl/download/gfx/portalinformacyjny/pl/defaultaktualnosci/5468/6/34/1/ludnosc.stan\\_i\\_struktura\\_31.12.2022.zip](https://stat.gov.pl/download/gfx/portalinformacyjny/pl/defaultaktualnosci/5468/6/34/1/ludnosc.stan_i_struktura_31.12.2022.zip)

<sup>5</sup> W roku kolejnym [2020] odnotowano, jedyny jak dotąd spadek wielkości populacji rozpoznawanej, (...). W kwietniu 2020 roku odnotowano najniższą liczbę pacjentów, (...) [bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2019/309/AWA/Tecentrig](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/309/AWA/Tecentrig)

<sup>6</sup> W roku kolejnym [2020] odnotowano, znacznym spadek wielkości populacji rozpoznawanej, (...) W kwietniu 2020 roku odnotowano najniższą liczbę pacjentów, (...) [bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2022/028/AWA/Tecentrig](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/028/AWA/Tecentrig)

<sup>7</sup> Należy zauważyć, że największa dynamika zmian populacji została odnotowana dla roku 2020 – największy spadek wielkości populacji rozpoznawanej (...) W maju 2020 roku odnotowano najniższą liczbę pacjentów (...) [bipold.aotm.gov.pl/zlecenia\\_mz/2022/011/AWA/Rinvoq](http://bipold.aotm.gov.pl/zlecenia_mz/2022/011/AWA/Rinvoq)

<sup>8</sup> (...) największa zmiana została odnotowana dla porównania 2020/2019 r/r, gdzie wykazano 17% spadek populacji (...) W kwietniu 2020 roku odnotowano najniższą liczbę pacjentów (...) [bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2022/037/AWA/Ozurdex](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/037/AWA/Ozurdex)

Tabela 6. Charakterystyka pacjentów z lekooporną padaczką w przebiegu zespołów Lenoxa-Gastouta i Dravet, w podziale na płeć

	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
<b>kobiety</b>										
<b>udział w populacji</b>	48,03%	47,76%	47,30%	47,13%	47,19%	47,19%	44,31%	46,79%	48,49%	51,58%
<b>średnia wieku</b>	41,08	41,64	41,78	42,24	42,41	42,82	42,74	43,21	42,98	42,84
<b>mediana wieku</b>	42	43	43	43	43	44	43	44	44	44
<b>udział dzieci (wiek &lt;18 r.ż.)</b>	26,98%	26,72%	26,15%	26,16%	25,76%	25,31%	24,90%	23,83%	23,08%	22,26%
<b>średnia liczba AED</b>	3,35	3,35	3,37	3,38	3,38	3,39	3,40	3,42	3,43	3,43
<b>mężczyźni</b>										
<b>udział w populacji</b>	51,97%	52,24%	52,70%	52,87%	52,81%	52,81%	55,69%	53,21%	51,51%	48,42%
<b>średnia wieku</b>	38,88	39,58	39,97	40,52	41,23	41,55	41,78	42,05	41,95	42,16
<b>mediana wieku</b>	40	41	42	43	43	43	43	44	43	43
<b>udział dzieci (wiek &lt;18 r.ż.)</b>	26,14%	26,02%	25,92%	25,59%	25,27%	25,00%	24,65%	24,13%	23,84%	23,62%
<b>średnia liczba AED</b>	3,24	3,23	3,23	3,23	3,24	3,24	3,25	3,29	3,29	3,31

Dla analizowanej populacji odnotowano, że udział płci był porównywalny, ogółem udział kobiet wśród pacjentów z padaczką lekooporną w przebiegu zespołów Lenoxa-Gastouta i Dravet został oszacowany na 46,17%. Generalnie odnotowano nieznaczną przewagę płci męskiej, za wyjątkiem roku 2022.

Populacja obejmowała pacjentów w zakresie wieku pomiędzy 0 a 98 lat. Średnia wieku pacjentów wyniosła 41,72 lat z odchyleniem standardowym równym 22,67. Mediana wieku populacji generalnej wyniosła 43 lata. W tym miejscu analitycy Agencji pragną zwrócić uwagę, że **jeden pacjent w ciągu roku sprawozdawczego ma przypisane dwie wartości wieku**, co związane jest z metodyką określenia wieku pacjenta w bazie danych na podstawie daty urodzenia, numeru PESEL i daty realizacji recepty. W związku z powyższym pacjent z datą urodzin przypadającą na dzień 23 marca w przypadku sprawozdania realizacji recept przed tą datą pacjent będzie miał wiek 17 lat, po tej dacie w tym samym roku sprawozdawczym pacjent będzie miał przypisany wiek 18 lat. Powyższe rzutuje również na nieznaczne rozbieżności na poziomie mediany wieku i udziału kategorii wiekowej dzieci.

Przeprowadzono również analizę wykorzystania substancji czynnych z grupy AED. Wykazano, że w zidentyfikowanej populacji pacjentów wykorzystano około 3 różnych substancji, średnia  $3,25 \pm 1,67$ .

### 3.3.3. Stosowane opcje terapeutyczne

Na podstawie Rejestru Produktów Leczniczych prowadzonego przez Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i produktów Biobójczych wyselekcjonowano wszystkie numery GTIN dla substancji czynnych wykorzystywanych w zespołach padaczkowych DS lub LGS niezależnie od statusu refundacji i faktu czy aktualnie dany GTIN jest skasowany czy nie.

**Tabela 7. Wykorzystanie substancji czynnych z grupy AED przez pacjentów z padaczką lekooporną w przebiegu zespołów Lenoxa-Gastouta i Dravet**

TECHNOLOGIA	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Brivaracetamum	-	-	-	-	-	-	104	221	304	387
Carbamazepinum	4 279	4 502	4 524	4 464	4 285	4 206	4 028	3 757	3 577	3 317
Clonazepamum	1 780	1 920	2 009	1 975	2 017	1 981	1 908	1 868	1 796	1 726
Diazepamum	1 308	1 591	1 789	2 308	2 389	2 653	2 575	2 805	2 447	2 335
Ethosuximidum	139	165	179	192	190	211	224	223	211	204
Gabapentinum	545	596	613	603	650	633	628	570	554	541
Lacosamidum	-	280	445	494	624	708	860	922	1 014	1 035
Lamotryginum	2 340	2 631	2 790	2 994	3 171	3 471	3 667	3 697	3 794	3 723
Levetiracetamum	2 815	3 421	4 209	4 854	5 199	5 537	6 106	6 214	5 926	5 933
Lorazepamum	-	-	-	1	-	-	1	-	-	-
Midazolamum	-	-	-	-	-	-	-	-	-	244
Oxcarbazepinum	1 136	1 096	1 082	1 259	1 299	1 339	1 383	1 347	1 342	1 287
Phenobarbitalum	314	323	316	308	295	283	270	254	241	228
Phenytoinum	336	338	333	321	314	286	224	219	206	194
Pregabalinum	-	13	13	18	25	31	37	52	69	76
Primidonum	139	143	129	128	125	113	-	-	-	-
Stiripentolum	21	27	29	41	65	80	85	101	103	114
Tiagabinum	301	296	287	271	276	268	226	87	85	75
Topiramatum	1 655	1 591	1 599	1 679	1 710	1 735	1 811	1 760	1 770	1 718
Valproate*	7 511	8 440	9 465	9 824	10 094	10 073	9 880	9 467	9 156	8 604
Vigabatrinum	579	635	652	714	726	742	771	741	727	666

\* walproiniany, rozumiane zbiorczo jako kwas walproinowy, walproinian sodu, walproinian magnezu

Analizując udziały technologii wśród populacji odnotowano kilka szczególnych sytuacji:

- walproiniany (valproate) były dominującą opcją terapeutyczną, ogółem odnotowano, że 77% pacjentów skorzystało z tych substancji co najmniej raz w ciągu okresu obserwacji. Od roku 2020 wykazano, że udział zaczął się zmniejszać. W ostatnim roku – 2022 – odnotowano, że u 48% pacjentów realizowano recepty na walproiniany.
- Zmiana o 5 pkt. % była postrzegana jako istotna zmiana udziału. Odnotowano istotny spadek w przypadku karbamazepiny (24% w 2013 r., 18% w 2022 r.). Istotne wzrosty udziałów charakteryzowały diazepam (zmiana z 7% na 13%), lamotryginę (zmiana z 13% na 21%) i lewetiracetam (zmiana z 15% na 33%).
- Nowsze opcje to brivaracetam stosowany od 2019 roku oraz midazolam od 2022 r.

Ze względu na dostępność pełnego zakresu danych przeanalizowano również jakie były formalne okoliczności realizacji recept. Zgodnie z art. 96a ust. 8 ustawy – Prawo farmaceutyczne w ramach każdej recepty wskazywany jest kod uprawnień dodatkowych pacjenta. Zweryfikowano strukturę uprawnień pacjentów realizujących recepty na AED w grupie padaczki lekoopornej w przebiegu DS i LGS.

**Tabela 8. Uprawnienia podczas realizacji pacjentów z padaczką lekooporną w zespołach Lenoxa-Gastouta i Dravet**

kod uprawnień	BW	C	CN	DN	IB	IN	IW	S	WE	WP	X	ZK	SUMA
liczba pacjentów	19	26	3	1 528	25	52	2	142	1	1	22 453	62	22 480

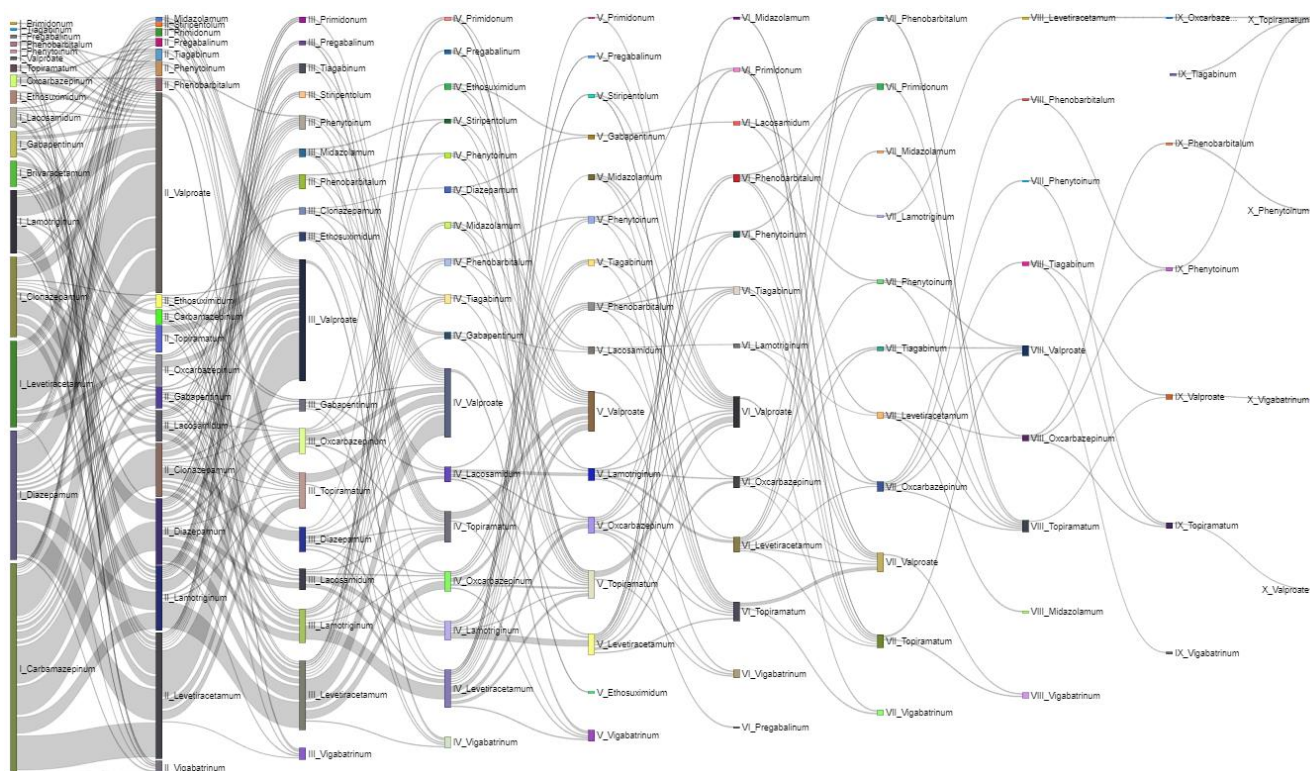
**BW** – pacjent posiadający uprawnienia cudzoziemca określone w art. 2 ust. 1 pkt 2 i art. 54 ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, dalej jako UoS; **C** – pacjent w ciąży lub połogu, ubezpieczony; **CN** – pacjent w ciąży nieubezpieczony; **DN** – cudzoziemcy, którzy nie ukończyli 18. roku życia, uprawnienia określone w art. 2 ust. 1 pkt 3 UoS; **IB** – inwalidzi wojenni, osoby represjonowane, małżonkowie tych osób, wdowy i wdowcy po poległych żołnierzach, zmarłych inwalidach wojennych lub osobach represjonowanych, żołnierze zastępczej służby wojskowej przymusowo zatrudniani w kopalniach węgla, kamieniołomach, zakładach rud uranu i batalionach budowlanych, cywilnych niewidomych ofiar działań wojennych; **IN** – pacjent posiadający uprawnienia do bezpłatnych świadczeń zgodnie z art. 12 UoS; **IW** – inwalida wojskowy; **S** – senior, ubezpieczony; **WE** – poszkodowani weterani, uszczerbek 30%; **WP** – żołnierze pełniący służbę przygotowawczą i członkowie ich rodzin, absolwenci szkół wyższych odbywających przeszkolenie wojskowe i członkowie ich rodzin, żołnierze pełniący czynną służbę wojskową, osoby odbywający zasadniczą służbę w obronie cywilnej i członkowie ich rodzin oraz żołnierze w trakcie szkoleń poligonowych i ćwiczeń wojskowych; **X** – brak uprawnień dodatkowych; **ZK** – Zasłużony Honorowy Dawca Krwi lub Zasłużony Dawca Przeszczepu

Obserwacja danych wskazuje, że większość pacjentów w analizowanym horyzoncie czasowym nie miała dodatkowych uprawnień przy realizacji recept na AED. Jednak zwrócono uwagę, że liczna grupa pacjentów została sprawozdana jako cudzoziemcy do 18. roku życia. Przejście z kategorii uprawnień 'DN' na 'X' mogło mieć miejsce w przypadku kiedy cudzoziemiec ukończył 18. rok życia i jednocześnie został objęty ubezpieczeniem zdrowotnym (NFZ). Pozostałe grupy uprawnień dodatkowych nie miały większego znaczenia i dotyczyły pojedynczych pacjentów.

Zweryfikowano jakie są losy, rozumiane jako przepływy pacjentów, u których sprawozdano wykorzystanie więcej niż jedną substancją czynną (ang. treatment switching). W oparciu o pozyskane dane przeprowadzono kategoryzację pacjentów ze względu na zmianę stosowanej technologii. Przyjęto metodologicznie kilka kluczowych założeń:

- Należy przy tym wskazać, że identyfikację przeprowadzono wyłącznie w oparciu o informacje gromadzone w bazie płatnika publicznego. W tym miejscu należy podkreślić, że Agencja niejednokrotnie oceniała analizowaną grupę substancji AED do sprowadzenia w ramach procedury importu docelowego we wskazaniach obejmujących różne padaczki lekooporne. Dodatkowym ograniczeniem jest fakt, że pacjenci mogli finansować część leczenia ze środków własnych.
- Konserwatywne przyjęcie interpretacji, że w przypadku wystąpienia czasowej dyskontynuacji, wystąpienia istotnych działań niepożądanych lub przeciwwskazań do stosowania danej substancji czynnej informacja ta jest równa hipotetycznej dalszej terapii. Oznacza to, że pacjent stosujący wigabatrynę w 2018 roku przez trzy miesiące a następnie w 2021 roku stosujący diazepam interpretowany jest w identyczny sposób jak pacjent stosujący do 2021 roku wigabatrynę w sposób ciągły, a następnie diazepam. Analitycy Agencji są świadomi ograniczeń dotyczących wnioskowania, jednakże z uwagi na brak innych danych oraz sposób raportowania założenie zostało oparte na zasadzie najlepszego rozwiązania z możliwych.
- Przyjęto również, że z uwagi na złożoność problemu zdrowotnego brak jest aktualnie możliwości jednoznacznego przeprowadzenia przepływów pacjentów ze względu na fakt, że w leczeniu lekoopornej padaczki stosowane jest wiele substancji czynnych w skojarzeniach lub schematach przez co wzięto pod uwagę dominujące terapie oraz przejście wyznaczone przez minimalną datę realizacji recepty na daną substancją czynną. Co oznacza w praktyce, że jeżeli pacjent stosował walproinianę w latach 2013-2020 a już od 2014 roku realizowano recepty na wigabatrynę pomimo faktu, że przez cały czas dodatkowo stosowano trzecią substancję zostało odnotowane jedno węzłowe przejście. W związku z powyższym analitycy Agencji zwracają szczególną uwagę na wnioskowanie i interpretację graficznego przedstawienia przepływów pacjentów, szczególnie mając na względzie że każdy z pacjentów średnio stosował 4 substancje czynne.
- Ze względu na ilość węzłów połączeń i danych, zdecydowano o zastosowaniu ograniczeń istotności, na graficznym przedstawieniu przepływów przedstawiono wyłącznie ścieżki przejść dla liczby pacjentów przekraczającej 5. Interpretacja schematu została przeprowadzona w sposób zautomatyzowany przez co mogą występować nieprawidłowości technologiczne.





**Rysunek 1. Wykres Sankeya – analiza przepływów pacjentów – leczenie padaczek lekoopornych w zespołach Lenoxa-Gastouta i Dravet w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej z perspektywy płatnika**

Najbardziej liczną grupą pacjentów w pierwszym wyborze terapii byli pacjenci leczeni z wykorzystaniem karbamazepiny, diazepamuu i lewetriacetamu. Jako leczenie drugiego wyboru najczęściej wybierano walproinian, stosowanymi często były również lewetriacetam, lamotrygina i diazepam. W trzecim wyborze zdecydowanie najczęściej pacjenci przechodzili na stosowanie walproinianów, które były dominującą opcją również dla pozostałych wyszczególnionych etapów. Grubość połączeń symbolizuje wielkość strumienia przepływu, jednak z uwagi na istotne różnice liczebności pacjentów zmieniających pierwszą linię na drugą w porównaniu do pojedynczych pacjentów zmieniających czwartą na piątą interpretacja wizualna przedstawionych danych pozostaje ograniczona. Zgodnie z przyjętą, w badaniu rzeczywistej praktyki klinicznej przeprowadzonym przez analityków Agencji, definicją linii leczenia zidentyfikowano, że u pacjentów stosowano **do 15 linii leczenia**, w ciągu analizowanego okresu obserwacji. Analiza przepływów pacjentów, w przypadku których odnotowano więcej niż jedną linię leczenia wskazuje na wysoką niejednorodność postępowania z pacjentami z padaczką lekooporną w zespołach Lenoxa-Gastouta i Dravet. Nie zidentyfikowano typowego tak jak dla innych jednostek chorobowych, standardu postępowania. Dla każdej z technologii, stosowanej na każdym etapie leczenia odnotowano liczne możliwości dalszych przepływów pacjentów.

Największy strumień odnotowano dla przejścia między pierwszym a drugim wyborem leczenia dla lewetriacetamu zmienionego na leczenie walproinianami. W przypadku analizy dla trzeciego wyboru największym strumieniem była ponownie zmiana lewetriacetamu na walproinian.

Analitycy Agencji, celem uzupełnienia wiedzy w zakresie analizy przeżycia i rokowania **pacjentów z analizowanej populacji z padaczką lekooporną w zespołach Lenoxa-Gastouta i Dravet**, przeprowadzili analizę na podstawie danych pochodzących z systemu opieki zdrowotnej w Polsce, zgodnie z ogólnie przyjętą metodyką sporządzania analiz przeżycia<sup>9</sup> z wykorzystaniem powszechnie stosowanego w literaturze estymatora Kaplana-Meier. Analizę wykonano w środowisku oprogramowania R version 4.1.2 (2021-11-01) – „Bird Hippie”. Wykorzystano instalowany pakiet „survival” – stosowany w literaturze medycznej do analizy przeżycia. Do uzyskanych krzywych Kaplana-Meier dołączano zakres przedziałów ufności.

Próbie ograniczono czasowo z uwagi na aktualność bazy zgonów będącej w dyspozycji Agencji na czas sporządzania niniejszej analizy do okresu od 1 stycznia 2013 roku do 31 grudnia 2020 roku. Łącznie **zidentyfikowano 21 748 pacjentów właściwych do analizy**.

<sup>9</sup> Kaplan, E. L., and Paul Meier. Nonparametric Estimation from Incomplete Observations. Journal of the American Statistical Association 53, no. 282 (1958): 457–81. <https://doi.org/10.2307/2281868> [dostęp: 19.07.2023 r.]

**Założenia metodyczne:**

- wejście pacjenta do analizy

Za moment od którego liczony jest czas wejścia do analizy przyjęto sprawozdaną przez świadczeniodawcę minimalną datę realizacji recepty zawierającej co najmniej jedną z analizowanego pakietu substancję czynną:

zonisamidum, vigabatrinum, walproiniany, rozumiane zbiorczo jako kwas walproinowy, walproinian sodu, walproinian magnezu, topiramatum, tiagabinum, stiripentolum, primidonum, pregabalinum, phenytoinum, phenterminum + topiramatum, phenobarbitalum, oxcarbazepinum, midazolamum, lorazepamum, levetiracetamum, lamotriginum, lacosamidum, kalii bromidum, imepitoinum, gabapentinum, fenfluraminum, ethosuximidum, eslicarbazepini acetat, clonazepamum, diazepamum, clobazamum, cenobamate, carbamazepinum, cannabidiolum, brivaracetamum.

Data realizacji recept jest sprawozdawana w bazie LEK.

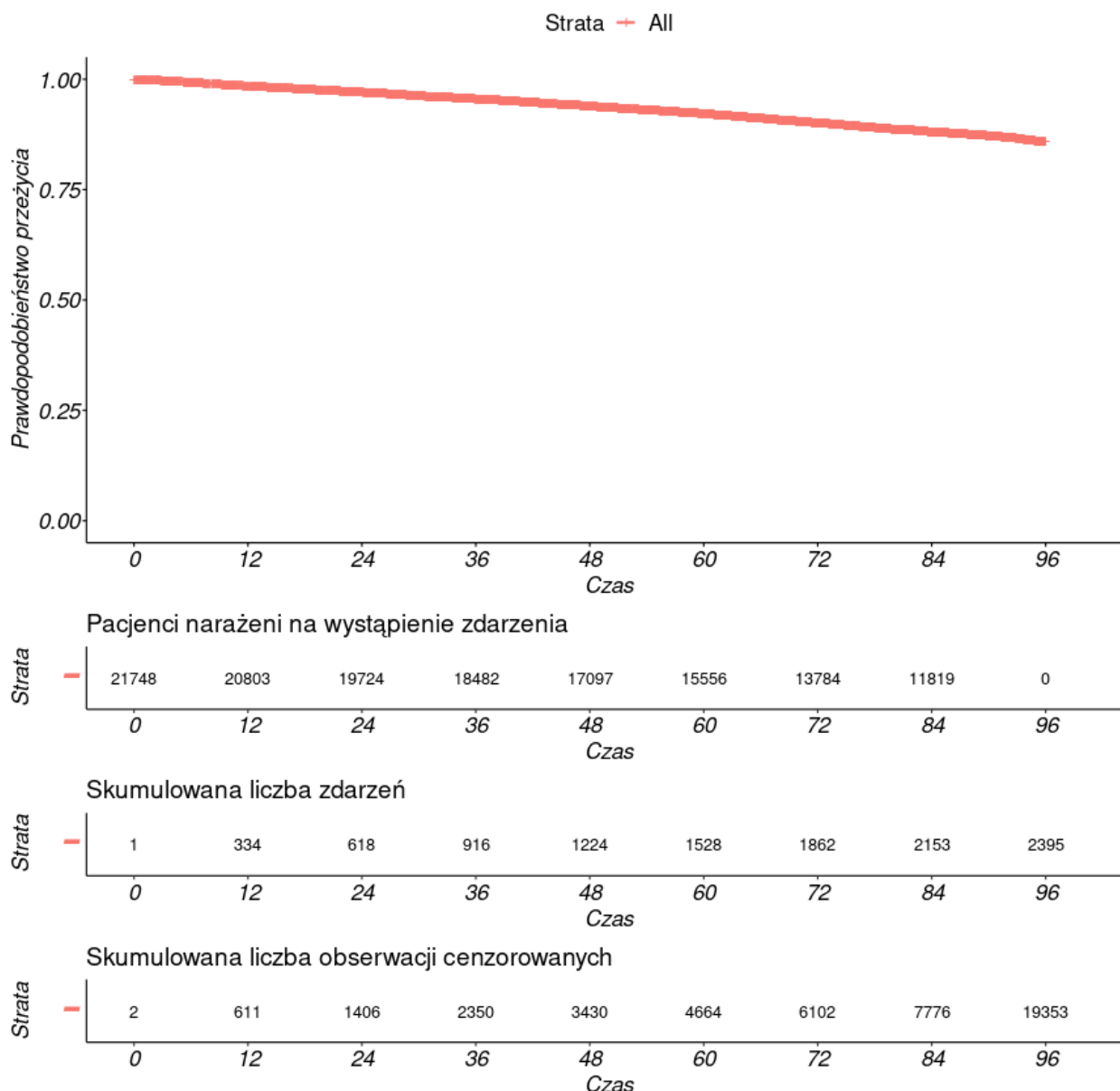
- cenzorowanie

Przyjęto, że z uwagi na dostępność bazy zgonów w momencie sporządzenia niniejszej analizy cenzorowaniu zostaną poddani wszyscy pacjenci, których minimalna data realizacji recept na AED miała miejsce przed dniem 31 grudnia 2020 roku. W sytuacji kiedy u pacjenta, który wszedł do analizy nie odnotowano zgonu do powyższej daty przypisywano cenzorowanie określone na ten dzień. Jest to jednoznaczne z utratą pacjenta z obserwacji w rozumieniu analizy przeżycia.

Data zgonu jest sprawozdawana w rejestrze PESEL.

**Kluczowe ograniczenia przeprowadzonej analizy:**

- Analitycy pragną szczególnie zaznaczyć, że przeprowadzona analiza nie obejmowała dopasowania. Przedstawione wyniki należy interpretować wyłącznie jako zestawienie danych natomiast nie jako analizę właściwą do porównań. Ma to szczególne znaczenie ze względu na fakt, że wyszczególniona grupa pacjentów w rozumieniu klinicznym przedstawia odrębne grupy, w potencjalnie różnym stanie traktowane zbiorczo.
- Zidentyfikowano również ograniczenia związane z bazą danych wejściowych. W licznych analizach analitycy zidentyfikowali różnego rodzaju nieprawidłowości, które znajdują się w bazach Narodowego Funduszu Zdrowia. Mając na uwadze, że baza SWIAD, będąca punktem wyjścia w podejściu metodologicznym określenia populacji docelowej, powstała w celach sprawozdawczo-rozliczeniowych prowadzenie analiz związanych z analizą skuteczności praktycznej technologii medycznych wiąże się z koniecznością przyjęcia pewnych założeń oraz przyjęcia istoty ograniczeń wnioskowania na tej podstawie. Niemniej, należy podkreślić, że centralnie prowadzona baza płatnika publicznego jest źródłem danych najwyższej wiarygodności w kontekście populacyjnym.



**Rysunek 2. Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego pacjentów z padaczką lekooporną w przebiegu zespołów Lenoxa-Gastouta i Dravet**

Wykazano, że u analizowanych 21 748 pacjentów wystąpiło 2 395 zdarzeń interpretowanych jako zgon. Średni czas obserwacji wyniósł 72,85 mies. SD: 28,03, zakres wartości zawarł się w przedziale między 0,03 a 95,97 mies. Mediana okresu obserwacji wyniosła 89,18 mies. IQR: 54,47 - 94,95 mies.

**Tabela 9. Wyniki analizy przeżycia dla pacjentów z padaczką lekooporną w przebiegu zespołów Lenoxa-Gastouta i Dravet włączonych do analizy przeżycia**

PARAMETR	lekooporna padaczka w LGS lub DS
Mediana	nie możliwa do oszacowania - >96 mies.
95% CI	nie możliwy do oszacowania - LCI >96 mies.

### 3.3.4. Opinie ekspertów klinicznych

W celu zweryfikowania liczebności populacji docelowej Agencja zwróciła się do ekspertów klinicznych z prośbą o przedstawienie oszacowań własnych w zakresie liczby pacjentów w Polsce z ocenianym wskazaniem. Do dnia zakończenia prac nad AWA nie otrzymano opinii eksperckich, które spełniałyby kryteria dot. konfliktów interesów.



### 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

#### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 04.07.2023 r. Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych: *epilepsy*, *Lennox-Gastaut syndrome*, *Dravet syndrome*.

W jego wyniku odnaleziono 6 dokumentów dotyczących leczenia pacjentów zespołami padaczkowymi DS i LGS: amerykańskie AAN z 2018 r., brytyjskie NICE z 2022 r. oraz szkockie SIGN z 2021 r.; przedstawiono także polskie wytyczne dotyczące leczenia padaczek/stanów padaczkowych (Polskiego Towarzystwa Neurologicznego z 2020 r. oraz Polskiego Towarzystwa Epileptycznego z 2019 r.) oraz dodatkowo odnaleziono dokument przedstawiający stanowisko Amerykańskiego Stowarzyszenia Padaczki (AES) z 2022 roku w sprawie konopi indyjskich jako opcji terapeutycznej u pacjentów z napadami padaczkowymi.

Kannabidiol (CBD) rekomendowany jest przez wytyczne polskie PTE 2019 (wytyczne dot. leczenia dorosłych pacjentów), jako terapia dodana w III linii leczenia zespołu Lennox-Gastauta oraz zespołu Dravet. Autorzy szkockiej rekomendacji SIGN 2021 wskazują, że kannabidiol można rozważyć jako terapię wspomagającą w połączeniu z klobazamem dla dzieci powyżej 2 r.ż. w obu zespołach padaczkowych będących przedmiotem niniejszej oceny. W przypadku wytycznych NICE 2022 połączenie kannabidiolu z klobazamem należy rozważyć u dzieci powyżej 2 r.ż. jako opcję leczenia uzupełniającego drugiego rzutu w przypadku DS lub jako leczenie trzeciego rzutu w leczeniu napadów padaczkowych związanych z LGS.

Oprócz wyżej wymienionych opcji terapeutycznych, w przypadku leczenia II/III rzutu lub terapii dodanej w zespołach padaczkowych DS i LGS opornych na leczenie, zalecane są również m. in.: lamotrygina, klobazam, rufinamid, topiram, styrypentol i lewetyracetam.

W stanowisku AES z 2022 r. autorzy wskazują, że CBD jest skuteczny w leczeniu pacjentów w wieku jednego roku i starszych z napadami zarówno w zespole Lennox-Gastauta, jak i zespole Dravet. W rekomendacji wskazano, że dane potwierdzające skuteczność CBD pochodzą głównie z badań RCT dla Epidyolexu zatwierdzonego przez amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA) i dostępnego wyłącznie na receptę. Dane z RCT wyraźnie pokazują, że CBD może powodować interakcje farmakokinetyczne między lekami, które mogą być znaczne. RCT z zatwierdzonym przez FDA produktem na receptę pokazują również, że CBD może mieć klinicznie znaczące skutki uboczne, takie jak podwyższone wyniki testów czynności wątroby, zaburzenia żołądkowo-jelitowe nietolerancja, zaburzenia snu i inne, szczególnie w połączeniu z innymi lekami przeciwpadaczkowymi.

**Tabela 10. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTN 2020 (Polska)	Wytyczne dotyczą postępowania w diagnostyce i leczeniu padaczki <b>Wytyczne nie wyodrębniają zaleceń szczegółowych dla DS i LGS.</b> <u>Leki rekomendowane w poszczególnych typach napadów padaczkowych w populacji osób dorosłych:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Napady uogólnione toniczno-kloniczne</li> </ul> Leki I linii: fenytoina, lamotrygina, lewetyracetam, topiram, walproinian, karbamazepina <sup>a</sup> , okskarbazepina <sup>a</sup> Terapia opcjonalna: fenobarbital, klobazam, klonazepam, prymidon

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Napady nieświadomości</li> </ul> <p>Leki I linii: etosuksymid, lamotrygina, lewetyracetam, topiramát, walproinian</p> <p>Terapia opcjonalna: klonazepam, klobazam</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Napady miokloniczne</li> </ul> <p>Leki I linii: lewetyracetam*, walproinian, topiramát</p> <p>Terapia opcjonalna: klonazepam, klobazam, piracetam</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Napady toniczne lub atoniczne:</li> </ul> <p>Leki I linii: Lamotrygina, lewetyracetam, topiramát, walproinian</p> <p>Terapia opcjonalna: rufinamid**</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Napady ogniskowe</li> </ul> <p>Leki I linii: fenytoina, karbamazepina, lamotrygina, lewetyracetam, okskarbazepina, walproinian, gabapentyna, topiramát, lakozamid, zonisamid**</p> <p>Terapia opcjonalna: brywaracetam<sup>b</sup>, fenobarbital, klobazam, prymidon, pregabalina, tiagabina, wigabatryna<sup>c</sup></p> <p>Kolejność leków w poszczególnych grupach przedstawiono alfabetycznie, <b>wybór zależy od doświadczenia lekarza oraz indywidualnego profilu pacjenta.</b></p> <p><sup>a</sup> nie podawać w przypadku współistnienia napadów nieświadomości i mioklonicznych.</p> <p><sup>b</sup> Refundacja w terapii dodanej u chorych &gt; 16. r.ż. z padaczką ogniskową z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu &gt; 2 prób terapii dodanej, dodatkowo w terapii dodanej u chorych &lt; 16 r.ż. z padaczką ogniskową z brakiem kontroli lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu &gt; 3 prób terapii dodanej.</p> <p><sup>c</sup> Konieczne rozważenie stosunku korzyści do ryzyka; ryzyka.</p> <p>* W ChPL dopuszcza się stosowanie lewetyracetamu w terapii dodanej.</p> <p>** Leki, które nie są refundowane w Polsce w tym wskazaniu lub są dostępne tylko w ramach importu docelowego.</p> <p>Brak pozytywnego efektu terapii dwoma lekami o różnych mechanizmach działania jest podstawą do włączenia leku z grupy terapii opcjonalnej, przeważnie w politerapii. Politerapia powinna się opierać na stosowaniu maksymalnie trzech leków (możliwe są wyjątki w szczególnie ciężkich zespołach).</p> <p><b>Kannabidiol nie został wymieniony przez wytyczne.</b></p> <p><u>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji:</u> nie podano.</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> nie podano.</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> nie podano.</p>
PTE 2019 (Polska)	<p>Wytyczne dotyczą postępowania w stanach padaczkowych u dorosłych pacjentów.</p> <p><u>Zalecenia wyboru leków przeciwpadaczkowych (LPP) w monoterapii i terapii dodanej zależnie od rodzaju napadów u dorosłych z padaczką:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Napady ogniskowe (napady z ogniskowym początkiem)</li> </ul> <p>Monoterapia/monoterapia alternatywna, leki I rzutu: karbamazepina, gabapentyna, lewetyracetam, lamotrygina, okskarbazepina, walproinian*;</p> <p>Terapia dodana, leki II rzutu: karbamazepina, gabapentyna, lakozamid, lewetyracetam, lamotrygina, pregabalina, okskarbazepina, topiramát, walproinian*;</p> <p>Terapia dodana, leki III rzutu: brywaracetam, eslikarbazepina, fenobarbital, fenytoina, perampanel, rufinamid, tiagabina, wigabatryna, zonisamid.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pierwotnie uogólnione napady toniczno-kloniczne (napady z uogólnionym początkiem ruchowe toniczno-kloniczne)</li> </ul> <p>Monoterapia/monoterapia alternatywna, leki I rzutu: lewetyracetam, lamotrygina, walproinian**, do rozważenia: karbamazepina i okskarbazepina;</p> <p>Terapia dodana, leki II rzutu: klobazam, lewetyracetam, lamotrygina, topiramát, walproinian**, zonisamid;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Napady miokloniczne (napady z uogólnionym początkiem ruchowe miokloniczne)</li> </ul> <p>Monoterapia/monoterapia alternatywna, leki I rzutu: walproinian**, do rozważenia: lewetyracetam, lamotrygina;</p> <p>Terapia dodana, leki II rzutu: lewetyracetam, lamotrygina, topiramát, walproinian**;</p> <p>Terapia dodana, leki III rzutu: klobazam, klonazepam, zonisamid, piracetam; <b>w zespole Dravet do rozważenia kannabidiol i sterypentol.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Napady atoniczne i/lub toniczne (napady z uogólnionym początkiem ruchowe atoniczne i/lub toniczne)</li> </ul> <p>Monoterapia/monoterapia alternatywna, leki I rzutu: walproinian**;</p> <p>Terapia dodana, leki II rzutu: lamotrygina; do rozważenia topiramát;</p> <p>Terapia dodana, leki III rzutu: rufinamid; <b>w zespole Lennox-Gastauta do rozważenia: kannabidiol.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Napady nieświadomości</li> </ul> <p>Monoterapia/monoterapia alternatywna, leki I rzutu: walproinian** i etosuksymid; do rozważenia lamotrygina;</p> <p>Terapia dodana, leki II rzutu: etosuksymid, lamotrygina, topiramát, walproinian**;</p> <p>Terapia dodana, leki III rzutu: klobazam, klonazepam, lewetyracetam, zonisamid.</p> <p>* Przeciwwskazane u kobiet w wieku rozrodczym.</p> <p>** Nie należy stosować u kobiet w wieku rozrodczym, chyba że inne leki są nieskuteczne lub nie są tolerowane.</p> <p>*** Nie należy stosować klobazamu, okskarbazepiny, gabapentyny, fenytoina, pregabaliny, wigabatryny, tiagabiny.</p> <p><u>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji:</u> nie podano.</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> nie podano.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
SIGN 2021 (Szkocja)	<p><u>Źródło finansowania:</u> Fundacja Epileptologii, Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego.</p> <p>Wytyczne dotyczą postępowania w padaczce u dzieci i młodych pacjentów</p> <p><u>Postępowanie w przypadku zespołu Lennox-Gastauta:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>jako lek pierwszego wyboru należy rozważyć walproinian sodu (4);</li> <li>rufinamid od 4 r.ż. (1++), klobazam od 2 r.ż. (4), lamotrygina od 2 r.ż. (1++) oraz topiramát od 2 r.ż. (1++) mogą być rozważone jako terapia wspomagająca;</li> <li><b>kannabidiol</b> można rozważyć jako terapię wspomagającą w połączeniu z klobazamem dla dzieci <math>\geq 2</math> lat (1++). Rekomendację oparto na podstawie wyników badań Devinsky 2018 i Thiele 2018.</li> </ul> <p><u>Postępowanie w przypadku zespołu Dravet:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>u dzieci jako lek pierwszego wyboru należy rozważyć walproinian sodu lub topiramát;</li> <li>u dzieci od 3 roku życia, u których uzyskano niezadowolający efekt po zastosowaniu walproinianu sodu opcją jest stiripentol lub klobazam</li> <li><b>kannabidiol</b> można rozważyć jako terapię wspomagającą w połączeniu z klobazamem dla dzieci <math>\geq 2</math> lat (1++).</li> </ul> <p><u>Złożone leczenie padaczki, w tym padaczki opornej na leczenie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>istnieją dowody niższej jakości opisujące skuteczność kortykosteroidów podawanych w schemacie hybrydowym (metylprednizolon, kontynuacja: prednizolon) w napadach padaczkowych opornych na leczenie u dzieci. (2-)</li> <li>brak wystarczających dowodów na wydanie rekomendacji dotyczącej zastosowania immunoglobulin.</li> </ul> <p><u>Postępowanie w przypadku napadów nieświadomości:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>jako leczenie pierwszej linii należy rozważyć etosuksymid (4). Można rozważyć również walproinian sodu, jednak powoduje on więcej efektów ubocznych;</li> <li>lamotrygina (4) może być rozważana w przypadku dziecięcych napadów jeśli etosuksymid lub walproinian sodu są nieskuteczne lub nietolerowane;</li> <li>w przypadku nieskuteczności monoterapii należy zastosować skojarzenie 2 lub 3 leków przeciwpadaczkowych.</li> </ul> <p>Terapia powinna być dostosowana do indywidualnych preferencji i ryzyka wystąpienia działań niepożądanych.</p> <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p><i>silna rekomendacja – interwencję należy zastosować (ang. should be used), a twórcy wytycznych są przekonani, że dla zdecydowanej większości pacjentów interwencja przyniesie więcej korzyści niż szkód lub interwencji nie należy stosować, a twórcy wytycznych są przekonani, że dla zdecydowanej większości pacjentów interwencja przyniesie więcej korzyści niż szkód;</i></p> <p><i>warunkowa rekomendacja – interwencję należy rozważyć (ang. should be considered) do zastosowania, a twórcy wytycznych są przekonani, że dla większości pacjentów interwencja przyniesie więcej korzyści niż szkód; wybór tej interwencji zależy od preferencji i lekarz powinien dokładnie przedyskutować tę opcję leczenia z pacjentem;</i></p> <p><i>dobra praktyka – rekomendowana najlepsza praktyka oparta na klinicznym doświadczeniu autorów wytycznych.</i></p> <p><u>Poziom dowodów naukowych:</u></p> <p>1++: wysokiej jakości metaanalizy, przeglądy systematyczne RCT lub RCT z bardzo niskim ryzykiem błędu systematycznego;</p> <p>1+: prawidłowo przeprowadzone metaanalizy, przeglądy systematyczne RCT lub RCT z niskim ryzykiem błędu systematycznego;</p> <p>1-: metaanalizy, przeglądy systematyczne RCT lub RCT z wysokim ryzykiem błędu systematycznego;</p> <p>2++: wysokiej jakości przeglądy systematyczne badań kliniczno-kontrolnych lub kohortowych oraz wysokiej jakości przeglądy systematyczne badań kliniczno-kontrolnych lub kohortowych z bardzo niskim ryzykiem błędu;</p> <p>2+: prawidłowo przeprowadzone badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe z niskim ryzykiem błędu;</p> <p>2-: badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe z wysokim ryzykiem błędu;</p> <p>3: badania nieanalityczne (ang. non-analytic studies), opisy i serie przypadków;</p> <p>4: opinia ekspercka.</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> zgłoszony przez niektórych autorów.</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> nie podano.</p>
NICE 2022 (Anglia)	<p>Wytyczne dotyczą leczenia padaczki rozpoczynającej się w dzieciństwie</p> <p>Leki przeciwdrgawkowe stosowane w zespołach padaczki rozpoczynających się w dzieciństwie są uważane za nieregistrowane, chyba że są dopuszczone do stosowania w określonym zespole.</p> <p><u>Postępowanie w przypadku zespołu Dravet:</u></p> <p>Leczenie pierwszego rzutu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Należy rozważyć walproinian sodu jako lek pierwszego rzutu u osób z zespołem Dravet. Należy pamiętać, że walproinian sodu należy stosować ostrożnie u kobiet i dziewcząt, ale jest on zalecany jako leczenie pierwszego rzutu ze względu na ciężkość zespołu i brak dowodów na inne skuteczne opcje leczenia pierwszego rzutu.</li> <li>Jeśli rozpoczyna się lub kontynuuje monoterapię pierwszego rzutu walproinianem sodu w zespole Dravet u kobiet i dziewcząt zdolnych do posiadania potomstwa (w tym młodych dziewcząt, które prawdopodobnie będą wymagały leczenia, gdy będą na tyle duże, aby mieć dzieci) należy: <ul style="list-style-type: none"> <li>omówić potencjalne ryzyko i korzyści leczenia, w tym ryzyko dla nienarodzonego dziecka</li> </ul> </li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• wziąć pod uwagę prawdopodobieństwo zajścia w ciążę iw stosownych przypadkach wprowadzić program zapobiegania ciąży.</li> <li>• Jeśli sam walproinian sodu jest nieskuteczny jako monoterapia pierwszego rzutu w zespole Dravet, należy rozważyć potrójną terapię ze styrypentolem i klobazamem jako terapię dodatkową pierwszego rzutu. Ostrożnie miareczkować dodatkowe leki i często przeglądać leczenie, w tym monitorowanie działań niepożądanych, takich jak sedacja. W kwietniu 2022 r. były to zastosowania klobazamu poza wskazaniami rejestracyjnymi jako terapia dodatkowa u dzieci w wieku poniżej 6 miesięcy oraz styrypentol, gdy rozpoczyna się leczenie u dorosłych powyżej 18 lat.</li> </ul> <p>Leczenie drugiego rzutu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Jeśli potrójna terapia jest nieskuteczna, a dziecko ma ponad 2 lata, należy rozważyć <b>kannabidiol</b> w połączeniu z klobazamem jako opcję leczenia uzupełniającego drugiego rzutu.</li> </ul> <p>Dalsze możliwości leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Jeśli potrójna terapia jest nieskuteczna u dziecka w wieku poniżej 2 lat lub leczenie drugiego rzutu jest nieskuteczne u dziecka w wieku powyżej 2 lat, należy rozważyć 1 z następujących opcji dodatkowych w ramach nadzór zespołu diety ketogenicznej lub neurologa z doświadczeniem w padaczce, odpowiednio: <ul style="list-style-type: none"> <li>• dieta ketogeniczna lewetyracetam</li> <li>• topiramát.</li> </ul> </li> </ul> <p>Inne opcje dodatkowe: w kwietniu 2022 r. były to zastosowania poza wskazaniami lewetyracetamu i topiramatu.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Jeśli wszystkie inne opcje leczenia zespołu Dravet są nieskuteczne, należy rozważyć podanie bromku potasu pod okiem neurologa mającego doświadczenie w leczeniu padaczki. W kwietniu 2022 roku bromek potasu nie został dopuszczony do użytku w Wielkiej Brytanii.</li> </ul> <p><u>Postępowanie w przypadku zespołu Lennox-Gastauta:</u></p> <p>Leczenie pierwszego rzutu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Należy rozważyć walproinian sodu jako lek pierwszego rzutu u osób z zespołem Lennox-Gastauta. Należy pamiętać, że walproinian sodu należy stosować ostrożnie u kobiet i dziewcząt, ale zaleca się go jako leczenie pierwszego rzutu ze względu na ciężkość zespołu i brak dowodów na inne skuteczne opcje leczenia pierwszego rzutu.</li> <li>• Jeśli leczenie walproinianem sodu jest rozpoczęte lub kontynuowane u kobiet i dziewcząt zdolnych do posiadania dzieci (w tym młodych dziewcząt, które prawdopodobnie będą wymagały leczenia, gdy będą wystarczająco duże, aby mieć dzieci) należy: <ul style="list-style-type: none"> <li>• omówić ryzyko i korzyści leczenia, w tym ryzyko dla nienarodzonego dziecka</li> <li>• wziąć pod uwagę prawdopodobieństwo zajścia w ciążę iw stosownych przypadkach wprowadzić program zapobiegania ciąży.</li> </ul> </li> </ul> <p>Leczenie drugiego rzutu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Jeśli leczenie pierwszego rzutu jest nieskuteczne, należy rozważyć lamotryginę jako monoterapię drugiego rzutu lub leczenie dodatkowe. W kwietniu 2022 r. zastosowanie lamotryginy było niezgodne z zaleceniami jako monoterapia w dzieci do lat 13 oraz terapia dodatkowa dla dzieci do lat 2.</li> </ul> <p>Leczenie trzeciego rzutu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Jeśli leczenie drugiego rzutu jest nieskuteczne, należy rozważyć następujące dodatkowe opcje leczenia trzeciego rzutu: <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>kannabidiol</b> w połączeniu z klobazamem, jeśli dziecko ma więcej niż 2 lata</li> <li>• klobazam</li> <li>• rufinamid</li> <li>• topiramát.</li> </ul> </li> </ul> <p>W kwietniu 2022 r. były to pozarejestracyjne zastosowania klobazamu jako terapii dodatkowej u dzieci poniżej 6 miesięcy, rufinamidu u dzieci poniżej 1 roku i topiramatu u dzieci poniżej 2 lat.</p> <p>Rozpoczęcie leczenia uzupełniającego:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rozpoczynając leczenie uzupełniające u osób z zespołem Lennox-Gastauta, należy ostrożnie miareczkować dodatkowy lek i często sprawdzać leczenie, w tym monitorowanie pod kątem działań niepożądanych, takich jak uspokojenie polekowe.</li> </ul> <p>Dalsze możliwości leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Jeśli napady utrzymują się podczas leczenia trzeciego rzutu, należy rozważyć dietę ketogeniczną jako leczenie dodatkowe pod nadzorem zespołu ds. diety ketogenicznej.</li> <li>• Jeśli wszystkie inne opcje leczenia zespołu Lennox-Gastauta są nieskuteczne, należy rozważyć zastosowanie felbamatu jako leczenia uzupełniającego pod nadzorem neurologa specjalizującego się w leczeniu padaczki. W kwietniu 2022 r. Fe bamat nie był dopuszczony do użytku w Wielkiej Brytanii.</li> </ul> <p><u>Inne kwestie dotyczące leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Należy pamiętać, że następujące leki mogą nasilać drgawki u osób z zespołem Dravet i Lennox-Gastauta: <ul style="list-style-type: none"> <li>• karbamazepina, gabapentyna, lakozamid, lamotrygina, okskarbazepina, fenobarbital, pregabalina, tiagabina, wigabatryna.</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p><i>W dokumencie NICE zalecenia opatrzone są słowem „offer”. Według przyjętej metodyki, NICE używa słowa „offer”, kiedy jest pewne, że dla zdecydowanej większości pacjentów interwencja czyni więcej pożytku niż zła i jest kosztowo-efektywna.</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><u>Poziom dowodów naukowych:</u> nie podano.</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> nie podano.</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> nie podano.</p>
AAN 2018 (USA)	<p><b>Wytyczne dotyczące postępowania w padaczce opornej na leczenie</b></p> <p><u>Uogólnione napady padaczkowe odporne na leczenie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>W ramach terapii dodanej należy rozważyć lewetyracetam w celu obniżenia częstości napadów u pacjentów z opornymi na leczenie napadami toniczno-klonicznymi oraz oporną na leczenie młodzieńczą padaczką miokloniczną (B).</li> <li>Lewetyracetam jest najprawdopodobniej skuteczny jako terapia dodana w leczeniu opornych na leczenie uogólnionych napadów toniczno-klonicznych (1 badanie klasy I) oraz młodzieńczą padaczką miokloniczną (1 badanie klasy I).</li> <li>Lamotrygina o uwalnianiu natychmiastowym (2 badania klasy II) oraz o przedłużonym uwalnianiu (1 badanie klasy I) jest najprawdopodobniej skuteczna jako terapia dodana w leczeniu opornych na leczenie napadów toniczno-klonicznych.</li> </ul> <p><u>Leczenie zespołu Lennox-Gastauta u dzieci i dorosłych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Należy rozważyć rufinamid (A) oraz klobazam (B). Rufinamid jest skuteczny jako terapia dodana, ale korzyści z jego stosowania są umiarkowane (3 badania klasy I). Klobazam jest prawdopodobnie skuteczny jako terapia dodana (2 badania klasy II).</li> <li>Lamotrygina jest również zalecana w przypadku zespołu Lennox-Gastauta.</li> </ul> <p>Dodatkowo w leczeniu opornej padaczki uogólnionej z napadami toniczno-klonicznymi zalecana jest lamotrygina.</p> <p><b>Wytyczne nie wyodrębniają zaleceń szczegółowych dla DS.</b></p> <p><b>Kannabidiol nie jest wymieniany przez wytyczne.</b></p> <p><u>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych:</u></p> <p>Level A - technologia zalecana</p> <p>Level B - technologia prawdopodobnie skuteczna</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> zgłoszony przez niektórych autorów.</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Niniejsze wytyczne zostały opracowane przy wsparciu finansowym Amerykańskiej Akademii Neurologii (AAN). Autorzy będący członkami podkomisji AAN lub metodykami otrzymywali od AAN zwrot kosztów związanych z podróżami na posiedzenia podkomisji, na których recenzowano wersje robocze manuskryptów.</p>
AES 2022 (USA)	<p><b>Dokument przedstawia stanowisko Amerykańskiego Stowarzyszenia Padaczki (AES) w sprawie konopi indyjskich jako opcji terapeutycznej u pacjentów z napadami padaczkowymi.</b></p> <p>Randomizowane kontrolowane badania kliniczne (RCT) wykazały, że skoncentrowana, oczyszczona, roślinna postać <b>kannabidiolu (CBD)</b> odznacza się skutecznością i występowaniem działań niepożądanych w przypadku napadów związanych z <b>zespołem Dravet, zespołem Lennox-Gastauta</b> i zespołem stwardnienia guzowatego u pacjentów w wieku jednego roku i starszych. Obecnie dane potwierdzające skuteczność <b>CBD</b> pochodzą głównie z badań RCT dla <b>Epidyolexu</b> zatwierdzonego przez amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA) i dostępnego wyłącznie na receptę. Ogólnie rzecz biorąc, dowody na skuteczność <b>CBD</b> sugerują, że można go stosować w połączeniu z innymi zatwierdzonymi przez FDA lekami przeciwpadaczkowymi. Do tej pory brakuje dowodów z RCT na poparcie stosowania <b>CBD</b> jako monoterapii w przypadku każdego typu napadu. Brakuje prospektywnych danych RCT oceniających tradycyjne lub dostępne bez recepty (OTC) preparaty <b>CBD</b>, więc nie ma rozstrzygających dowodów na inne, mniej rygorystycznie przygotowane preparaty CBD, takie jak te uzyskiwane z aptek.</p> <p>Dane z RCT wyraźnie pokazują, że <b>CBD</b> może powodować interakcje farmakokinetyczne między lekami, które mogą być znaczne. RCT z zatwierdzonym przez FDA produktem na receptę pokazują również, że <b>CBD</b> może mieć klinicznie znaczące skutki uboczne, takie jak podwyższone wyniki testów czynności wątroby, zaburzenia żołądkowo-jelitowe nietolerancja, zaburzenia snu i inne, szczególnie w połączeniu z innymi lekami przeciwpadaczkowymi.</p>

Skróty: AAN - American Academy of Neurology, AES - American Epilepsy Society, CBD – kannabidiol (ang. cannabidiol), DS - zespół Dravet (ang. Dravet syndrome), FDA - Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration), LGS - zespół Lennox-Gastauta (ang. Lennox-Gastaut syndrome), LPP - leki przeciwpadaczkowe, NICE- National Institute for Health and Care Excellence, OTC - preparaty dostępne bez recepty (ang. over-the-counter drug); PTE - Polskie Towarzystwo Epileptologii, PTN - Polskie Towarzystwo Neurologiczne; RCT - badania randomizowane (ang. randomized controlled trial), SIGN - Scottish Intercollegiate Guidelines Network

### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

W celu zweryfikowania liczebności populacji docelowej Agencja zwróciła się do ekspertów klinicznych z prośbą o przedstawienie oszacowań własnych w zakresie liczby pacjentów w Polsce z ocenianym wskazaniem. Do dnia zakończenia prac nad AWA nie otrzymano opinii eksperckich, które spełniałyby kryteria dot. konfliktów interesów.



### 3.5. Refundowane technologie medyczne

Ze względu na szczegółową treść ocenianego wskazania jakim jest leczenie padaczki lekoopornej w przebiegu DS i LGS wskazano, że zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 czerwca 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. MZ z 2023 r., poz. 49), finansowane ze środków publicznych w Polsce są produkty w aptece na receptę.

Tabela 11. Refundowane produkty lecznicze w analizowanym wskazaniu

Substancja czynna	Refundowane produkty	Wskazanie
<b>Brivaracetamum</b>	Briviact	Terapia dodana u chorych powyżej 16 roku życia z padaczką ogniskową z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej, terapia dodana po co najmniej trzech nieudanych próbach leczenia u dzieci powyżej 4 r.ż. i młodzieży poniżej 16. roku życia z encefalopatiami padaczkowymi pod postacią zespołu <b>Lennox-Gastauta</b> , <b>Zespołu Dravet</b> , zespołu Westa i innych rzadkich genetycznie uwarunkowanych encefalopatii padaczkowych.
<b>Carbamazepinum</b>	Amizepin, Finlepsin, Finlepsin 200 retard, , Finlepsin 400 retard Neurotop retard 300, Neurotop retard 600, Tegretol, Tegretol CR 200, Tegretol CR 400	Padaczka: napady częściowe złożone lub proste, napady uogólnione toniczno-kloniczne. Mieszane postaci napadów. Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe. Stan po epizodzie padaczkowym indukowanym przerzutami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego; ból u chorych z rozpoznaniem nowotworu - leczenie wspomagające; neuralgia i ból neuropatyczny w przypadkach innych niż określone w ChPL.
<b>Cenobamate</b>	Ontozry	Leczenie wspomagające napadów ogniskowych ulegających albo nieulegających wtórnemu uogólnieniu u dorosłych pacjentów z padaczką z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej jednej próby terapii dodanej.
<b>Clonazepamum</b>	Clonazepamum TZF	Padaczka
<b>Diazepamum</b>	Relsed	Padaczka i drgawki inne niż określone w ChPL
<b>Ethosuximidum</b>	Petinimid	Padaczka
<b>Gabapentinum</b>	Gabapentin Aurovitas, Gabapentin Teva, Neurontin 100, Neurontin 300, Neurontin 400, Neurontin 600, Neurontin 800	Padaczka oporna na leczenie oraz ból inny niż określony w ChPL - leczenie wspomagające u chorych na nowotwory.
<b>Lacosamidum</b>	Lacosamide Accord, Lacosamide Glenmark, Lacosamide Neuraxpharm, Lacosamide Teva, Trelema, Vimpat, Zil bra	Terapia dodana u chorych powyżej 16 roku życia z padaczką ogniskową z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej, terapia dodana u chorych poniżej 16 roku życia z padaczką ogniskową z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej trzech prób terapii dodanej. Terapia dodana u chorych powyżej 16 roku życia z padaczką ogniskową z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej w przypadku udokumentowanych przeciwwskazań do leczenia w formie stałych doustnych postaci farmaceutycznych, terapia dodana u chorych poniżej 16 roku życia z padaczką ogniskową z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej trzech prób terapii dodanej w przypadku udokumentowanych przeciwwskazań do leczenia w formie stałych doustnych postaci farmaceutycznych.
<b>Lamotriginum</b>	Epitrigine 50, Epitrigine 100, Lamilept, Lamitrin S, Lamotrix, Symla	Padaczka oporna na leczenie; Choroba afektywna dwubiegunowa; stan po epizodzie padaczkowym indukowanym przerzutami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego - postępowanie wspomagające; neuralgia lub neuropatia w obrębie twarzy.
<b>Levetiracetamum</b>	Cezarius, Keppra, Levebon, Levetiracetam Accord, Levetiracetam Aurovitas, Levetiracetam NeuroPharma, Normeg, Polkepral, Trund, Vetira	Padaczka i padaczka oporna na leczenie
<b>Midazolamum</b>	Buccolam	Przedłużone, ostre napady drgawkowe u pacjentów od 6 miesięcy do 18 lat
<b>Oxcarbazepinum</b>	Karbagen, Oxepilax, Trileptal	Padaczka i padaczka oporna na leczenie

Substancja czynna	Refundowane produkty	Wskazanie
<b>Phenobarbitalum</b>	Luminalum, Luminalum Unia	Padaczka
<b>Phenytoinum</b>	Phenytoinum WZF	Padaczka
<b>Pregabalinum</b>	Lyrica, Naxalgan, Preato, Pregabalin Sandoz	Leczenie dorosłych pacjentów z bólem neuropatycznym spowodowanym procesem nowotworowym, neuropatia u dzieci do 18 roku życia.
<b>Stiripentolum</b>	Diacomit	Terapia wspomagająca (w skojarzeniu z klobazamem i walproinianem) u pacjentów cierpiących na ciężką miokloniczną padaczkę niemowląt ( <b>zespół Dravet</b> ) z uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi opornymi na leczenie klobazamem i walproinianem, złośliwa ogniskowa migrująca padaczka niemowląt.
<b>Tiagabinum</b>	Gabitril	Padaczka oporna na leczenie
<b>Topiramatum</b>	Epitoram, Etopro, Oritop, Topamax, Toramat	Padaczka oporna na leczenie, zespół Tourette'a
<b>Valproate</b>	Convulex, Depakine Chrono 300, Depakine Chrono 500, Depakine Chronosphere 100, Depakine Chronosphere 250, Depakine Chronosphere 500, Depakine Chronosphere 750, Depakine Chronosphere 1000, Absenor, Convival Chrono, ValproLEK 300, ValproLEK 500	Padaczka, neuralgia lub neuropatia w obrębie twarzy, choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe.
<b>Vigabatrinum</b>	Sabril	Padaczka oporna na leczenie, stany napadowe w przebiegu stwardnienia guzowatego – monoterapia, zespół Westa

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę

Tabela 12. Zestawienie komparatorów wybranych przez Wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie Wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Dowolne standardowe postępowanie terapeutyczne	<p>Odpowiedź na leczenie w padaczce lekoopornej jest kwestią indywidualną, co stanowiło uzasadnienie, aby jako alternatywną opcję terapeutyczną dla kannabidiolu we wskazaniu padaczka lekooporna przyjąć najlepsze leczenie wspomagające;</p> <p>Ekspert wskazał, że nie istnieje jedna technologia alternatywna dla kannabidiolu, gdyż każda farmakoterapia może być zastąpiona przez kannabidiol.</p> <p>Kannabidiol jest terapią dodaną/wspomagającą.</p> <p>Nie istnieje jedna ani nawet kilka głównych, zalecanych ścieżek terapeutycznych w leczeniu wspomagającym (tj. w jednoczesnym skojarzonym stosowaniu dwóch lub więcej leków). Leczenie jest oparte na całej gamie dostępnych farmakoterapii.</p>	<p>Wybór prawidłowy.</p> <p>Wskazane sposób postępowania jest rekomendowany w odnalezionych wytycznych klinicznych oraz finansowany ze środków publicznych w Polsce.</p>

Wybór dokonany przez Wnioskodawcę jest prawidłowy i w pełni uzasadniony. Analitycy Agencji w rozdziale **3.3.3 Stosowane opcje terapeutyczne** wskazali jakie technologie medyczne są dostępne i stosowane przez pacjentów. Przedstawiono również poglądową analizę schematów terapeutycznych wskazującą na wysoką niejednorodność postępowania.

## 4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną Wnioskodawcy.

### 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

#### 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej przedłożonej przez Wnioskodawcę była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa produktu leczniczego Epidyolex (kannabidiol, CBD), stosowanego jako lek wspomagający w skojarzeniu z klobazamem (CLB) w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennoxa-Gastauta (LGS, ang. Lennox-Gastaut syndrome) lub z zespołem Dravet (DS, ang. Dravet's syndrome) u pacjentów w wieku 2 lat lub starszych.

W poniższej tabeli przedstawiono kryteria kwalifikacji badań klinicznych do analizy głównej jakie przyjął Wnioskodawca w ramach przeglądu systematycznego.

**Tabela 13. Kryteria selekcji badań klinicznych do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy**

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
<b>Populacja</b>	<p>Pacjenci w wieku 2 lat lub starsi z napadami padaczkowymi związanymi z zespołem LGS lub z zespołem DS.</p> <p>Kryteria włączenia populacji docelowej są zgodne z kryteriami włączenia do proponowanego programu lekowego.</p>	Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia.	<p>W zaakceptowanej wersji PL kryteria kwalifikacji wyszczególniają dwie subpopulacje pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•leczonych z wykorzystaniem CLB, którzy w ramach programu otrzymają dodatek do terapii w postaci CBD;</li> <li>•leczonych z wykorzystaniem innych niż CLB leków z grupy przeciwpadaczkowych, dla których warunkiem wejścia do programu będzie dodatkowe sfinansowanie CLB stosowanego w skojarzeniu z finansowanym w programie CBD.</li> </ul> <p>W analizie Wnioskodawcy nie uwzględniono podziału na powyższe subpopulacji z zamiarem leczenia terapią skojarzoną CBD + CLB.</p> <p>CLB traktowano jako terapia dodana do różnych stosowanych przez pacjentów skojarzeń (w ramach SoC jako jeden z możliwych AEDs).</p>
<b>Interwencja</b>	<p>Produkt leczniczy Epidyolex (kannabidiol, CBD) dostępny w postaci roztworu doustnego (100 mg/ml, opakowanie 100 ml) stosowany jako lek wspomagający w skojarzeniu z klobazamem wraz z możliwością stosowania innych leków przeciwpadaczkowych. Schemat dawkowania zgodny z ChPL.</p> <p>Dawkowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• podstawowe (średnie u chorych na DS i LGS, odpowiadające praktyce klinicznej), przedstawione w analizie głównej: 10 mg/kg mc./dobę;</li> <li>• dodatkowe (maksymalne dopuszczalne przez ChPL), przedstawione w analizie dodatkowej: 20 mg/kg mc./dobę.</li> </ul> <p>Szczegółową dyskusję dotyczącą dawkowania przedstawiono w rozdziale 1.2 AKL Wnioskodawcy.</p>	Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia.	<p>Dołączony do wniosku refundacyjnego PL dopuszcza CBD w maksymalnej dawce 10 mg/kg mc. podawane 2x dobę (20 mg/kg mc./dobę).</p> <p>Schemat dawkowania zgodny z ChPL uwzględni dawkę podtrzymującą wynoszącą 5 mg/kg mc. dwa razy na dobę (10 mg/kg mc./dobę), którą na podstawie indywidualnej odpowiedzi klinicznej i tolerancji 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).</p>



Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Komparator	Standardowe postępowanie terapeutyczne (SoC), czyli różne skojarzenia leków przeciwpadaczkowych, dobrane indywidualnie do typu zespołu padaczkowego, towarzyszących objawów i stanu klinicznego pacjenta.	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia.	Komparator wybrany prawidłowo.
Punkty końcowe	<p><u>Punkty końcowe związane z kontrolą napadów padaczkowych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana liczby napadów padaczkowych z upadkiem (LGS)/drgawkowych (DS) względem wartości wyjściowych;</li> <li>zmiana częstotliwości napadów ogółem względem wartości wyjściowych;</li> <li>odsetek pacjentów, u których nastąpiła redukcja częstości napadów o ustaloną wartość graniczną (np. z redukcją częstości napadów o 50% w stosunku do wartości wyjściowych);</li> <li>liczba dni bez napadu padaczkowego (ang. seizure-free days);</li> <li>ocena badacza, opiekuna lub chorego w zakresie wpływu terapii na przebieg choroby;</li> <li>inne wyszczególnione w badaniach klinicznych punkty końcowe związane z oceną kontroli napadów padaczkowych.</li> </ul> <p>Ocena jakości życia (zarówno chorego jak i również jego opiekunów).</p> <p><u>Punkty końcowe związane z bezpieczeństwem:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia/działania niepożądane;</li> <li>przerwanie terapii w związku z niekorzystnym profilem bezpieczeństwa;</li> <li>wystąpienie poważnych/ciężkich/umiarkowanych/łagodnych zdarzeń niepożądanych;</li> <li>zgony;</li> <li>inne wyszczególnione w badaniach klinicznych punkty końcowe związane z bezpieczeństwem.</li> </ul>	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia.	Punkty końcowe wybrane prawidłowo. Dodatkowo warto by uwzględnić punkty końcowe dot. rozwoju psychofizycznego dzieci.
Typ badań	<p>Analiza główna: badania wysokiej wiarygodności, czyli randomizowane badania kontrolowane (RCT, ang. randomized controlled trials).</p> <p>Dodatkowe dane:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Długoterminowa efektywność kliniczna na podstawie fazy przedłużonej włączonych do analizy głównej badań RCT: dopuszczono możliwość włączenia badań dostępnych w postaci abstraktów/posterów oraz innych doniesień konferencyjnych, jeżeli przedstawiały dodatkowe dane np. dla dłuższego okresu czasu, niż publikacja pełnotekstowa.</li> <li>Efektywność praktyczna terapii wspomagającej kannabidiolem: dane z badań prowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, tj. retrospektywne/prospektywne badania obserwacyjne IV fazy (badania z okresem obserwacji wynoszącym powyżej 12 miesięcy oraz obejmujące minimum 50 pacjentów; wyniki prezentowane dla populacji LGS i/lub DS).</li> <li>Poszerzona ocena bezpieczeństwa: ChPL Epidyolex; dokumenty URPL, EMA, FDA; dane pochodzące z dodatkowych badań (randomizowanych i/lub nierandomizowanych) zawierających istotne informacje na temat bezpieczeństwa stosowania terapii wspomagającej kannabidiolem.</li> <li>W ramach przeglądu badań wtórnych zostaną włączone opublikowane przeglądy systematyczne; opublikowane od 2018 roku.</li> </ul>	Inne niż zdefiniowany w kryteriach włączenia.	Prawidłowe założenia.
Inne	Publ kacje w języku polskim lub angielskim (w uzasadnionych przypadkach także w innym). Badania opublikowane w wersji pełnotekstowej (w uzasadnionych przypadkach także w innym).	Inne niż zdefiniowany w kryteriach włączenia.	Prawidłowe założenia.

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym wykonanym przez Wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych przeszukano następujące źródła informacji medycznej:

- MEDLINE (przez Ovid);
- EMBASE (przez Ovid);
- The Cochrane Library (przez Ovid).

Dodatkowo w przypadku selekcji badań pierwotnych przeszukano rejestry badań klinicznych:

- <http://www.clinicaltrials.gov>;
- <http://www.clinicaltrialsregister.eu>.

Jako datę wyszukiwania w bazach danych podano 21.09.2022 r., a w rejestrach badań klinicznych 26.09.2022 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie Wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł i sposobu ich łączenia. Zakres przeszukanych baz danych obejmował minimum wskazane w Wytocznych HTA Agencji z 2016 r. Wyszukiwanie nie zostało ograniczone przedziałem czasowym. Według deklaracji Wnioskodawcy wyszukiwanie oraz analiza streszczeń, tytułów, a następnie pełnych tekstów publikacji pod kątem spełnienia kryteriów włączenia do analizy przeprowadzone zostały przez dwie niezależnie pracujące osoby, a w razie wystąpienia niezgodności, rozwiązywano je z udziałem trzeciego analityka lub w drodze konsensusu. Na poszczególnych etapach selekcji publikacji nie odnotowano niezgodności pomiędzy analitykami.

#### 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy

W ramach przeglądu systematycznego Wnioskodawca odnalazł 4 badania kliniczne III fazy obejmujące 14 tygodniowy okres leczenia CBD (2 tygodnie zwiększania dawki, a następnie 12 tygodni leczenia podtrzymującego) o akronimach GWPCARE1B i GWPCARE2 dla populacji pacjentów z DS oraz GWPCARE3 i GWPCARE4 dla populacji pacjentów z LGS. W próbach klinicznych GWPCARE1B oraz GWPCARE4 pacjenci otrzymywali w postaci doustnej CBD w dawce wynoszącej 20 mg/kg/dzień. Natomiast w badaniach GWPCARE2 oraz GWPCARE3 analizowano CBD w dwóch dawkach wynoszących 10 mg/kg/dzień oraz 20 mg/kg/dzień. Wszyscy pacjenci otrzymywali również dodatkowe leki przeciwpadaczkowe (SoC).

W analizie głównej Wnioskodawcy przedstawiono wyniki badań GWPCARE2 (chorzy na DS) oraz GWPCARE3 (chorzy na LGS) dla dawki podstawowej 10 mg/kg m.c./dobę (CBD10), jako dawki odpowiadającej praktyce klinicznej (szczegółowe uzasadnienie przedstawiono w rozdziale 1.2 AKL Wnioskodawcy). Wyniki badań GWPCARE2 (DS) oraz GWPCARE3 (LGS) dla dawki 20 mg/kg m.c./dobę (CBD20) – tj. dawki maksymalnej dopuszczonej do stosowania przedstawiono w analizie dodatkowej (stanowiącej załączniki G oraz H AKL Wnioskodawcy). Ponadto w analizie dodatkowej Wnioskodawca przedstawił wyniki badań GWPCARE1 (DS) oraz GWPCARE4 (LGS), przeprowadzonych w schemacie dawkowania 20 mg/kg m.c./dobę (CBD20).

Wnioskodawca zidentyfikował dane dotyczące długoterminowej efektywności klinicznej w oparciu o wyniki badania GWPCARE5 typu extension. Badanie GWPCARE5 było prowadzone w schemacie otwartym u pacjentów z DS, którzy ukończyli leczenie w badaniach GWPCARE1A, GWPCARE1B lub GWPCARE2 oraz z LGS, którzy ukończyli leczenie w badaniach III fazy GWPCARE3 lub GWPCARE4. Ponadto w analizie dodatkowej Wnioskodawcy przedstawiono wyniki badania Laux 2019 dotyczące efektywności praktycznej.

Wnioskodawca odnalazł 17 przeglądów systematycznych spełniających predefiniowane kryteria PICO tj.: Bialer 2020, Brigo 2021, de Carvalho Reis 2020, Devi 2021, Devinsky 2020, Elliott 2019, Elliott 2020, Huestis 2019, Lattanzi 2018a, Lattanzi 2018b, Lattanzi 2020a, Lattanzi 2020b, Pamplona 2018, Stockigs 2018, Treves 2021, Wu 2022, Zhang 2011 (wymienione w rozdziale 7 AKL Wnioskodawcy). Metodologię, kryteria selekcji oraz najważniejsze wyniki i wnioski z odnalezionych badań wtórnych przedstawiono w rozdziale 14 - załącznik D ALK Wnioskodawcy.

#### 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy

W poniższej tabeli zaprezentowano charakterystykę badań pierwotnych GWPCARE2 dla populacji pacjentów z DS oraz GWPCARE3 dla populacji pacjentów z LGS włączonych do analizy głównej Wnioskodawcy. Opis pozostałych badań włączonych do analizy Wnioskodawcy znajduje się w rozdziale 13 - załącznik C AKL Wnioskodawcy.

**Tabela 14. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy**

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>GWPCARE2</b> Miller 2020 Gunning 2021 NCT02224703 <u>Źródło finansowania:</u> GW Research, Ltd.</p>	<p><b>Typ badania:</b> wieloośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne III fazy</p> <p><b>Liczba ośrodków:</b> 43 ośrodki - 38 ośrodków włączało pacjentów (Stany Zjednoczone: 23, Hiszpania: 7, Polska: 3, Holandia: 2, Australia: 2, Izrael: 1)</p> <p><b>Randomizacja:</b> Randomizacja centralna. Pacjenci zostali zrandomizowani w stosunku 2:2:1:1, z liczbą bloków wynoszącą 6. Zastosowano randomizację ze stratyfikacją względem wieku (2-5 lat, 6-12 lat oraz 13-18 lat). Schemat randomizacji został wygenerowany komputerowo przez niezależnego informatyka. W celu losowego przydziału pacjentów do grup terapeutycznych użyto technologii interaktywnej odpowiedzi systemu (ang. Interactive Web Response). W przypadku pacjentów z grup placebo dane odnośnie skuteczności i bezpieczeństwa raportowano łącznie.</p> <p><b>Zasłepienie:</b> podwójne</p> <p><b>Interwencja:</b> Kannabidiol 10 mg/kg/dobę +SoC Kannabidiol 20 mg/kg/dobę + SoC <u>SoC: ustabilizowane schematy AEDs</u> Kannabidiol podawano dwa razy dziennie, doustnie, w równych, podzielonych dawkach, zaczynając od 2,5 mg/kg/dobę (lub równoważnej objętości dla placebo), do osiągnięcia dawki 10 mg/kg/dzień 7. dnia oraz dawki 20 mg/dzień 11. dnia. Badacze zostali poinstruowani, aby utrzymać dawki leków współlistniejących. Zmiana dawki była dozwolona w przypadku wystąpienia</p>	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Zgoda pacjenta i/lub rodzica/przedstawiciela ustawowego na udział w badaniu;</li> <li>Zdolność i gotowość (w opinii badacza) pacjentów i ich opiekunów do przestrzegania wszystkich wymogów badania;</li> <li>Pacjenci obu płci w wieku 2-18 lat;</li> <li>Udokumentowana historia zespołu Dravet, który nie był w pełni kontrolowany przez obecne leki przeciwpadaczkowe;</li> <li>Pacjenci z co najmniej czterema napadami drgawkowymi (napady toniczno-kloniczne, toniczne, kloniczne, atoniczne) w ciągu pierwszych 28 dni okresu początkowego;</li> <li>Pacjenci stosujący jeden lub więcej leków przeciwpadaczkowych w stabilnej dawce, przez co najmniej cztery tygodnie;</li> <li>Stosowane leki lub interwencje w leczeniu padaczki (w tym dieta ketogeniczna i stymulacja nerwu błędnego) musiały być ustabilizowane 4 tygodnie przed skринingiem, a pacjent był skłonny utrzymać ustabilizowany schemat leczenia przez cały czas trwania badania. Dieta ketogeniczna i stymulacja nerwu błędnego nie były uwzględniane jako leki przeciwpadaczkowe;</li> <li>Pacjenci i/lub rodzic (rodzice)/przedstawiciel ustawowy wyrazili zgodę na powiadomienie lekarza podstawowej opieki zdrowotnej i konsultanta o uczestnictwie w badaniu;</li> <li>Pacjent musiał wypełnić interaktywny dziennik telefoniczny systemu odpowiedzi głosowych przez co najmniej 25 dni okresu początkowego.</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci z niestabilnymi, znaczącymi klinicznie schorzeniami medycznymi innymi niż padaczka;</li> <li>Pacjenci z klinicznie istotnymi objawami lub klinicznie istotną chorobą w ciągu 4 tygodni przed skринingiem lub randomizacją, innymi niż padaczka;</li> <li>Pacjenci, którzy w opinii badacza posiadali klinicznie istotne nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych podczas skринingu lub randomizacji;</li> </ul>	<p><b>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Procentowa redukcja w liczbie napadów drgawkowych podczas 14-tygodniowego okresu leczenia w porównaniu do wartości wyjściowych.</li> </ul> <p>Napady drgawkowe określano jako toniczno-kloniczne, toniczne, kloniczne lub atoniczne. Napady inne niż drgawkowe określano jako miokloniczne, częściowe lub napady nieświadomości (ang. absences seizures).</p> <p><b>Drugorzędowe punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Procentowa miesięczna redukcja napadów padaczkowych ogółem względem wartości wyjściowych;</li> <li>≥50% zmniejszenie częstości napadów drgawkowych;</li> <li>≥75% zmniejszenie częstości napadów drgawkowych;</li> <li>Osiągnięcie poprawy w ocenie ogólnego wrażenia zmiany stanu przez opiekuna (ang. Caregiver Global Impression of Change in Overall Impression);</li> <li>Liczba dni bez napadów drgawkowych/28 dni, zmiana względem wartości wyjściowych.</li> <li>Bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"> <li>Zgony;</li> <li>Zdarzenia niepożądane ogółem (AEs);</li> <li>Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE, ang. <i>serious adverse event</i>);</li> <li>AEs związane z zastosowanym leczeniem;</li> <li>AEs prowadzące do przerwania leczenia;</li> <li>Utrata pacjentów z badania ogółem oraz z powodu zdarzeń niepożądanych;</li> <li>Poszczególne zdarzenia niepożądane.</li> </ul> </li> </ul>

	<p>zdarzeń niepożądanych (AEs).</p> <p><b>Komparator:</b> Placebo + SoC</p> <p><u>SoC: ustabilizowane schematy AEDs</u></p> <p>Pacjenci otrzymywali pasujący roztwór placebo w identycznych 100 ml buteleczkach ze szkła bursztynowego.</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> Badanie obejmowało 4-tygodniowy okres początkowy przed randomizacją, 14-tygodniowy okres leczenia, 10-dniowy okres zmniejszania dawki oraz 4-tygodniowy okres obserwacji pod kątem oceny bezpieczeństwa.</p> <p><u>14-tygodniowy okres leczenia obejmował:</u> 2-tygodniowy okres dostosowywania dawki oraz 12-tygodniowy okres stosowania kannabidiolu w stabilnej dawce (okres podtrzymujący).</p> <p>Po zakończeniu okresu leczenia wszyscy pacjenci mogli zostać włączeni do długoterminowego badania typu open-label określonego w ramach innego protokołu (GWPCARE5).</p> <p><b>Typ hipotezy:</b> superiority</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci, u których odnotowano klinicznie istotne nieprawidłowości w zapisie EKG mierzonym podczas skringingu lub randomizacji;</li> <li>• Pacjenci ze współistniejącymi schorzeniami sercowo-naczyniowymi, które w opinii badacza, utrudniałyby odczytywanie zapisu EKG;</li> <li>• Pacjenci z historią lub obecnym nadużywaniem alkoholu lub substancji psychoaktywnych w ciągu ostatnich dwóch lat przed badaniem lub codzienne spożywanie <math>\geq 5</math> napojów zawierających alkohol;</li> <li>• Pacjenci stosujący obecnie lub w przeszłości konopie indyjskie w celach rekreacyjnych lub medycznych, lub stosujący syntetyczne leki na bazie kannabinoidów (włączając Sativex®) w ciągu 3 miesięcy przed rozpoczęciem badania;</li> <li>• Pacjenci niezdolni do powstrzymania się od stosowania konopii indyjskich w celach rekreacyjnych lub medycznych lub syntetycznych leków na bazie kannabinoidów (włączając Sativex®) podczas badania;</li> <li>• Pacjenci, u których w przeszłości wystąpiły objawy związane ze spadkiem ciśnienia krwi z powodu zmiany postawy (np. zawroty głowy, uczucie pustki w głowie, niewyraźne widzenie, kołatanie serca, osłabienie, omdlenie);</li> <li>• Pacjenci, którzy spożyli alkohol w okresie 24-godzin przed pierwszą wizytą w ramach badania i/lub nie byli zdolni do powstrzymania się od picia alkoholu przez cały okres leczenia;</li> <li>• Jakakolwiek znana lub podejrzewana nadwrażliwość na kannabinoidy lub którąkolwiek substancję pomocniczą badanego leku, taką jak np. olej sezamowy;</li> <li>• Kobiety w wieku rozrodczym lub mężczyźni, których partnerki były w wieku rozrodczym, chyba że stosują wysoce skuteczną metodę kontroli urodzeń w czasie trwania badania oraz przez 3 miesiące po jego zakończeniu;</li> <li>• Kobiety w ciąży (dodatni wynik testu ciążowego), karmiące piersią lub planujące ciążę w trakcie badania oraz przez 3 miesiące po jego zakończeniu;</li> <li>• Pacjenci biorący udział w badaniu klinicznym uwzględniającym inny badany produkt leczniczy w poprzednich 6 miesiącach;</li> <li>• Pacjenci stosujący felbamat przez mniej niż 1 rok przed skringiem;</li> <li>• Pacjenci cierpiący na jakąkolwiek inną znaczącą chorobę lub zaburzenie, które w opinii badacza mogłoby narazić pacjenta na ryzyko ze względu na udział w badaniu, mogłoby wpłynąć na wyniki badania lub mogłoby wpłynąć na zdolność pacjenta do wzięcia udziału w badaniu;</li> <li>• Pacjenci ze znacząco upośledzoną czynnością wątroby podczas wizyty skringingowej (wizyta 1) lub podczas randomizacji (wizyta 2), zdefiniowana jako którekolwiek z poniższych:</li> </ul>	
--	---	--	--

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<p>poziom aminotransferazy alaninowej w surowicy (AlAT) lub aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) &gt;5x górnej granicy normy; poziom AlAT lub AspAT &gt;3x górnej granicy normy oraz poziom bilirubiny całkowitej w surowicy &gt;2x górnej granicy normy lub międzynarodowy współczynnik znormalizowany [INR] &gt;1,5; poziom AlAT lub AspAT &gt;3x górnej granicy normy z obecnością zmęczenia, nudności, wymiotów, bólu lub tkliwości w prawym górnym kwadrancie, gorączki, wysypki i/lub eozynofilii (&gt;5%). Kryteria te można było potwierdzić dopiero po udostępnieniu wyników laboratoryjnych; pacjenci zrandomizowani do badania, u których później stwierdzono, że spełniają którekolwiek z tych kryteriów, zostali wycofani z badania;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Wszelkie nieprawidłowości stwierdzone po badaniu fizykalnym pacjentów, które w opinii badacza zagrażałyby bezpieczeństwu pacjentów biorących udział w badaniu;</li> <li>Pacjenci, którzy nie chcieli powstrzymać się od oddawania krwi podczas badania;</li> <li>W trakcie badania planowano wyjazd pacjenta poza kraj zamieszkania;</li> <li>Pacjenci, którzy byli wcześniej randomizowani do badania;</li> <li>Jakakolwiek historia zachowań samobójczych lub myśli samobójczych typu 4 lub 5 w Skali Oceny Samobójstwa z Uniwersytetu Columbia (The Columbia-Suicide Severity Rating Scale – C-SSRS) podczas skriningu.</li> </ul> <p><b>Liczba pacjentów:</b>            CBD10 + SoC: N=66            CBD20 + SoC: N=67            PLC + SoC: N=65</p> <p>1 pacjent zrandomizowany do grupy CBD10 + SoC nie otrzymał leczenia i został wycofany z badania przez głównego badacza.</p> <p>1 pacjent zrandomizowany do grupy CBD20 + SoC posiadał w bazie danych niepełną listę obecnie stosowanych AEDs, w momencie zamknięcia bazy danych pacjent raportował stosowanie styrypentolu, klobazamu i topiramatu, jednakże później ustalono, że pacjent stosował również felbamat, karbamazepinę oraz lewetyracetam.</p>	
<p><b>GWPCARE3</b>            Devinsky 2018            Gunning 2021            abstrakt Thiele 2017            NCT02224560  <u>Źródło</u>  <u>finansowania:</u>            GW            Pharmaceuticals</p>	<p><b>Typ badania:</b>            wieloośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne III fazy</p> <p><b>Liczba ośrodków:</b>            30 ośrodków            (Stany Zjednoczone: 20, Hiszpania: 5, Wielka Brytania: 3, Francja: 2)</p> <p><b>Randomizacja:</b>            Randomizacja centralna.</p>	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Zgoda pacjenta i/lub rodzica/przedstawiciela ustawowego na udział w badaniu;</li> <li>Zdolność i gotowość (w opinii badacza) pacjentów i ich opiekunów do przestrzegania wszystkich wymogów badania;</li> <li>Mężczyźni i kobiety w wieku 2-55 lat;</li> <li>Kliniczna diagnoza zespołu Lennox-Gastaut (LGS) obejmująca pisemną dokumentację spełnienia</li> </ul>	<p><b>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Procentowa zmiana w miesięcznej (28 dni) liczbie napadów padaczkowych z upadkiem podczas 14-tygodniowego okresu leczenia.</li> </ul> <p>Napady padaczkowe z upadkiem definiowano jako atoniczne, toniczne lub toniczno-kloniczne obejmujące całe ciało, tułów lub głowę,</p>



Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>Zastosowano randomizację komputerową, centralną, blokową (liczba bloków równa 6). Schemat randomizacji został wygenerowany przez niezależnego statystyka. W celu losowego przydziału pacjentów do grup terapeutycznych użyto technologii interaktywnej odpowiedzi głosowych IVRS/IWRS (ang. Interactive Voice Response System/ ang. Interactive Web-based response system).</p> <p><b>Zaślepienie:</b> podwójne</p> <p><b>Interwencja:</b> Kannabidiol 10 mg/kg/dobę +SoC Kannabidiol 20 mg/kg/dobę + SoC</p> <p><u>SoC: ustabilizowane schematy AEDs</u> Kannabidiol podawano dwa razy dziennie, doustnie, w równych, podzielonych dawkach, zaczynając od 2,5 mg/kg/dobę, i zwiększając o 2,5-5,0 mg/kg co drugi dzień do osiągnięcia dawki docelowej.</p> <p><b>Komparator:</b> Placebo + SoC</p> <p><u>SoC: ustabilizowane schematy AEDs</u> Pacjenci otrzymywali pasujący roztwór placebo w identycznych 100 ml buteleczkach ze szkła bursztynowego.</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> Badanie obejmowało 4-tygodniowy okres początkowy przed randomizacją, 14-tygodniowy okres leczenia, 10-dniowy okres zmniejszenia dawki oraz 4-tygodniowy okres obserwacji pod kątem oceny bezpieczeństwa.</p> <p><u>14-tygodniowy okres leczenia obejmował:</u> 2-tygodniowy okres dostosowywania dawki oraz 12-tygodniowy okres stosowania kannabidiolu w stabilnej dawce (okres podtrzymujący).</p> <p>Po zakończeniu okresu leczenia wszyscy pacjenci mogli zostać włączeni do długoterminowego badania typu openlabel określonego w ramach innego protokołu (GWPCARE5).</p> <p><b>Typ hipotezy:</b> superiority</p>	<p>elektroencefalograficznych kryteriów diagnostycznych w historii pacjenta oraz dowody na więcej niż jeden rodzaj napadów uogólnionych, w tym napadów padaczkowych z upadkiem (atoniczne, toniczne lub toniczno-kloniczne) przez co najmniej 6 miesięcy;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Historia zapisu EEG z wyładowaniami zespołów fal ostrych z falą wolną &lt;3 Hz przed włączeniem do okresu początkowego;</li> <li>• Pacjenci z co najmniej dwoma napadami padaczkowymi z upadkiem tygodniowo w ciągu pierwszych 28 dni okresu początkowego;</li> <li>• Pacjenci oporni na leczenie (niepowodzenie więcej niż jednego leku przeciwpadaczkowego);</li> <li>• Pacjent stosujący jeden lub więcej leków przeciwpadaczkowych w stabilnej dawce, przez co najmniej 4 tygodnie przed skringiem;</li> <li>• Stosowane leki lub interwencje w leczeniu padaczki (w tym dieta ketogeniczna i stymulacja nerwu błędnego) musiały być ustabilizowane 4 tygodnie przed skringiem, a pacjent był skłonny utrzymać ustabilizowany schemat leczenia przez cały czas trwania badania. Dieta ketogeniczna i stymulacja nerwu błędnego nie były uwzględniane jako leki przeciwpadaczkowe;</li> <li>• Pacjenci i/lub rodzic (rodzice)/przedstawiciel ustawowy wyrazili zgodę na powiadomienie lekarza podstawowej opieki zdrowotnej i konsultanta o uczestnictwie w badaniu;</li> <li>• Pacjent musiał wypełnić interaktywny dziennik telefoniczny systemu odpowiedzi głosowych przez co najmniej 25 dni okresu początkowego.</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci, u których etiologia napadów padaczkowych wskazywała na postępującą chorobą neurologiczną. Pacjenci ze stwardnieniem guzowatym nie byli wykluczani z udziału w badaniu, chyba że występował u nich progresywny guz;</li> <li>• Pacjenci z epizodami niedotlenienia wymagającymi resuscytacji w ciągu 6 miesięcy od skringu;</li> <li>• Pacjenci z niestabilnymi, znaczącymi klinicznie schorzeniami medycznymi innymi niż padaczka;</li> <li>• Pacjenci z klinicznie istotnymi objawami lub klinicznie istotną chorobą w ciągu 4 tygodni przed skringiem lub randomizacją, innymi niż padaczka;</li> <li>• Pacjenci, którzy w opinii badacza posiadali klinicznie istotne nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych podczas skringu lub randomizacji;</li> <li>• Pacjenci, u których odnotowano klinicznie istotne nieprawidłowości</li> </ul>	<p>które mogły prowadzić do nagłego upadku, urazu lub opadania na krzesło.</p> <p><b>Drugorzędowe punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Procentowa miesięczna redukcja napadów padaczkowych ogółem względem wartości wyjściowych;</li> <li>• ≥50% zmniejszenie częstości napadów padaczkowych z upadkiem;</li> <li>• ≥75% zmniejszenie częstości napadów padaczkowych z upadkiem;</li> <li>• Osiągnięcie poprawy w ocenie ogólnego wrażenia zmiany stanu przez pacjenta oraz opiekuna (ang. Patient/Caregiver Global Impression of Change in Overall Impression);</li> <li>• Liczba dni bez napadów padaczkowych z upadkiem/28 dni, zmiana względem wartości wyjściowych.</li> <li>• Bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Zgony;</li> <li>○ Zdarzenia niepożądane ogółem (AEs);</li> <li>○ Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE, ang. <i>serious adverse event</i>);</li> <li>○ AEs prowadzące do przerwania leczenia;</li> <li>○ Utrata pacjentów z badania ogółem oraz z powodu zdarzeń niepożądanych;</li> <li>○ Poszczególne zdarzenia niepożądane.</li> </ul> </li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<p>w zapisie EKG mierzonym podczas skriningu lub randomizacji;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci ze współistniejącymi schorzeniami sercowo-naczyniowymi, które w opinii badacza, utrudniałyby odczytywanie zapisu EKG;</li> <li>• Pacjenci z historią lub obecnym nadużywaniem alkoholu lub substancji psychoaktywnych w ciągu ostatnich dwóch lat przed badaniem lub codzienne spożywanie <math>\geq 5</math> napojów zawierających alkohol;</li> <li>• Pacjenci stosujący obecnie lub w przeszłości konopie indyjskie w celach rekreacyjnych lub medycznych, lub stosujący leki na bazie kannabinoidów (włączając Sativex®) w ciągu 3 miesięcy przed rozpoczęciem badania;</li> <li>• Pacjenci niezdolni do powstrzymania się od stosowania konopii indyjskich w celach rekreacyjnych lub medycznych lub leków na bazie kannabinoidów (włączając Sativex®) podczas badania;</li> <li>• Pacjenci, u których w przeszłości wystąpiły objawy związane ze spadkiem ciśnienia krwi z powodu zmiany postawy (np. zawroty głowy, uczucie pustki w głowie, niewyraźne widzenie, kołatanie serca, osłabienie, omdlenie);</li> <li>• Jakakolwiek znana lub podejrzewana nadwrażliwość na kannabinoidy lub którąkolwiek substancję pomocniczą badanego leku, taką jak olej sezamowy;</li> <li>• Kobiety w wieku rozrodczym lub mężczyźni, których partnerki były w wieku rozrodczym, chyba że stosują wysoce skuteczną metodę kontroli urodzeń podczas badania i przez 3 miesiące po jego zakończeniu;</li> <li>• Kobiety w ciąży (dodatni wynik testu ciążowego), karmiące piersią lub planujące ciążę w trakcie badania oraz przez 3 miesiące po jego zakończeniu;</li> <li>• Pacjenci biorący udział w badaniu klinicznym uwzględniającym inny produkt leczniczy w poprzednich 6 miesiącach;</li> <li>• Pacjenci cierpiący na jakąkolwiek inną znaczącą chorobę lub zaburzenie, które w opinii badacza mogłoby narazić pacjenta na ryzyko ze względu na udział w badaniu, mogłoby wpłynąć na wyniki badania lub mogłoby wpłynąć na zdolność pacjenta do wzięcia udziału w badaniu;</li> <li>• Pacjenci ze znacząco upośledzoną czynnością wątroby podczas wizyty skriningowej (wizyta 1) lub wizyty randomizacyjnej (wizyta 2), zdefiniowana jako którekolwiek z poniższych: poziom aminotransferazy alaninowej w surowicy (AIAT) lub aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) <math>&gt; 5x</math> górnej granicy normy; poziom AIAT lub AspAT <math>&gt; 3x</math> górnej granicy normy oraz poziom bilirubiny całkowitej w</li> </ul>	

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<p>surowicy &gt;2x górnej granicy normy lub międzynarodowy współczynnik znormalizowany [INR] &gt;1,5; poziom AIAAT lub AspAT &gt;3x górnej granicy normy z obecnością zmęczenia, nudności, wymiotów, bólu lub tkliwości w prawym górnym kwadrancie, gorączki, wysypki i/lub eozynofilii (&gt;5%). Kryteria te można było potwierdzić dopiero po udostępnieniu wyników laboratoryjnych; pacjenci zrandomizowani do badania, u których później stwierdzono, że spełniają którekolwiek z tych kryteriów, zostali wycofani z badania;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wszelkie nieprawidłowości stwierdzone po badaniu fizykalnym pacjentów, które w opinii badacza zagrażałyby bezpieczeństwu pacjentów biorących udział w badaniu;</li> <li>• Jakakolwiek historia zachowań samobójczych lub myśli samobójczych typu 4 lub 5 w Skali Oceny Samobójstwa z Uniwersytetu Columbia (<i>The Columbia-Suicide Severity Rating Scale – C-SSRS</i>) w ciągu ostatniego miesiąca lub podczas skriningu;</li> <li>• Pacjenci, którzy nie chcieli powstrzymać się od oddawania krwi podczas badania;</li> <li>• W trakcie badania planowano wyjazd pacjenta poza kraj zamieszkania;</li> <li>• Pacjenci, którzy byli wcześniej randomizowani do badania;</li> <li>• Pacjenci stosujący jednocześnie więcej niż cztery leki przeciwpadaczkowe;</li> <li>• Pacjenci stosujący kortykotropiny w ciągu 6 miesięcy przed skriningiem;</li> <li>• Pacjenci stosujący obecnie długoterminowe ogólnoustrojowe steroidy (z wyłączeniem leków wziewnych stosowanych w leczeniu astmy) lub jakiegokolwiek inne leki stosowane codziennie zaostrożające padaczkę. Wyjątek stanowiły leki z zakresu profilaktyki np. na idiopatyczny zespół nerczycowy lub astmę;</li> <li>• Pacjent stosujący felbamat przez mniej niż 1 rok przed skriningiem.</li> </ul> <p><b>Liczba pacjentów:</b>            CBD10 + SoC: N=73            CBD20 + SoC: N=76            PLC + SoC: N=76</p>	

Skróty: ADEs - leki przeciwpadaczkowe (ang. antiepileptic drugs); CBD - kannabidiol (ang. cannabidiol); SoC - standardowe postępowanie terapeutyczne (ang. standard of care).

#### 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy

Wnioskodawca dokonał oceny jakości randomizowanych badań klinicznych GWPCARE2 i GWPCARE3 (oraz GWPCARE1B i GWPCARE4) włączonych do analizy klinicznej za pomocą narzędzia oceny ryzyka błędu systematycznego RoB2 (ang. Risk of Bias version 2) zaproponowanego przez Cochrane Collaboration. W przeprowadzonej ocenie Wnioskodawca wskazuje, że dla wszystkich analizowanych domen uzyskano niskie



ryzyko błędu systematycznego i tym samym uzyskano ogólne niskie ryzyko popełnienia błędu systematycznego w powyższych badaniach.

Szczegóły oceny metodologii włączonych badań znajdują się w rozdziale 15 – załącznik E AKL Wnioskodawcy.

#### **Ograniczenia dostępnych danych zidentyfikowane przez Wnioskodawcę:**

- „Okres obserwacji w badaniach RCT. Czas trwania leczenia w randomizowanych badaniach klinicznych włączonych do analizy głównej (GWPCARE1B, GWPCARE2, GWPCARE3, GWPCARE4) był stosunkowo niedługi i wynosił 14 tygodni. Jednakże należy mieć na uwadze, iż pacjenci z badań RCT zostali następnie włączeni do długoterminowego badania GWPCARE5 z okresem follow-up trwającym do 156 tyg. w przypadku populacji pacjentów z DS oraz z okresem follow-up trwającym do 203 tyg. dla populacji pacjentów z LGS. Wobec dostępności wyników uzyskanych w długim okresie obserwacji w badaniach extension, krótki czas obserwacji w randomizowanych badaniach klinicznych nie stanowi istotnego ograniczenia.”
- „Brak możliwości przeprowadzenia analizy statystycznej dla niektórych parametrów bezpieczeństwa. Nie było możliwości przeprowadzenia obliczeń statystycznych w przypadku porównania CBD10 + CLB vs PLC + CLB odnośnie punktów końcowych z zakresu oceny bezpieczeństwa. Dane dla grupy PLC + CLB były dostępne wyłącznie w postaci danych spoolowanych pochodzących z dwóch badań (GWPCARE3 oraz GWPCARE4). Natomiast ramię CBD10 + CLB było uwzględnione wyłącznie w jednym badaniu GWPCARE3.”
- „Dostępność opublikowanych danych. Przy długoterminowej ocenie efektywności klinicznej kannabidiolu korzystano z materiałów nieopublikowanych, udostępnionych przez Zleceniodawcę data on file, w których przedstawiono wyniki dla podgrupy pacjentów stosujących wspomagającą terapię kannabidiolem w skojarzeniu z klobazamem. Należy podkreślić, że – w świetle braku publikacji – materiały te stanowiły źródło danych niezbędne do przeprowadzenia rzetelnej analizy.”

#### **Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:**

- Rejestrację CBD w omawianym wskazaniu (w skojarzeniu z klobazamem) oparto na analizie podgrup. Randomizacja nie była stratyfikowana względem stosowania CLB, a jedynie względem wieku pacjentów. W ramach protokołów badań wskazano, że zaplanowano analizę podgrup dla szeregu podgrup (łącznie 11 parametrów<sup>10</sup>) pacjentów włączonych do badań – nie zastosowano formalnej procedury dla porównań wielokrotnych. W ramach AKL nie przedstawiono wyników dla wszystkich wskazanych w protokole podgrup pacjentów (Wątpliwości mogą budzić różnice w wyjściowej charakterystyce pacjentów leczonych CBD + CLB a przypisanych do grupy placebo względem wyjściowej częstotliwości napadów - tabela 17 i 19 AKL Wnioskodawcy.).

Warto wskazać, że w ramach rejestracji leku w USA FDA zarejestrowała lek we wskazaniu szerszym niż EMA (brak wymogu terapii skojarzonej z CLB oraz możliwość leczenia pacjentów od 1 roku życia<sup>11</sup>).

- Wnioskodawca w ramach analizy głównej przedstawił wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa dla CBD stosowanego wyłącznie w dawce 10 mg/kg mc./dobę. Wyniki dla CBD stosowanego w dawce 20 mg/kg mc./dobę (maksymalna zalecana dawka zgodna z ChPL) przedstawiono w ramach dodatkowych analiz.
- W odnalezionych badaniach klinicznych CLB traktowano jako terapia dodana do różnych stosowanych przez pacjentów skojarzeń (w ramach SoC jako jeden z możliwych AEDs, stosowanych przez okres nie krótszy niż 4 tygodnie). Tym samym należy uznać, że przedstawiona analiza nie dostarcza w pełni wystarczających informacji o interwencji określonej jako jednoczesne rozpoczęcie terapii z wykorzystaniem CBD i CLB.
- W ramach oceny efektywności praktycznej przedstawiono dane dotyczące bezpieczeństwa pochodzące z wieloośrodkowego badania rozszerzonego dostępu Laux 2019 bez wyszczególnienia subpopulacji stosującej CLB.
- Wnioskodawca nie przedstawił informacji (analitycy Agencji również nie odnaleźli takich danych) dotyczących wartości stanowiącej minimalną różnicę istotną klinicznie dla punktu końcowego „Osiągnięcie poprawy w ocenie ogólnego wrażenia zmiany stanu przez pacjenta oraz opiekuna”.

<sup>10</sup> The following subgroups will be used: Age group (2-5 years, 6-11 years, 12-17 years and 18-55 years). Note that age subgroups may be combined if there are insufficient numbers of patients within a subgroup; Sex (Male, Female); Region (US, Rest of the World); Clobazam use (Yes, No); Valproic acid use (Yes, No); Lamotrigine use (Yes, No); Levetiracetam use (Yes, No); Rufinamide use (Yes, No); Baseline average drop seizure frequency per 28 days ( $\leq$  observed Tertile 1,  $>$  observed Tertile 1 to  $\leq$  observed Tertile 2,  $>$  observed Tertile 2). The observed tertile values will be rounded to the nearest 5; Number of current AEDs ( $<3$ ,  $\geq 3$ ); Number of prior AEDs ( $<6$ ,  $\geq 6$ ). [https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1714631/suppl\\_file/nejmoa1714631\\_protocol.pdf](https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1714631/suppl_file/nejmoa1714631_protocol.pdf) [dostęp: 20.07.2023 r.]

<sup>11</sup> [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2022/210365s015lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/210365s015lbl.pdf) [dostęp: 20.07.2023 r.]

- Włączone badania nie były zaprojektowane w celu oceny wpływu leku na rozwój psychofizyczny pacjentów pediatrycznych, także stosunkowo krótki okres fazy randomizowanej nie pozwala w pełni ocenić wpływu terapii na rozwój dzieci. W ramach dodatkowych danych w AWA przedstawiono wyniki dla punktów końcowych dot. rozwoju, jakości życia i senności – badania GWPCARE2 i GWPCARE3 (zaprezentowane wyniki dotyczą szerszej niż wnioskowana populacji, z uwagi na brak wyszczególnienia subpopulacji stosującej CLB w ramach SoC).
- Wnioskodawca nie przedstawił dokumentów źródłowych nieopublikowanych materiałów dotyczących długoterminowej oceny efektywności klinicznej CBD zawierających wyniki dla podgrupy pacjentów stosujących skojarzoną terapię CBD + CLB, w związku z czym weryfikacja ich poprawności była niemożliwa.

#### 4.1.3.3. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym Wnioskodawcy

Wnioskodawca wskazuje, iż „dla odnalezionych badań GWPCARE1B, GWPCARE2, GWPCARE3, GWPCARE4 nie zidentyfikowano istotnych różnic w zakresie metodologii oraz populacji pomiędzy porównywanymi badaniami i tym samym nie odnotowano heterogeniczności metodologicznej oraz klinicznej utrudniającej proces agregacji statystycznej wyników poszczególnych badań”.

Szczegóły charakterystyk zidentyfikowanych badań wraz z oceną heterogeniczności znajdują się w rozdziale 17 – załącznik G oraz w rozdziale 18 – załącznik H AKL Wnioskodawcy.

## 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

### 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

W poniższym rozdziale przedstawiono wybrane wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa z badań GWPCARE2 (Miller 2020, Gunning 2021) oraz GWPCARE3 (Thiele 2017, Gunning 2021). W niniejszej analizie populację docelową stanowią pacjenci stosujący kannabidiol w połączeniu z klobazamem (CBD + CLB) i w związku z tym przedstawiono wyłącznie wyniki dla subpopulacji pacjentów z ramienia CBD + SoC stosujących CLB w ramach SoC.

Szczegółowe informacje, w tym pozostałe wyniki uzyskane w poszczególnych badaniach dla całej włączonej populacji zostały przedstawione w AKL Wnioskodawcy.

#### 4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

##### Analiza główna dla dawki CBD10

##### Badanie GWPCARE2 (zespół Dravet)

W badaniu GWPCARE2 procentowa redukcja napadów drgawkowych wyniosła 60,9% vs 37,6% dla CBD10 + CLB vs PLC + CLB. Efekt leczenia wyniósł 0,63 na korzyść CBD10 + CLB (różnica istotna statystycznie ( $p=0,0042$ )). Procentowa redukcja napadów ogółem wyniosła 66% vs 41% dla CBD10 + CLB vs PLC + CLB (różnica istotna statystycznie ( $p=0,0003$ )). Z kolei liczba dni bez napadów drgawkowych na 28 dni wyniosła 5,3 dnia vs 2,6 dnia dla CBD10 + CLB vs PLC + CLB (różnica istotna statystycznie ( $p=0,0015$ )). Efekt leczenia Wnioskodawca określił jako 1 minus różnica między badanymi grupami. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 15. Skuteczność kliniczna CBD10 + CLB vs PLC + CLB w populacji pacjentów z DS w badaniu GWPCARE2 [Gunning 2021]**

Punkt końcowy	Interwencja	N	Wartość	Różnica lub % redukcja vs PLC + CLB (95% CI), wartość p*	Efekt leczenia (95% CI)*
Procentowa redukcja napadów drgawkowych względem wartości wyjściowych	CBD10+CLB	45	60,9%	37,4% (13,9%; 54,5%); $p=0,0042$	0,63 (0,46; 0,86); $p=0,0042$
	PLC+CLB	41	37,6%		
Procentowa miesięczna redukcja napadów padaczkowych ogółem względem wartości wyjściowych	CBD10+CLB	45	66%	$p=0,0003^{**}$	-
	PLC+CLB	41	41%		
Liczba dni bez napadów drgawkowych/28 dni, zmiana względem wartości wyjściowych	CBD10+CLB	45	5,3 dni	$p=0,0015^{**}$	-
	PLC+CLB	41	2,6 dni		

\*Przedstawione przez autorów publikacji. \*\*Nominalna wartość p.

Opracowano w oparciu o dane z publikacji Gunning 2021 (okres obserwacji: 14 tygodni). Dane z badania GWPCARE2 oraz dla podgrupy przyjmującej klobazam przedstawiono jako procentową redukcję względem wartości wyjściowych oszacowaną na podstawie dwumianowej negatywnej analizy regresji.

Zmniejszenie częstości napadów drgawkowych o  $\geq 75\%$  stwierdzono u 36% vs 10% pacjentów dla CBD10 + CLB vs PLC + CLB (różnica istotna statystycznie ( $p=0,008$ )). Natomiast zmniejszenie częstości napadów drgawkowych o  $\geq 50\%$  stwierdzono u 55,6% vs 36,6% pacjentów dla CBD10 + CLB vs PLC + CLB (brak istotności statystycznej ( $p=0,080$ )). Osiągnięcie poprawy w ocenie ogólnego wrażenia zmiany stanu przez pacjenta oraz opiekuna stwierdzono u 73% vs 42% pacjentów dla CBD10 + CLB vs PLC + CLB (różnica istotna statystycznie ( $p=0,003$ )). Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 16. Skuteczność kliniczna CBD10 + CLB vs PLC + CLB w populacji pacjentów z DS w badaniu GWPCARE2 [Gunning 2021]**

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)*	OR (95% CI)*	NNT (95% CI)*	Wartość p*
Zmniejszenie częstości napadów drgawkowych o $\geq 75\%$	CBD10+CLB	45	16 (36)	5,10 (1,54; 16,92)	4 (3; 13)	$p=0,008$
	PLC+CLB	41	4 (10)			

Zmniejszenie częstości napadów drgawkowych o $\geq 50\%$	CBD10+CLB	45	25 (55,6)	2,17 (0,91; 5,15)	-	p=0,080
	PLC+CLB	41	15 (36,6)			
Osiągnięcie poprawy w ocenie ogólnego wrażenia zmiany stanu przez pacjenta oraz opiekuna	CBD10+CLB	45	33 (73)	3,88 (1,57; 9,62)	4 (3; 10)	p=0,003
	PLC+CLB	41	17 (42)			

\*Obliczone przez Wnioskodawcę.

Opracowano w oparciu o dane z publikacji Gunning 2021 (okres obserwacji: 14 tygodni).

### Badanie GWPCARE3 (zespół Lennox-Gastauta)

Procentowa redukcja napadów padaczkowych z upadkiem wyniosła 45,6% vs 22,7% dla CBD10 + CLB vs PLC + CLB. Efekt leczenia wyniósł 0,70 na korzyść CBD10 + CLB (różnica istotna statystycznie (p=0,0355)). Procentowa miesięczna redukcja napadów padaczkowych ogółem wyniosła 53% vs 25% dla CBD10 + CLB vs PLC + CLB (różnica istotna statystycznie (p=0,0025)). Z kolei liczba dni bez napadów padaczkowych z upadkiem na 28 dni wyniosła 6,7 dnia vs 3,4 dnia dla CBD10 + CLB vs PLC + CLB (różnica istotna statystycznie (p=0,0259)). Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 17. Skuteczność kliniczna CBD10 + CLB vs PLC + CLB w populacji pacjentów z LGS w badaniu GWPCARE3 [Gunning 2021]**

Punkt końcowy	Interwencja	N	% redukcja względem wartości wyjściowych	Różnica lub % redukcja vs PLC + CLB (95% CI), wartość p*	Efekt leczenia (95% CI)*
Procentowa redukcja napadów padaczkowych z upadkiem względem wartości wyjściowych	CBD10+CLB	37	45,6%	29,6% (2,4%; 49,2%); p=0,0355	0,70 (0,51; 0,98); p=0,0355
	PLC+CLB	37	22,7%		
Procentowa miesięczna redukcja napadów padaczkowych ogółem względem wartości wyjściowych w czasie okresu leczenia	CBD10+CLB	37	53%	p=0,0025	-
	PLC+CLB	37	25%		
Liczba dni bez napadów padaczkowych z upadkiem/28 dni, zmiana względem wartości wyjściowych	CBD10+CLB	37	6,7	p=0,0259	-
	PLC+CLB	37	3,4		

\*Przedstawione przez autorów publikacji.

Opracowano w oparciu o dane z publikacji Gunning 2021 (okres obserwacji: 14 tygodni). W badaniu GWPCARE3 dane dla całej populacji przedstawiono jako medianę procentowej redukcji względem wartości wyjściowych, dane dla podgrupy przyjmującej klobazam przedstawiono jako procentową redukcję względem wartości wyjściowych oszacowaną na podstawie dwumianowej negatywnej analizy regresji. Dane dla całej populacji przedstawiono jako szacunkową medianę różnicy i wartość p z testu sumy stopni Wilcoxon.

Zmniejszenie częstości napadów padaczkowych z upadkiem o  $\geq 75\%$  stwierdzono u 11% vs 3% pacjentów dla CBD10 + CLB vs PLC + CLB (brak istotności statystycznej (p=0,198)). W przypadku zmniejszenia częstości napadów padaczkowych z upadkiem o  $\geq 50\%$  stwierdzono je u 40,5% vs 21,6% pacjentów dla CBD10 + CLB vs PLC + CLB (brak istotności statystycznej (p=0,083)). Z kolei zmniejszenie częstości napadów padaczkowych z upadkiem o  $\geq 25\%$  stwierdzono u 65% vs 51% pacjentów dla CBD10 + CLB vs PLC + CLB (brak istotności statystycznej (p=0,240)). Osiągnięcie poprawy w ocenie ogólnego wrażenia zmiany stanu przez pacjenta oraz opiekuna stwierdzono u 76% vs 46% pacjentów dla CBD10 + CLB vs PLC + CLB (różnica istotna statystycznie (p=0,010)). Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 18. Skuteczność kliniczna CBD10 + CLB vs PLC + CLB w populacji pacjentów z LGS w badaniu GWPCARE3 [Gunning 2021, Thiele 2017]**

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)*	OR (95% CI)*	NNT (95% CI)*	Wartość p*
Zmniejszenie częstości napadów padaczkowych z upadkiem o $\geq 75\%$	CBD10+CLB	37	4 (11)	4,36 (0,46; 41,06)	-	p=0,198
	PLC+CLB	37	1 (3)			
Zmniejszenie częstości napadów padaczkowych z upadkiem o $\geq 50\%$	CBD10+CLB	37	15 (40,5)	2,47 (0,89; 6,86)	-	p=0,083
	PLC+CLB	37	8 (21,6)			
Zmniejszenie częstości napadów padaczkowych z upadkiem o $\geq 25\%$	CBD10+CLB	37	24* (65)	1,75 (0,69; 4,45)	-	p=0,240
	PLC+CLB	37	19* (51)			

Osiągnięcie poprawy w ocenie ogólnego wrażenia zmiany stanu przez pacjenta oraz opiekuna	CBD10+CLB	37	28 (76)	3,66 (1,36; 9,86)	4 (3; 14)	p=0,010
	PLC+CLB	37	17 (46)			

\*Obliczone przez Wnioskodawcę.

Opracowano w oparciu o dane z publikacji Gunning 2021 oraz Thiele 2017 (okres obserwacji: 14 tygodni).

### **Analiza dodatkowa dla dawki CBD20**

#### **Badanie GWPCARE2 i GWPCARE1B (zespół Dravet) – łączne dane z publikacji Gunning 2021**

Oba badania dotyczyły populacji pacjentów z DS, gdzie CBD stosowano jako lek wspomagający w skojarzeniu ze standardowym postępowaniem terapeutycznym (SoC). Do badań GWPCARE1B oraz GWPCARE2 włączono pacjentów w wieku od 2 do 18 lat z DS, z niekontrolowanymi napadami po zastosowaniu wcześniejszego leczenia AEDs, u których odnotowano wystąpienie co najmniej 4 napadów drgawkowych podczas okresu początkowego. Badania obejmowały 14 tygodniowy okres leczenia, w tym 2 tygodnie zwiększania dawki, a następnie 12 tygodni leczenia podtrzymującego. W ramach SoC w badaniach GWPCARE1B oraz GWPCARE2 CLB stosowało ogółem u około 65% pacjentów.

Poniżej przedstawiono wyniki z publikacji Gunning 2021 dotyczące skuteczności z badań GWPCARE1B oraz GWPCARE2, w ramach których porównywano efektywność leczenia CBD w dawce 20 mg/kg mc./dobę stosowanego jako lek wspomagający w skojarzeniu z CLB w populacji pacjentów z DS. Szczegółową charakterystykę badania GWPCARE1B przedstawiono w rozdziale 13.1. – załącznik C, tabela 16 AKL Wnioskodawcy.

W kwestii procentowej redukcji napadów drgawkowych zastosowanie CBD20 + CLB wiązało się z większą redukcją liczby napadów drgawkowych w porównaniu z PLC + CLB. Obliczony przez autorów publikacji wynik metaanalizy dla efektu leczenia wyniósł 0,64 (95% CI: 0,50; 0,81) i jest istotny statystycznie na korzyść CBD20 + CLB (p=0,0003). Wyniki dla pozostałych punktów końcowych przedstawiono w poniższych tabelach.



Tabela 19. Skuteczność kliniczna CBD20 + CLB vs PLC + CLB w populacji pacjentów z DS w badaniach GWPCARE2 i GEPCARE1B [Gunning 2021]

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	% redukcja względem wartości wyjściowych*	Różnica lub % redukcja vs PLC+CLB (95% CI)**, wartość p	Efekt leczenia (95% CI)^	Wyniki metaanalizy dla efektu leczenia (95% CI)^
Procentowa redukcja napadów drgawkowych względem wartości wyjściowych	GWPCARE1B	CBD20+CLB	40	53,6	42,8% (17,4%; 60,4%); p=0,0032	0,57 (0,40; 0,83); p=0,0032	0,64 (0,50; 0,81); p=0,0003
		PLC+CLB	38	18,9			
	GWPCARE2	CBD20+CLB	40	56,8	30,8% (3,6%; 50,4%); p=0,0297	0,69 (0,50; 0,96); p=0,0297	
		PLC+CLB	41	37,6			
Procentowa miesięczna redukcja napadów padaczkowych ogółem względem wartości wyjściowych	GWPCARE1B	CBD20+CLB	40	54	p=0,0211***	-	-
		PLC+CLB	38	27			
	GWPCARE2	CBD20+CLB	40	58	p=0,0341***	-	
		PLC+CLB	41	41			
Liczba dni bez napadów drgawkowych /28 dni, zmiana względem wartości wyjściowych	GWPCARE1B	CBD20+CLB	40	3,4	p=0,0114***	-	-
		PLC+CLB	38	1,2			
	GWPCARE2	CBD20+CLB	40	3,9	p=0,1348***	-	
		PLC+CLB	41	2,6			

Okres obserwacji: 14 tygodni.

\*W badaniu GWPCARE1B dane dla całej populacji przedstawiono jako medianę procentowej redukcji względem wartości wyjściowych. Dane z badania GWPCARE2 oraz dla podgrupy przyjmującej CLB przedstawiono jako procentową redukcję względem wartości wyjściowych oszacowaną na podstawie dwumianowej negatywnej analizy regresji.

\*\*W przypadku badania GWPCARE1B dane dla całej populacji przedstawiono jako szacunkową medianę różnicy i wartość p z testu sumy stopni Wilcozona. Dane z badania GWPCARE2 and dla podgrupy przyjmującej klobazam szacowano na podstawie dwumianowej negatywnej analizy regresji.

\*\*\*Nominalna wartość p.

^Metoda dwumianowej negatywnej analizy regresji.

Tabela 20. Skuteczność kliniczna CBD20 + CLB vs PLC + CLB w populacji pacjentów z DS w badaniach GWPCARE2 i GEPCARE1B [Gunning 2021]

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	n* (%)	OR (95% CI)*	NNT (95% CI)*	Wartość p*	Wynik metaanalizy*	Ocena heterogeniczności*
≥50% zmniejszenie częstości napadów drgawkowych	GWPCARE1B	CBD20+CLB	40	19 (47,5)	<b>2,92 (1,10; 7,70)</b>	<b>5 (3; 40)</b>	<b>p=0,031</b>	<b>OR=2,90 (1,50; 5,62)</b> fixed effects model NNT=5 (3; 10)	Cochran Q=0,00(df=1) p=0,989 I <sup>2</sup> (inconsistency)=0,00%
		PLC+CLB	38	9 (23,7)					
	GWPCARE2	CBD20+CLB	40	25 (62,5)	<b>2,89 (1,17; 7,12)</b>	<b>4 (3; 25)</b>	<b>p=0,021</b>		
		PLC+CLB	41	15 (36,6)					
≥75% zmniejszenie częstości napadów drgawkowych	GWPCARE1B	CBD20+CLB	40	10 (25)	2,20 (0,67; 7,17)	-	p=0,191	<b>OR=2,58 (1,09; 6,10)</b> fixed effects model NNT=8 (4; 57)	Cochran Q=0,15(df=1) p=0,701 I <sup>2</sup> (inconsistency)=0,00%
		PLC+CLB	38	5 (13)					
	GWPCARE2	CBD20+CLB	40	10 (25)	3,08 (0,88; 10,82)	-	p=0,079		
		PLC+CLB	41	4 (10)					
Osiągnięcie poprawy w ocenie ogólnego wrażenia zmiany stanu przez pacjenta oraz opiekuna	GWPCARE1B	CBD20+CLB	39	24 (62)	<b>3,78 (1,45; 9,83)</b>	<b>4 (2; 11)</b>	<b>p=0,006</b>	<b>OR=4,21 (2,13; 8,32)</b> fixed effects model NNT=3 (3; 6)	"Cochran Q=0,10(df=1) p=0,753 I <sup>2</sup> (inconsistency)=0,00%
		PLC+CLB	37	11 (30)					
	GWPCARE2	CBD20+CLB	39	30 (77)	<b>4,71 (1,78; 12,41)</b>	<b>3 (2; 8)</b>	<b>p=0,002</b>		
		PLC+CLB	41	17 (42)					

Okres obserwacji: 14 tygodni.

\*Obliczone przez Wnioskodawcę.

**Badanie GWPCARE3 i GWPCARE4 (zespół Lennox-Gastauta) – łączne dane z publikacji Gunning 2021**

Oba badania dotyczyły populacji pacjentów z LGS, gdzie CBD stosowano jako lek wspomagający w skojarzeniu ze standardowym postępowaniem terapeutycznym (SoC). Do badań GWPCARE3 oraz GWPCARE4 włączano pacjentów w wieku od 2 do 55 lat z LGS, z niekontrolowanymi napadami po zastosowaniu wcześniejszego leczenia AEDs oraz pacjentów, u których odnotowano wystąpienie co najmniej 2 napadów padaczkowych z upadkiem na tydzień w analizowanym okresie początkowym. Badania obejmowały 14 tygodniowy okres leczenia, w tym 2 tygodnie zwiększania dawki, a następnie 12 tygodni leczenia podtrzymującego. W ramach SoC w badaniach GWPCARE3 oraz GWPCARE4 CLB stosowało ogółem około 50% pacjentów.

Poniżej przedstawiono wyniki z publikacji Gunning 2021 dotyczące skuteczności z badań GWPCARE3 oraz GWPCARE4, w ramach których porównywano efektywność leczenia CBD w dawce 20 mg/kg mc./dobę stosowanego jako lek wspomagający w skojarzeniu z CLB w populacji pacjentów z LGS. Szczegółową charakterystykę badania GWPCARE4 przedstawiono w rozdziale 13.1. – załącznik C, tabela 20 AKL Wnioskodawcy.

W kwestii procentowej redukcji napadów padaczkowych z upadkiem zastosowanie CBD20 + CLB wiązało się z większą redukcją liczby napadów drgawkowych w porównaniu z PLC + CLB. Obliczony przez autorów publikacji wynik metaanalizy dla efektu leczenia wyniósł 0,51 (95% CI: 0,41; 0,63) i jest istotny statystycznie na korzyść CBD20 + CLB ( $p < 0,0001$ ). Wyniki dla pozostałych punktów końcowych przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 21. Skuteczność kliniczna CBD20 + CLB vs PLC + CLB w populacji pacjentów z LGS w badaniach GWPCARE3 i GEPCARE4 [Gunning 2021]

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	% redukcja względem wartości wyjściowych*	Różnica lub % redukcja vs PLC+CLB (95% CI)**, wartość p	Efekt leczenia (95% CI)***	Wyniki metaanalizy dla efektu leczenia (95% CI)***
Procentowa redukcja napadów padaczkowych z upadkiem względem wartości wyjściowych	GWPCARE3	CBD20+CLB	36	64,3%	53,8% (35,7%; 66,8%); p<0,0001	0,46 (0,33; 0,64); p<0,0001	0,51 (0,41; 0,63); p<0,0001
		PLC+CLB	37	22,7%			
	GWPCARE4	CBD20+CLB	42	62,4%	45,7% (27,05; 59,65); p<0,0001	0,54 (0,40; 0,73); p<0,0001	
		PLC+CLB	42	30,7%			
Procentowa miesięczna redukcja napadów padaczkowych ogółem względem wartości wyjściowych w czasie okresu leczenia	GWPCARE3	CBD20+CLB	36	64%	p<0,0001	-	-
		PLC+CLB	37	25%			
	GWPCARE4	CBD20+CLB	42	66%	p<0,0001	-	
		PLC+CLB	42	25%			
Liczba dni bez napadów padaczkowych z upadkiem/28 dni, zmiana względem wartości wyjściowych	GWPCARE3	CBD20+CLB	36	11,0	p<0,0001	-	-
		PLC+CLB	37	3,4			
	GWPCARE4	CBD20+CLB	42	8,9	p<0,0001	-	
		PLC+CLB	42	3,4			

Okres obserwacji: 14 tygodni.

\*W badaniu GWPCARE3 oraz GWPCARE4 dane dla całej populacji przedstawiono jako medianę procentowej redukcji względem wartości wyjściowych, dane dla podgrupy przyjmującej klobazam przedstawiono jako procentową redukcję względem wartości wyjściowych oszacowaną na podstawie dwumianowej negatywnej analizy regresji.

\*\*Dane dla całej populacji przedstawiono jako szacunkową medianę różnicy i wartość p- z testu sumy stopni Wilcozona. Dane dla podgrupy przyjmującej klobazam szacowano na podstawie dwumianowej negatywnej analizy regresji.

\*\*\* Metoda dwumianowej negatywnej analizy regresji.

**Tabela 22. Skuteczność kliniczna CBD20 + CLB vs PLC + CLB w populacji pacjentów z LGS w badaniach GWPCARE3 i GEPCARE4 [Gunning 2021] / GWPCARE3/GEPCARE4 [Thiele 2017]**

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	n* (%)	OR (95% CI)*	NNT (95% CI)*	Wartość p*	Wynik metaanalizy*	Ocena heterogeniczności*
≥50% zmniejszenie częstości napadów padaczkowych z upadkiem	GWPCARE3	CBD20+CLB	36	20 (55,6)	<b>4,53 (1,63; 12,59)</b>	<b>3 (2; 9)</b>	<b>p=0,004</b>	<b>OR=3,62 (1,84; 7,11)</b> fixed effects model NNT=4 (3; 7)	"Cochran Q=0,34(df=1) p=0,562 I <sup>2</sup> (inconsistency)=0,00%
		PLC+CLB	37	8 (21,6)					
	GWPCARE4	CBD20+CLB	42	23 (54,8)	<b>3,03 (1,23; 7,47)</b>	<b>4 (3; 20)</b>	<b>p=0,016</b>		
		PLC+CLB	42	12 (28,6)					
≥75% zmniejszenie częstości napadów padaczkowych z upadkiem	GWPCARE3	CBD20+CLB	36	13 (36)	<b>20,35 (2,49; 166,20)</b>	<b>3 (3; 7)</b>	<b>p=0,005</b>	<b>OR=9,21 (3,05; 27,87)</b> fixed effects model NNT=4 (3; 6)	Cochran Q=0,99(df=1) p=0,319 I <sup>2</sup> (inconsistency)=0,00%
		PLC+CLB	37	1 (3)					
	GWPCARE4	CBD20+CLB	42	13 (31)	<b>5,83 (1,52; 22,35)</b>	<b>5 (3; 15)</b>	<b>p=0,010</b>		
		PLC+CLB	42	3 (7)					
≥25% zmniejszenie częstości napadów padaczkowych z upadkiem	GWPCARE3/ GWPCARE4**	CBD20+CLB	77	58* (75)	<b>2,98 (1,51; 5,88)</b>	<b>5 (3; 11)</b>	<b>p=0,002</b>	nd	nd
		PLC+CLB	79	40* (51)					
Osiągnięcie poprawy w ocenie ogólnego wrażenia zmiany stanu przez pacjenta oraz opiekuna	GWPCARE3	CBD20+CLB	35	28 (80)	<b>4,71 (1,65; 13,46)</b>	<b>3 (2; 9)</b>	<b>p=0,004</b>	<b>OR=6,64 (3,22; 13,73)</b> fixed effects model NNT=3 (2; 4)	Cochran Q=0,81(df=1) p=0,368 I <sup>2</sup> (inconsistency)=0,00%
		PLC+CLB	37	17 (46)					
	GWPCARE4	CBD20+CLB	41	33 (81)	<b>9,20 (3,34; 25,32)</b>	<b>3 (2; 4)</b>	<b>p=0,001</b>		
		PLC+CLB	42	13 (31)					

Okres obserwacji: 14 tygodni.

\*Obliczone przez Wnioskodawcę.

\*\*Dane z publikacji Thiele 2017.



#### 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

##### Analiza główna dla dawki CBD10

##### Badanie GWPCARE2 (zespół Dravet)

Większość raportowanych zdarzeń niepożądanych miała łagodny i umiarkowany stopień nasilenia. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w grupie CBD10 + CLB wynosiła 88%. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych wynosiła 22%. Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych podczas stosowania CBD10 + CLB należały: senność (34%), gorączka (22%), zmniejszenie apetytu (18%), biegunka (14%) oraz zapalenie płuc (12%). W grupie CBD10 + CLB nie odnotowano wystąpienia przypadku zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia. Nie wystąpiły również przypadki zgonu. Występowanie zwiększonego poziomu AspAT odnotowano u 3 pacjentów (6%) stosujących CBD10 + CLB, natomiast występowanie podwyższonego poziomu AlAT odnotowano u 2 pacjentów (4%).

W publikacji Gunning 2021 dane dot. bezpieczeństwa zaprezentowano w postaci analizy zbiorczej. Wnioskodawca odstąpił od przeprowadzenia analizy statystycznej dla porównania CBD10 + CLB vs PLC + CLB, z uwagi na fakt, iż dostępne dane dla grupy placebo pochodziły z trzech badań (GWPCARE1B, GWPCARE2 oraz GWPCARE1A; zbiorcze dane dotyczące oceny bezpieczeństwa uwzględniają dodatkowo 24 pacjentów z badania GWPCARE1A). Wnioskodawca przeprowadził analizę statystyczną dla danych z zakresu bezpieczeństwa pochodzących z publikacji Miller 2020.

Szczegóły przedstawiono w poniższych tabelach.

**Tabela 23. Bezpieczeństwo CBD10 + CLB vs PLC + CLB w populacji pacjentów z DS w badaniu GWPCARE2 [Gunning 2021]**

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)
AEs	CBD10+CLB	50	44 (88)
	PLC+CLB	84	73 (87)
AEs prowadzące do przerwania leczenia	CBD10+CLB	50	0
	PLC+CLB	84	1 (1)
Ciężkie AEs	CBD10+CLB	50	11 (22)
	PLC+CLB	84	9 (11)
Zgony	CBD10+CLB	50	0
	PLC+CLB	84	0
<b>AEs występujące u ≥10% pacjentów w którejkolwiek z grup</b>			
Senność	CBD10+CLB	50	17 (34)
	PLC+CLB	84	13 (16)
Zmniejszenie apetytu	CBD10+CLB	50	9 (18)
	PLC+CLB	84	8 (10)
Biegunka	CBD10+CLB	50	7 (14)
	PLC+CLB	84	9 (11)
Gorączka	CBD10+CLB	50	11 (22)
	PLC+CLB	84	13 (16)
Zapalenie nosogardzieli	CBD10+CLB	50	5 (10)
	PLC+CLB	84	5 (6)
Wymioty	CBD10+CLB	50	3 (6)
	PLC+CLB	84	5 (6)
Zmęczenie	CBD10+CLB	50	4 (8)
	PLC+CLB	84	7 (8)
Konwulsje	CBD10+CLB	50	5 (10)
	PLC+CLB	84	7 (8)
Infekcje górnych dróg oddechowych	CBD10+CLB	50	3 (6)
	PLC+CLB	84	4 (5)
Letarg	CBD10+CLB	50	1 (2)
	PLC+CLB	84	5 (6)
Zaparcia	CBD10+CLB	50	1 (2)
	PLC+CLB	84	3 (4)

Zwiększenie aktywności AspAT	CBD10+CLB	50	3 (6)
	PLC+CLB	84	0
Zapalenie płuc	CBD10+CLB	50	6 (12)
	PLC+CLB	84	0
Wysypka	CBD10+CLB	50	3 (6)
	PLC+CLB	84	0
Sedacja	CBD10+CLB	50	1 (2)
	PLC+CLB	84	0
<b>Inne AEs</b>			
Drażliwość	CBD10+CLB	50	4 (8)
	PLC+CLB	84	2 (2)
Zwiększenie aktywności AIAT	CBD10+CLB	50	2 (4)
	PLC+CLB	84	0
Zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy	CBD10+CLB	50	0
	PLC+CLB	84	2 (2)
Agresja	CBD10+CLB	50	1 (2)
	PLC+CLB	84	1 (1)
Zmniejszenie masy ciała	CBD10+CLB	50	0
	PLC+CLB	84	1 (1)
Nieprawidłowa czynność wątroby	CBD10+CLB	50	0
	PLC+CLB	84	1 (1)

Opracowano w oparciu o dane z publikacji Gunning 2021 (okres obserwacji: 14 tygodni).

Analiza poszczególnych zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania wykazała brak różnic istotnych statystycznie dla porównania CBD10 + CLB vs PLC + CLB. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 24. Bezpieczeństwo CBD10 + CLB vs PLC + CLB w populacji pacjentów z DS w badaniu GWPCARE2 [Miller 2020]**

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*
<b>Poszczególne zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania</b>						
Senność, zmęczenie, letarg lub sedacja	CBD10+CLB	44	19 (43,2)	1,84 (0,75; 4,51)	-	p=0,185
	PLC+CLB	41	12 (29,3)	nd	nd	nd
Wysypka** lub uogólniona wysypka plamisto-grudkowa	CBD10+CLB	44	6 (13,6)	6,32 (0,73; 54,94)	-	p=0,095
	PLC+CLB	41	1 (2,4)	nd	nd	nd
Zapalenie płuc***	CBD10+CLB	44	6 (13,6)	6,32 (0,73; 54,94)	-	p=0,095
	PLC+CLB	41	1 (2,4)	nd	nd	nd
Agresja lub drażliwość	CBD10+CLB	44	3 (6,8)	1,43 (0,23; 9,00)	-	p=0,705
	PLC+CLB	41	2 (4,9)	nd	nd	nd

\*Obliczone przez Wnioskodawcę.

\*\*Zdefiniowana jako dowolny preferowany termin MedDRA zawierający słowo wysypka.

\*\*\*Zdefiniowane jako dowolny preferowany termin MedDRA zawierający słowo zapalenie płuc.

Opracowano w oparciu o dane z publikacji Miller 2020 (okres obserwacji: 14 tygodni).

### Badanie GWPCARE3 (zespół Lennox-Gastaut)

Większość raportowanych zdarzeń niepożądanych miała łagodny i umiarkowany stopień nasilenia. W grupie pacjentów otrzymujących CBD10 + CLB częstość występowania zdarzeń niepożądanych wynosiła 89%. Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych podczas terapii CBD10 + CLB należały: senność (31%), zmęczenie (14%), infekcje górnych dróg oddechowych (14%), zmniejszenie apetytu (11%) oraz zapalenie płuc (11%). Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia wynosiła odpowiednio 23% oraz 1%. Nie odnotowano przypadku zgonu. Występowanie zwiększonego poziomu AspAT odnotowano u 2 (6%) pacjentów stosujących CBD10 + CLB, natomiast występowanie podwyższonego poziomu AIAT odnotowano u 3 (9%) pacjentów.

W publikacji Gunning 2021 dane dot. bezpieczeństwa zaprezentowano w postaci analizy zbiorczej. Wnioskodawca odstąpił od przeprowadzenia analizy statystycznej dla porównania CBD10 + CLB vs PLC + CLB, z uwagi na fakt, iż dostępne dane dla grupy placebo pochodziły z dwóch badań (GWPCARE3 oraz GWPCARE4). Natomiast ramię CBD10 + CLB jest analizowane wyłącznie w jednym badaniu GWPCARE3. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 25. Bezpieczeństwo CBD10 + CLB vs PLC + CLB w populacji pacjentów z LGS w badaniu GWPCARE3 [Gunning 2021]

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)
AEs	CBD10+CLB	35	31 (89)
	PLC+CLB	80	58 (73)
AEs prowadzące do przerwania leczenia	CBD10+CLB	35	1 (3)
	PLC+CLB	80	0
Ciężkie AEs	CBD10+CLB	35	8 (23)
	PLC+CLB	80	6 (8)
Zgony	CBD10+CLB	35	0
	PLC+CLB	80	0
<b>AEs występujące u ≥10% pacjentów w którejkolwiek z grup</b>			
Senność	CBD10+CLB	35	11 (31)
	PLC+CLB	80	8 (10)
Zmniejszenie apetytu	CBD10+CLB	35	4 (11)
	PLC+CLB	80	4 (5)
Biegunka	CBD10+CLB	35	2 (6)
	PLC+CLB	80	7 (9)
Gorączka	CBD10+CLB	35	3 (9)
	PLC+CLB	80	11 (14)
Zapalenie nosogardzieli	CBD10+CLB	35	0
	PLC+CLB	80	6 (8)
Wymioty	CBD10+CLB	35	2 (6)
	PLC+CLB	80	13 (16)
Zmęczenie	CBD10+CLB	35	5 (14)
	PLC+CLB	80	0
Konwulsje	CBD10+CLB	35	1 (3)
	PLC+CLB	80	4 (5)
Infekcje górnych dróg oddechowych	CBD10+CLB	35	5 (14)
	PLC+CLB	80	10 (13)
Stan padaczkowy	CBD10+CLB	35	3 (9)
	PLC+CLB	80	0
Letarg	CBD10+CLB	35	2 (6)
	PLC+CLB	80	2 (3)
Zaparcia	CBD10+CLB	35	2 (6)
	PLC+CLB	80	4 (5)
Zwiększenie aktywności AspAT	CBD10+CLB	35	2 (6)
	PLC+CLB	80	1 (1)
Zapalenie płuc	CBD10+CLB	35	4 (11)
	PLC+CLB	80	0
Wysypka	CBD10+CLB	35	0
	PLC+CLB	80	1 (1)
Sedacja	CBD10+CLB	35	2 (6)
	PLC+CLB	80	1 (1)
<b>Inne AEs</b>			
Drażliwość	CBD10+CLB	35	3 (9)
	PLC+CLB	80	2 (3)
Zwiększenie aktywności AIAT	CBD10+CLB	35	3 (9)
	PLC+CLB	80	1 (1)
Zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy	CBD10+CLB	35	2 (6)
	PLC+CLB	80	1 (1)
Agresja	CBD10+CLB	35	2 (6)
	PLC+CLB	80	0
Zmniejszenie masy ciała	CBD10+CLB	35	1 (3)
	PLC+CLB	80	2 (3)
Nieprawidłowa czynność wątroby	CBD10+CLB	35	0
	PLC+CLB	80	0

Opracowano w oparciu o dane z publikacji Gunning 2021 (okres obserwacji: 14 tygodni).

**Analiza dodatkowa dla dawki CBD20****Badanie GWPCARE2 i GWPCARE1B (zespół Dravet) – łączne dane z publikacji Gunning 2021**

Oba badania dotyczyły populacji pacjentów z DS, gdzie CBD stosowano jako lek wspomagający w skojarzeniu ze standardowym postępowaniem terapeutycznym (SoC). Do badań GWPCARE1B oraz GWPCARE2 włączono pacjentów w wieku od 2 do 18 lat z DS, z niekontrolowanymi napadami po zastosowaniu wcześniejszego leczenia AEDs, u których odnotowano wystąpienie co najmniej 4 napadów drgawkowych podczas okresu początkowego. Badania obejmowały 14 tygodniowy okres leczenia, w tym 2 tygodnie zwiększania dawki, a następnie 12 tygodni leczenia podtrzymującego. W ramach SoC w badaniach GWPCARE1B oraz GWPCARE2 CLB stosowało ogółem u około 65% pacjentów.

Poniżej przedstawiono wyniki z publikacji Gunning 2021 dotyczące bezpieczeństwa z badań GWPCARE1B oraz GWPCARE2, w ramach których porównywano efektywność leczenia CBD w dawce 20 mg/kg mc./dobę stosowanego jako lek wspomagający w skojarzeniu z CLB w populacji pacjentów z DS. Szczegółową charakterystykę badania GWPCARE1B przedstawiono w rozdziale 13.1. – załącznik C, tabela 16 AKL Wnioskodawcy.

Większość raportowanych zdarzeń niepożądanych miała łagodny i umiarkowany stopień nasilenia. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w grupie CBD20 + CLB wynosiła 94%. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych wynosiła 23%. Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych podczas stosowania CBD20 + CLB należały: senność (35%), zmniejszenie apetytu (34%), zmęczenie (27%), biegunka (25%) oraz gorączka (19%). Występowanie zwiększonego poziomu AspAT odnotowano u 10 (11%) pacjentów stosujących CBD20 + CLB, natomiast występowanie podwyższonego poziomu AlAT odnotowano u 6 (7%) pacjentów. Podczas trwania badania GWPCARE1B oraz GWPCARE2 nie odnotowano żadnego przypadku zgonu. Analiza poszczególnych zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania wykazała brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy porównywanymi grupami, z wyjątkiem senności, zmęczenia, sedacji, wskazując na podobieństwo porównywanych interwencji.

W publikacji Gunning 2021 dane dot. bezpieczeństwa zaprezentowano w postaci analizy zbiorczej. Wnioskodawca odstąpił od przeprowadzenia analizy statystycznej dla porównania CBD20 + CLB vs PLC + CLB, z uwagi na fakt, iż dostępne dane dla grupy placebo pochodziły z trzech badań (GWPCARE1B, GWPCARE2 oraz GWPCARE1A; zbiorcze dane dotyczące oceny bezpieczeństwa uwzględniają dodatkowo 24 pacjentów z badania GWPCARE1A). Wnioskodawca przeprowadził analizę statystyczną dla danych z zakresu bezpieczeństwa pochodzących z publikacji Miller 2020. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 26. Bezpieczeństwo CBD20 + CLB vs PLC + CLB w populacji pacjentów z DS w badaniach GWPCARE2 i GEPCARE1B [Gunning 2021] / GWPCARE2 [Miller 2020]**

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*
AEs	CBD20+CLB	88	83 (94)	2,50 (0,83; 7,54)	-	p=0,103
	PLC+CLB	84	73 (87)			
AEs prowadzące do przerwania leczenia	CBD20+CLB	88	10 (11)	<b>10,64 (1,33; 85,07)</b>	<b>10 (6; 35)</b>	<b>p=0,026</b>
	PLC+CLB	84	1 (1)			
Ciężkie AEs	CBD20+CLB	88	20 (23)	<b>2,45 (1,05; 5,75)</b>	<b>9 (5; 136)</b>	<b>p=0,039</b>
	PLC+CLB	84	9 (11)			
Zgony	CBD20+CLB	88	0	nd	nd	nd
	PLC+CLB	84	0			
<b>AEs występujące u ≥10% pacjentów w którejkolwiek z grup</b>						
Senność	CBD20+CLB	88	31 (35)	<b>2,97 (1,42; 6,20)</b>	<b>6 (4; 15)</b>	<b>p=0,004</b>
	PLC+CLB	84	13 (16)			
Zmniejszenie apetytu	CBD20+CLB	88	30 (34)	<b>4,91 (2,10; 11,51)</b>	<b>5 (3; 9)</b>	<b>p&lt;0,001</b>
	PLC+CLB	84	8 (10)			
Biegunka	CBD20+CLB	88	22 (25)	<b>2,78 (1,20; 6,45)</b>	<b>7 (4; 37)</b>	<b>p=0,018</b>
	PLC+CLB	84	9 (11)			
Gorączka	CBD20+CLB	88	17 (19)	1,31 (0,59; 2,89)	-	p=0,508
	PLC+CLB	84	13 (16)			
Zapalenie nosogardzieli	CBD20+CLB	88	8 (9)	1,58 (0,50; 5,04)	-	p=0,440
	PLC+CLB	84	5 (6)			
Wymioty	CBD20+CLB	88	14 (16)	<b>2,99 (1,03; 8,71)</b>	<b>11 (6; 231)</b>	<b>p=0,045</b>
	PLC+CLB	84	5 (6)			

Zmęczenie	CBD20+CLB	88	24 (27)	4,13 (1,67; 10,20)	6 (4; 14)	p=0,002
	PLC+CLB	84	7 (8)			
Konwulsje	CBD20+CLB	88	5 (6)	0,66 (0,20; 2,18)	-	p=0,497
	PLC+CLB	84	7 (8)			
Infekcje górnych dróg oddechowych	CBD20+CLB	88	9 (10)	2,28 (0,67; 7,70)	-	p=0,185
	PLC+CLB	84	4 (5)			
Stan padaczkowy	CBD20+CLB	88	5 (6)	0,78 (0,23; 2,67)	-	p=0,696
	PLC+CLB	84	6 (7)			
Letarg	CBD20+CLB	88	9 (10)	1,80 (0,58; 5,61)	-	p=0,311
	PLC+CLB	84	5 (6)			
Zaparcia	CBD20+CLB	88	2 (2)	0,63 (0,10; 3,86)	-	p=0,615
	PLC+CLB	84	3 (4)			
Zwiększenie aktywności AspAT	CBD20+CLB	88	10 (11)	23,16 (1,29; 414,89)	9 (6; 22)	p=0,033
	PLC+CLB	84	0			
Zapalenie płuc	CBD20+CLB	88	5 (6)	11,42 (0,60; 216,38)	-	p=0,105
	PLC+CLB	84	0			
Wysypka	CBD20+CLB	88	5 (6)	11,42 (0,60; 216,38)	-	p=0,105
	PLC+CLB	84	0			
Sedacja	CBD20+CLB	88	5 (6)	11,42 (0,60; 216,38)	-	p=0,105
	PLC+CLB	84	0			
<b>Inne AEs</b>						
Drażliwość	CBD20+CLB	88	7 (8)	3,54 (0,71; 17,57)	-	p=0,122
	PLC+CLB	84	2 (2)			
Zwiększenie aktywności AIAT	CBD20+CLB	88	6 (7)	13,65 (0,73; 254,08)	-	p=0,080
	PLC+CLB	84	0			
Zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy	CBD20+CLB	88	7 (8)	3,54 (0,71; 17,57)	-	p=0,122
	PLC+CLB	84	2 (2)			
Agresja	CBD20+CLB	88	3 (3)	2,93 (0,30; 28,74)	-	p=0,356
	PLC+CLB	84	1 (1)			
Zmniejszenie masy ciała	CBD20+CLB	88	5 (6)	5,00 (0,57; 43,73)	-	p=0,146
	PLC+CLB	84	1 (1)			
Nieprawidłowa czynność wątroby	CBD20+CLB	88	4 (5)	3,95 (0,43; 36,11)	-	p=0,223
	PLC+CLB	84	1 (1)			
<b>Poszczególne zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania [GWPCARE2 – Miller 2020]</b>						
Senność, zmęczenie, letarg lub sedacja	CBD20+CLB	42	24 (57,1)	3,22 (1,30; 8,00)	4 (3; 16)	p=0,012
	PLC+CLB	41	12 (29,3)			
Wysypka** lub uogólniona wysypka plamisto-grudkowa	CBD20+CLB	42	3 (7,1)	3,08 (0,31; 30,87)	-	p=0,339
	PLC+CLB	41	1 (2,4)			
Zapalenie płuc***	CBD20+CLB	42	3 (7,1)	3,08 (0,31; 30,87)	-	p=0,339
	PLC+CLB	41	1 (2,4)			
Agresja lub drażliwość	CBD20+CLB	42	5 (11,9)	2,64 (0,48; 14,43)	-	p=0,264
	PLC+CLB	41	2 (4,9)			

Okres obserwacji: 14 tygodni.

\*Obliczone przez Wnioskodawcę.

\*\*Zdefiniowany jako dowolny preferowany termin MedDRA zawierający słowo wysypka.

\*\*\*Zdefiniowany jako dowolny preferowany termin MedDRA zawierający słowo zapalenie płuc.

### Badanie GWPCARE3 i GWPCARE4 (zespół Lennox-Gastauta) – łączne dane z publikacji Gunning 2021

Oba badania dotyczyły populacji pacjentów z LGS, gdzie CBD stosowano jako lek wspomagający w skojarzeniu ze standardowym postępowaniem terapeutycznym (SoC). Do badań GWPCARE3 oraz GWPCARE4 włączano pacjentów w wieku od 2 do 55 lat z LGS, z niekontrolowanymi napadami po zastosowaniu wcześniejszego leczenia AEDs oraz pacjentów, u których odnotowano wystąpienie co najmniej 2 napadów padaczkowych z upadkiem na tydzień w analizowanym okresie początkowym. Badania obejmowały 14 tygodniowy okres leczenia, w tym 2 tygodnie zwiększania dawki, a następnie 12 tygodni leczenia podtrzymującego. W ramach SoC w badaniach GWPCARE3 oraz GWPCARE4 CLB stosowało ogółem około 50% pacjentów.

Poniżej przedstawiono wyniki z publikacji Gunning 2021 dotyczące bezpieczeństwa z badań GWPCARE3 oraz GWPCARE4, w ramach których porównywano efektywność leczenia CBD w dawce 20 mg/kg mc./dobę stosowanego jako lek wspomagający w skojarzeniu z CLB w populacji pacjentów z LGS.



Szczegółową charakterystykę badania GWPCARE4 przedstawiono w rozdziale 13.1. – załącznik C, tabela 20 AKL Wnioskodawcy.

Większość raportowanych zdarzeń niepożądanych miała łagodny i umiarkowany stopień nasilenia. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w grupie CBD20 + CLB wynosiła 94%. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych wynosiła 23%. Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych podczas stosowania CBD20 + CLB należały: senność (30%), gorączka (18%), zmniejszenie apetytu (13%), biegunka (11%), letarg (11%), wysypka (11%) oraz sedacja (11%). Występowanie zwiększonego poziomu AspAT odnotowano u 4 (5%) pacjentów stosujących CBD20 + CLB, natomiast występowanie podwyższonego poziomu AIAT odnotowano u 5 (6%) pacjentów.

W publikacji Gunning 2021 dane dot. bezpieczeństwa zaprezentowano w postaci analizy zbiorczej. Wnioskodawca odstąpił od przeprowadzenia analizy statystycznej dla porównania CBD20 + CLB vs PLC + CLB. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 27. Bezpieczeństwo CBD20 + CLB vs PLC + CLB w populacji pacjentów z LGS w badaniach GWPCARE3 i GEPCARE4 [Gunning 2021]**

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*
AEs	CBD20+CLB	79	74 (94)	5,61 (2,00; 15,73)	5 (4; 11)	p=0,001
	PLC+CLB	80	58 (73)			
AEs prowadzące do przerwania leczenia	CBD20+CLB	79	11 (14)	26,86 (1,57; 460,26)	8 (5; 16)	p=0,023
	PLC+CLB	80	0			
Ciężkie AEs	CBD20+CLB	79	18 (23)	3,64 (1,36; 9,74)	7 (4; 25)	p=0,010
	PLC+CLB	80	6 (8)			
Zgony	CBD20+CLB	79	1 (1)	3,05 (0,12; 75,53)	-	p=0,496
	PLC+CLB	80	0			
<b>AEs występujące u ≥10% pacjentów w którejkolwiek z grup</b>						
Senność	CBD20+CLB	79	24 (30)	3,93 (1,64; 9,41)	5 (4; 13)	p=0,002
	PLC+CLB	80	8 (10)			
Zmniejszenie apetytu	CBD20+CLB	79	10 (13)	2,75 (0,83; 9,18)	-	p=0,099
	PLC+CLB	80	4 (5)			
Biegunka	CBD20+CLB	79	9 (11)	1,34 (0,47; 3,80)	-	p=0,581
	PLC+CLB	80	7 (9)			
Gorączka	CBD20+CLB	79	14 (18)	1,35 (0,57; 3,19)	-	p=0,493
	PLC+CLB	80	11 (14)			
Zapalenie nosogardzieli	CBD20+CLB	79	6 (8)	1,01 (0,31; 3,29)	-	p=0,982
	PLC+CLB	80	6 (8)			
Wymioty	CBD20+CLB	79	7 (9)	0,50 (0,19; 1,33)	-	p=0,166
	PLC+CLB	80	13 (16)			
Zmęczenie	CBD20+CLB	79	7 (9)	16,55 (0,94; 292,39)	-	p=0,055
	PLC+CLB	80	0			
Konwulsje	CBD20+CLB	79	7 (9)	1,85 (0,52; 6,58)	-	p=0,344
	PLC+CLB	80	4 (5)			
Stan padaczkowy	CBD20+CLB	79	2 (3)	5,16 (0,25; 108,29)	-	p=0,291
	PLC+CLB	80	0			
Letarg	CBD20+CLB	79	9 (11)	5,01 (1,05; 24,00)	12 (6; 130)	p=0,044
	PLC+CLB	80	2 (3)			
Zaparcia	CBD20+CLB	79	8 (10)	2,14 (0,62; 7,42)	-	p=0,230
	PLC+CLB	80	4 (5)			
Zwiększenie aktywności AspAT	CBD20+CLB	79	4 (5)	4,21 (0,46; 38,56)	-	p=0,203
	PLC+CLB	80	1 (1)			
Zapalenie płuc	CBD20+CLB	79	4 (5)	9,53 (0,51; 178,57)	-	p=0,132
	PLC+CLB	80	0			
Wysypka	CBD20+CLB	79	9 (11)	10,16 (1,26; 82,20)	10 (6; 40)	p=0,030
	PLC+CLB	80	1 (1)			
Sedacja	CBD20+CLB	79	9 (11)	10,16 (1,26; 82,20)	10 (6; 40)	p=0,030
	PLC+CLB	80	1 (1)			

Inne AEs						
Drażliwość	CBD20+CLB	79	3 (4)	1,54 (0,25; 9,47)	-	p=0,642
	PLC+CLB	80	2 (3)			
Zwiększenie aktywności AIAT	CBD20+CLB	79	5 (6)	5,34 (0,61; 46,77)	-	p=0,130
	PLC+CLB	80	1 (1)			
Zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy	CBD20+CLB	79	2 (3)	2,05 (0,18; 23,10)	-	p=0,561
	PLC+CLB	80	1 (1)			
Agresja	CBD20+CLB	79	5 (6)	11,81 (0,65; 215,43)	-	p=0,096
	PLC+CLB	80	0			
Zmniejszenie masy ciała	CBD20+CLB	79	4 (5)	2,08 (0,37; 11,69)	-	p=0,406
	PLC+CLB	80	2 (3)			
Nieprawidłowa czynność wątroby	CBD20+CLB	79	4 (5)	9,53 (0,51; 178,57)	-	p=0,132
	PLC+CLB	80	0			

Okres obserwacji: 14 tygodni.

\*Obliczone przez Wnioskodawcę.

## 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

### 4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

#### Analiza efektywności praktycznej – badanie Laux 2019

Do wielośrodkowego badania rozszerzonego dostępu (ang. expanded access program, EAP) włączono (w okresie od 15 stycznia 2014 r. do 16 grudnia 2016 r.) 607 pacjentów z padaczką oporną na leczenie, a wśród nich 152 osób z LGS i DS. Średnia wieku pacjentów z LGS/DS wynosiła 12,8 lat, prawie dwie trzecie pacjentów stanowili mężczyźni (61%). Pacjenci otrzymywali doustny roztwór kannabidiolu (100 mg/ml) stopniowo zwiększając dawkę od 2-10 mg/kg mc./dobę do granicznej, tolerowanej dawki lub dawki maksymalnej wynoszącej 25-50 mg/kg mc./dobę. Do najczęściej stosowanych leków towarzyszących należały: klobazam (66%), kwas walproinowy (43%) oraz lewetyracetam (34%).

Analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona dla populacji SAS (ang. safet analysis set) obejmującej wszystkich pacjentów, którzy otrzymali  $\geq 1$  dawkę CBD oraz u których przeprowadzono  $\geq 1$  ocenę po okresie wyjściowym. W badaniu podczas oceny bezpieczeństwa analizowano kannabidiol w następujących dawkach: 0-10, >10-20, >20-30, >30-40 oraz >40 mg/kg/dzień, podano również informację dotyczącą bezpieczeństwa stosowania CBD łącznie dla wszystkich zastosowanych dawek. Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono dla całego okresu obserwacji wynoszącego 144 tygodni.

W tabeli poniżej przedstawiono dostępne wyniki dotyczące bezpieczeństwa terapii wspomagającej kannabidiolem w skojarzeniu ze standardowym postępowaniem terapeutycznym przy zastosowaniu innych leków przeciwpadaczkowych (SoC) bez wyszczególnienia subpopulacji stosującej klobazam dla dawkowania CBD zgodnego z ChPL i zgodnego z zapisami uzgodnionego programu lekowego ( $\leq 20$  mg/ kg mc./dobę).

**Tabela 28. Wyniki bezpieczeństwa CBD+SoC; populacja DS+LGS [Laux 2019]**

Punkt końcowy, n(%)	CBD w dawce 0-10 mg/kg/dzień (n=5)	CBD w dawce >10-20 mg/kg/dzień (n=31)
TEAEs ogółem	4 (80)	27 (87)
Ciężkie TEAEs	1 (20)	9 (29)
TEAEs prowadzące do przerwania leczenia	1 (20)	0 (0)
<b>Poszczególne TEAEs</b>		
Senność	1 (20)	4 (13)
Drgawki	1 (20)	5 (16)
Biegunka	0 (0)	5 (16)
Infekcje górnych dróg oddechowych	0 (0)	6 (19)
Zmniejszenie apetytu	1 (20)	1 (3)
Zmęczenie	0 (0)	3 (10)
Gorączka	0 (0)	3 (10)
Wymioty	0 (0)	2 (7)

Skrót: TEAEs: zdarzenia niepożądane zaistniałe w okresie leczenia ogółem (ang. treatment-emergent adverse events)

W publikacji Laux 2019 nie podano wyników dotyczących skuteczności dla dawkowania zgodnego z ChPL i zgodnego z zapisami uzgodnionego programu lekowego wobec czego w niniejszym rozdziale nie przedstawiono danych z zakresu skuteczności.

Wnioski autorów: Większość pacjentów (91%) doświadczyło AE podczas obserwacji, które były zgodne z tymi zgłoszonymi w randomizowanych badaniach klinicznych dla CBD w LGS i DS. Co ważne, chociaż dane uzyskane z tego EAP są ograniczone ze względu na jego otwarty i niekontrolowany projekt, EAP może być bliższym odzwierciedleniem praktyki klinicznej niż RCT, a zatem bardziej uogólniony na ogólną populację pacjentów z LGS/DS.

#### Analiza dodatkowa wyników skuteczności klinicznej dot. rozwoju, jakości życia i senności – badania GWPCARE2 i GWPCARE3

W ramach dodatkowej analizy wyników skuteczności klinicznej przedstawiono wyniki dla drugorzędowych punktów końcowych związanych ze zmianą w stosunku do wartości początkowej w zakresie zaburzeń snu od 0 (bardzo dobry sen, ang. slept extremely well) do 10 (brak snu, ang. unable to sleep at all), zmianą w stosunku do wartości początkowej wyniku w skali senności Epworth'a (zakres od 0 do 24, z wyższymi wynikami wskazującymi na większą senność w ciągu dnia), zmianą w stosunku do wartości początkowej w ocenie jakości życia w przypadku padaczki dziecięcej (zakres od 0 do 100, z wyższymi wynikami wskazującymi na lepsze

funkcjonowanie) oraz zmianą w stosunku do wartości początkowej w skalach zachowania adaptacyjnego Vinelanda II (zakres od 20 do 160, z wyższymi wynikami wskazującymi na lepszą adaptację behawioralną).

Przedstawiono wyniki dla CBD10 + SoC vs PLC + SoC i CBD20 + SoC vs PLC + SoC w populacji pacjentów z DS (badanie GWPCARE2 – Miller 2020) oraz w populacji pacjentów z LGS (badanie GWPCARE3 – Devinsky 2018). Obserwowane różnice w leczeniu między porównywanymi grupami dla wszystkich ocenianych punktów końcowych były nieistotne statystycznie. Należy podkreślić, iż zaprezentowane wyniki dotyczą szerszej niż wnioskowana populacji, z uwagi na brak wyszczególnienia subpopulacji stosującej CLB w ramach SoC. Szczegóły przedstawiono w poniższych tabelach.

**Tabela 29. Wyniki skuteczności klinicznej CBD10 + SoC vs PLC + SoC i CBD20 + SoC vs PLC + SoC dla drugorzędowych punktów końcowych w populacji pacjentów z DS w badaniu GWPCARE2 [Miller 2020 Supplementary Appendix]**

Punkt końcowy	Interwencja	n	N	Różnica w leczeniu (95% CI)***
Zmiana w stosunku do wartości początkowej w zakresie zaburzeń snu (0–10 punktacji numerycznej w skali oceny)*	CBD10+SoC	66	66	0 (-0,9; 0,8)
	PLC+SoC	65	65	
	CBD20+SoC	65	67	-0,1 (-0,9; 0,8)
	PLC+SoC	64	65	
Zmiana w stosunku do wartości początkowej wyniku w skali senności Epworth*	CBD10+SoC	66	66	-0,55 (-1,86; 0,75)
	PLC+SoC	64	65	
	CBD20+SoC	66	67	0,74 (-0,57; 2,05)
	PLC+SoC	64	65	
Zmiana w stosunku do wartości początkowej w ocenie jakości życia w przypadku padaczki dziecięcej**	CBD10+SoC	57	66	3,8 <sup>^</sup> (-0,1; 7,8)
	PLC+SoC	49	65	
	CBD20+SoC	53	67	1,8 <sup>^</sup> (-2,2; 5,8)
	PLC+SoC	49	65	
Zmiana w stosunku do wartości początkowej w skalach zachowania adaptacyjnego Vinelanda (wydanie drugie) złożony wynik standardowy zachowania adaptacyjnego*	CBD10+SoC	32	66	-0,4 (-2,5; 1,7)
	PLC+SoC	37	65	
	CBD20+SoC	27	67	0 (-2,2; 2,2)
	PLC+SoC	37	65	

Wszystkie powyższe drugorzędowe wyniki pochodzą z zestawu analiz z zamiarem leczenia i są uważane za eksploracyjne, ponieważ nie dokonano korekty uwzględniającej porównań wielokrotnych.

\*Ostatnia wizyta.; \*\*Zakończenie leczenia.; \*\*\*Analizowano przy użyciu modelu ANCOVA z wartością wyjściową i grupą wiekową (2–5, 6–12 i 13–18 lat) jako zmiennymi towarzyszącymi oraz grupą leczoną jako czynnikiem stałym.; <sup>^</sup> Trend wskazujący na przewagę CBD.

**Tabela 30. Wyniki skuteczności klinicznej CBD10 + SoC vs PLC + SoC i CBD20 + SoC vs PLC + SoC dla drugorzędowych punktów końcowych w populacji pacjentów z LGS w badaniu GWPCARE3 [Devinsky 2018 Supplementary Appendix]**

Punkt końcowy	Interwencja	N	Skorygowana średnia różnica (95% CI)***
Zmiana w stosunku do wartości początkowej w zakresie zaburzeń snu (0–10 punktacji numerycznej w skali oceny)*	CBD10+SoC	73	-0,8 <sup>^</sup> (-1,7; 0,1)
	PLC+SoC	75	
	CBD20+SoC	74	-0,3 <sup>^</sup> (-1,2; 0,6)
	PLC+SoC	75	
Zmiana w stosunku do wartości początkowej wyniku w skali senności Epworth*	CBD10+SoC	71	0,09 (-1,38; 1,56)
	PLC+SoC	74	
	CBD20+SoC	72	0,01 (-1,46; 1,47)
	PLC+SoC	74	

Zmiana w stosunku do wartości początkowej w ocenie jakości życia w przypadku padaczki dziecięcej**	CBD10+SoC	36	1,6 <sup>^</sup> (-4,5; 7,8)
	PLC+SoC	38	
	CBD20+SoC	33	-5,1 (-11,4; 1,2)
	PLC+SoC	38	
Zmiana w stosunku do wartości początkowej w skalach zachowania adaptacyjnego Vinelanda (wydanie drugie) złożony wynik standardowy zachowania adaptacyjnego*	CBD10+SoC	23	0,5 <sup>^</sup> (-1,3; 2,3)
	PLC+SoC	45	
	CBD20+SoC	39	0,1 <sup>^</sup> (-1,4; 1,6)
	PLC+SoC	45	

Wszystkie powyższe niekluczowe drugorzędowe wyniki są uważane za eksploracyjne, ponieważ nie dokonano korekty dla porównań wielokrotnych.

\*Ostatnia wizyta.; \*\*Zakończenie leczenia.; \*\*\* Analizowano za pomocą modelu analizy kowariancji z wartością wyjściową i grupą wiekową (2–5, 6–11, 12–17 i 18–55 lata) jako zmienne towarzyszące i grupą leczoną jako czynnik stały.; <sup>^</sup> Trend wskazujący na przewagę CBD.

## Wybrane informacje na podstawie ChPL

### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Poniżej przedstawiono działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania kannabidiolu w zalecanym zakresie dawek od 10 do 25 mg/kg mc./dobę. Najczęściej występujące działania niepożądane to: senność, zmniejszenie łaknienia, biegunka, gorączka, zmęczenie i wymioty. Najczęstszą przyczyną przerwania leczenia było zwiększenie aktywności aminotransferaz.

### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania kannabidiolu w badaniach klinicznych z grupą kontrolną otrzymującą placebo wymieniono w tabeli poniżej według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Częstość określono jako: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) i niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ). W ramach każdej grupy o określonej częstości działania niepożądane przedstawiono w porządku malejącym według stopnia nasilenia.

Tabela 31. Działania niepożądane występujące często lub bardzo często opisane w ChPL Epidyolex

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	Zapalenie płuc, zakażenie dróg moczowych
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	Zmniejszenie łaknienia
Zaburzenia psychiczne	Często	Rozdrażnienie, agresja
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Senność
	Często	Letarg, napady padaczkowe
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Kaszel
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Biegunka, wymioty
	Często	Nudności
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często	Zwiększenie aktywności AspAT, zwiększenie aktywności AlAT, zwiększenie aktywności GGT
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Wysypka
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Gorączka, zmęczenie
Badania diagnostyczne	Często	Zmniejszenie masy ciała

### Opis wybranych działań niepożądanych

- Uszkodzenie komórek wątroby

Kannabidiol może powodować zależne od dawki podwyższenie aktywności AlAT i AspAT. W badaniach z grupą kontrolną prowadzonych z udziałem pacjentów z LGS, DS (otrzymujących dawkę 10 lub 20 mg/kg mc./dobę) oraz pacjentów z TSC (otrzymujących dawkę 25 mg/kg mc./dobę) częstość występowania zwiększenia



aktywności AIAT przekraczająca 3-krotnie górną granicę normy (GGN) wynosiła 12% u pacjentów leczonych kannabidiolem w porównaniu do < 1% u pacjentów otrzymujących placebo. U mniej niż 1% pacjentów leczonych kannabidiolem występowało zwiększenie aktywności AIAT lub AspAT większe niż 20-krotność GGN. U pacjentów przyjmujących kannabidiol występowały przypadki zwiększenia aktywności aminotransferaz wymagające hospitalizacji.

Czynniki ryzyka uszkodzenia komórek wątroby:

- Stosowanie w skojarzeniu z walproinianem i klobazamem

U pacjentów leczonych kannabidiolem otrzymujących dawki 10, 20 i 25 mg/kg mc./dobę częstość wzrostu aktywności AIAT przekraczająca 3-krotnie GGN wynosiła: 23% w przypadku pacjentów przyjmujących równocześnie walproinian i klobazam, 19% w przypadku pacjentów przyjmujących jednocześnie walproinian (bez klobazamu), 3% w przypadku pacjentów przyjmujących jednocześnie klobazam (bez walproinianu) i 3% w przypadku pacjentów nieprzyjmujących żadnego z tych leków.

- Dawka

Zwiększenie aktywności AIAT przekraczające 3-krotnie GGN było zgłaszane u 15% pacjentów przyjmujących kannabidiol w dawce 20 lub 25 mg/kg mc./dobę w porównaniu do 3% u pacjentów przyjmujących kannabidiol w dawce 10 mg/kg mc./dobę. Ryzyko wystąpienia zwiększenia aktywności AIAT było większe dla dawek większych niż 25 mg/kg mc./dobę w badaniu pacjentów z TSC prowadzonym z grupą kontrolną.

- Podwyższona wyjściowa aktywność aminotransferaz

W badaniach klinicznych prowadzonych z grupą kontrolną u pacjentów przyjmujących kannabidiol w dawce 20 lub 25 mg/kg mc./dobę częstość występowania aktywności AIAT przekraczającej 3-krotność GGN wynosiła 29% (80% z tych pacjentów przyjmowało walproinian), gdy przed rozpoczęciem leczenia aktywność AIAT była powyżej GGN, w porównaniu do 12% (89% z tych pacjentów przyjmowało walproinian), gdy aktywność AIAT mieściła się w tym czasie w prawidłowym zakresie. Łącznie u 5% pacjentów (wszyscy przyjmowali walproinian) stosujących kannabidiol w dawce 10 mg/kg mc./dobę wystąpiło zwiększenie aktywności AIAT większe niż 3-krotność GGN, gdy aktywność AIAT była powyżej GGN przed rozpoczęciem leczenia, w porównaniu do 3% pacjentów (wszyscy przyjmowali walproinian), u których aktywność AIAT mieściła się w prawidłowym zakresie.

• Senność i uspokojenie polekowe

Obserwowano działania niepożądane związane z sennością i uspokojeniem polekowym (w tym letarg) w ontolowanych badaniach klinicznych (patrz punkt 4.4) stosowania kannabidiolu w LGS, DS i TSC, w tym u 29% pacjentów leczonych kannabidiolem (30% pacjentów przyjmujących kannabidiol w dawce 20 lub 25 mg/kg mc./dobę i u 27% pacjentów przyjmujących kannabidiol w dawce 10 mg/kg mc./dobę). Te działania niepożądane obserwowano częściej w przypadku stosowania dawek większych niż 25 mg/kg mc./dobę w badaniu pacjentów z TSC prowadzonym z grupą kontrolną. Odsetek przypadków senności i uspokojenia polekowego (w tym letargu) był wyższy u pacjentów leczonych w skojarzeniu z klobazamem (43% u pacjentów leczonych kannabidiolem przyjmujących klobazam w porównaniu do 14% u pacjentów leczonych kannabidiolem i nie przyjmujących klobazamu).

• Napady (padaczkowe)

W badaniu klinicznym obejmującym pacjentów z TSC prowadzonym z grupą kontrolną obserwowano zwiększoną częstość działań niepożądanych związanych z nasileniem napadów padaczkowych w przypadku stosowania dawek większych niż 25 mg/kg mc./dobę. Chociaż nie ustalono wyraźnego wzorca, działania niepożądane odzwierciedlały zwiększoną częstość lub nasilenie napadów padaczkowych, lub nowe typy napadów. Częstość występowania działań niepożądanych związanych z nasileniem się napadów wynosiła 11% u pacjentów przyjmujących kannabidiol w dawce 25 mg/kg mc./dobę i 18% u pacjentów przyjmujących dawki kannabidiolu większe niż 25 mg/kg mc./dobę, w porównaniu do 9% u pacjentów przyjmujących placebo.

• Zmniejszenie masy ciała

Kannabidiol może powodować zmniejszenie masy ciała lub zmniejszenie jej przyrostu ciała. U pacjentów z LGS, DS i TSC zmniejszenie masy ciała wydawało się zależne od dawki, a zmniejszenie masy ciała o  $\geq 5\%$  wystąpiło u 21% pacjentów przyjmujących kannabidiol w dawce 20 lub 25 mg/kg mc./dobę, w porównaniu do 7% u pacjentów przyjmujących kannabidiol w dawce 10 mg/kg mc./dobę. W niektórych przypadkach zmniejszenie masy ciała zgłaszano jako działanie niepożądane. Zmniejszone łaknienie i zmniejszenie masy ciała mogą powodować niewielkie ograniczenie wzrostu.

- Biegunka

Kannabidiol może powodować biegunkę zależną od wielkości dawki. W badaniach klinicznych LGS i DS prowadzonych z grupą kontrolną częstość występowania biegunki wynosiła 13% u pacjentów otrzymujących kannabidiol w dawce 10 mg/kg mc./dobę i 21% u pacjentów otrzymujących kannabidiol w dawce 20 mg/kg mc./dobę, w porównaniu do 10% u pacjentów otrzymujących placebo. W badaniu klinicznym TSC prowadzonym z grupą kontrolną częstość występowania biegunki wynosiła 31% u pacjentów otrzymujących kannabidiol w dawce 25 mg/kg mc./dobę i 56% u pacjentów otrzymujących dawki kannabidiolu większe niż 25 mg/kg mc./dobę, w porównaniu do 25% u pacjentów otrzymujących placebo. W badaniach klinicznych pierwsze wystąpienie biegunki następowało zwykle w pierwszych 6 tygodniach leczenia kannabidiolem. Mediana czasu trwania biegunki wynosiła 8 dni. Biegunka przyczyniła się do zmniejszenia dawki kannabidiolu u 10% pacjentów, tymczasowego przerwania podawania dawki u 1% pacjentów i trwałego przerwania terapii u 2% pacjentów.

- Nieprawidłowe wyniki badań hematologicznych

Kannabidiol może powodować zmniejszenie stężenia hemoglobiny i hematokrytu. U pacjentów z LGS, DS i TSC średnie zmniejszenie stężenia hemoglobiny od wartości wyjściowych (przed rozpoczęciem leczenia) do wartości końcowych (na zakończenie leczenia) wynosiło —,36 g/dl u pacjentów leczonych kannabidiolem w dawce 10, 20 lub 25 mg/kg mc./dobę. Zaobserwowano również zmniejszenie stężenia hematokrytu, ze średnią zmianą o –1,3% u pacjentów leczonych kannabidiolem. W trakcie badania u dwudziestu siedmiu procent (27%) pacjentów z LGS i DS oraz u 38% pacjentów z TSC leczonych kannabidiolem (25 mg/kg mc./dobę) rozwinęła się de novo niedokrwistość, ujawniona w badaniach laboratoryjnych (zdefiniowana jako prawidłowe stężenie hemoglobiny przed rozpoczęciem leczenia i wartość mniejsza niż dolna granica normy obserwowana w kolejnym punkcie czasowym).

- Zwiększone stężenie kreatyniny

Kannabidiol może powodować zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy. Nie ustalono dotychczas mechanizmu działania. W kontrolowanych badaniach u zdrowych osób dorosłych oraz u pacjentów z LGS, DS i TSC stwierdzono zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy o około 10% w ciągu 2 tygodni od rozpoczęcia stosowania kannabidiolu. Zwiększenie było przemijające u zdrowych osób dorosłych. Nie oceniano odwracalności w badaniach z udziałem pacjentów z LGS, DS lub TSC.

- Zapalenie płuc

Obserwowano działania niepożądane związane z zapaleniem płuc w kontrolowanych badaniach klinicznych stosowania kannabidiolu u pacjentów z LGS, DS lub TSC, w tym u 6% pacjentów leczonych kannabidiolem w porównaniu do 1% pacjentów otrzymujących placebo.

### **VigiBase**

Poniżej przedstawiono dane z bazy VigiBase<sup>12</sup>, która jest centralną bazą danych Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) zawierającą informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków. Należy podkreślić, iż dane zawarte w tej bazie opierają się na zgłoszonych podejrzewanych działaniach niepożądanych, co nie powinno być traktowane jako systematyczny rejestr ADR, które wystąpiły lub mogą wystąpić. Dodatkowo, należy zauważyć, że zgłaszane podejrzewane działania niepożądane leków dotyczą ogólnie leku, nie precyzując, które dot. określonego wskazania i różnych schematów leczenia. Całkowita liczba działań niepożądanych raportowanych po zastosowaniu leku Hemlibra od czasu wprowadzenia leku na rynek to 12 603.

Najwięcej zgłoszeń odnotowano w kategoriach: zaburzenia układu nerwowego (w tym napady – 3 545, senność – 790, letarg -192), urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (w tym użycie poza zarejestrowanym wskazaniem – 1 438, kwestia pominięcia dawki produktu – 922, użycie leku *off-label* – 695), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (w tym zgon – 603, nieskuteczność leku – 498, zmęczenie – 480).

### **ADRReports**

W poniższej tabeli przedstawiono zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących emicizumab odnalezione w europejskiej bazie danych EudraVigilance prowadzonej przez EMA.

**Tabela 32. Działania niepożądane na podstawie danych EudraVigilance**

Działanie niepożądane	Liczba przypadków
Zaburzenia naczyniowe	1
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	1
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	45

<sup>12</sup> <http://www.vigiaccess.org/> [dostęp: 07.07.2023 r.]

Działanie niepożądane	Liczba przypadków
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	95
Zaburzenia żołądka i jelit	55
Zaburzenia układu nerwowego	100
Badania diagnostyczne	45
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	12
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	15
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	5
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	5
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	9
Zaburzenia psychiczne	44
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	27
Procedury medyczne i chirurgiczne	4
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	9
Zaburzenia układu immunologicznego	1
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	1
Zaburzenia w obrębie oka	4
Kwestie związane z produktem	9
Zaburzenia ucha i błędnika	1
Uwarunkowania społeczne	6

Źródło: <https://www.adrreports.eu/pl/search.html#> [dostęp: 07.07.2023 r.]

#### 4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

W dniu 07.07.2023 r. przeszukano strony: URPL, EMA, FDA w celu odnalezienia komunikatów bezpieczeństwa związanych z zastosowaniem ocenianej technologii, przy wykorzystaniu słów kluczowych: Epidyolex, Epidiolex, cannabidiol.

Na stronach URPL i FDA nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa leku Epidyolex skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne.

Poniżej przedstawiono dokument Europejskiej Agencji Leków (EMA) dotyczący szczegółowych informacji na temat istotnych zagrożeń związanych ze stosowaniem leku Epidyolex, sposobu, w jaki można je zminimalizować oraz sposobu, w jaki można uzyskać więcej informacji na temat ryzyka i niepewności związanych ze produktem Epidyolex (brakujące informacje).

##### EMA (European Medicines Agency)

Na stronie internetowej EMA odnaleziono Plan Zarządzania Ryzykiem (Risk Management Plan<sup>13</sup>, RMP) dla produktu leczniczego Epidyolex (kannabidiol), w którym zawarto istotne informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne.

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie EMA;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka

W podsumowaniu RMP dla produktu leczniczego Epidyolex, oprócz rutynowych środków minimalizacji ryzyka, zwrócono uwagę na istotne zagrożenia, które wymagają użycia specjalnych metod w celu dalszego zbadania lub zminimalizowania zagrożenia, aby zapewnić bezpieczne przyjmowanie produktu leczniczego. Wśród istotnych zidentyfikowanych zagrożeń, dla których istnieją dostateczne dowody potwierdzające ich związek ze stosowaniem wnioskowanego produktu leczniczego wymieniono uszkodzenie komórek wątrobowych, senność i uspokojenie, letarg, zapalenie płuc, wysypka jako reakcja nadwrażliwości.

<sup>13</sup> [https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/epidyolex-epar-risk-management-plan-summary\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/epidyolex-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf)

Wśród potencjalnych zagrożeń, w przypadku których ich związek ze stosowaniem leku Epidyolex nie został jeszcze ustalony i wymaga dalszej oceny, wymienia się samobójstwo, nasilenie drgawek, agresję, euforię, wpływ na rozwój poznawczy oraz zatrzymanie moczu. Wśród brakujących informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku Epidyolex, które należy zgromadzić, wymieniono narażenie podczas ciąży i laktacji i długoterminowe bezpieczeństwo leku.

### 4.3. Komentarz Agencji

Celem analizy klinicznej przedłożonej przez Wnioskodawcę była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa produktu leczniczego Epidyolex (kannabidiol, CBD), stosowanego jako lek wspomagający w skojarzeniu z klobazamem (CLB) w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennox-Gastauta (LGS) lub z zespołem Dravet (DS) u pacjentów w wieku 2 lat lub starszych.

CBD rekomendowany jest przez wytyczne polskie PTE 2019 (wytyczne dot. leczenia dorosłych pacjentów), jako terapia dodana w III linii leczenia LGS oraz DS. Autorzy szkockiej rekomendacji SIGN 2021 wskazują, że CBD można rozważyć jako terapię wspomagającą w połączeniu z CLB dla dzieci powyżej 2 r.ż. w obu zespołach padaczkowych będących przedmiotem niniejszej oceny. W przypadku wytycznych NICE 2022 połączenie CBD z CLB należy rozważyć u dzieci powyżej 2 r.ż. jako opcję leczenia uzupełniającego drugiego rzutu w przypadku DS lub jako leczenie trzeciego rzutu w leczeniu napadów padaczkowych związanych z LGS. W stanowisku AES z 2022 r. autorzy wskazują, że CBD jest skuteczny w leczeniu pacjentów w wieku jednego roku i starszych z napadami zarówno w zespole LGS, jak i DS.

W ramach przeglądu systematycznego Wnioskodawca odnalazł 4 badania kliniczne III fazy obejmujące 14 tygodniowy okres leczenia CBD (2 tygodnie zwiększania dawki, a następnie 12 tygodni leczenia podtrzymującego) o akronimach GWPCARE1B i GWPCARE2 dla populacji pacjentów z DS oraz GWPCARE3 i GWPCARE4 dla populacji pacjentów z LGS. W próbach klinicznych GWPCARE1B oraz GWPCARE4 pacjenci otrzymywali w postaci doustnej CBD w dawce wynoszącej 20 mg/kg/dzień. Natomiast w badaniach GWPCARE2 oraz GWPCARE3 analizowano CBD w dwóch dawkach wynoszących 10 mg/kg/dzień oraz 20 mg/kg/dzień. Wszyscy pacjenci otrzymywali również dodatkowe leki przeciwpadaczkowe (SoC).

W analizie głównej przedstawiono wyniki badań GWPCARE2 (chorzy na DS) oraz GWPCARE3 (chorzy na LGS) dla dawki podstawowej 10 mg/kg m.c./dobę (CBD10), jako dawki odpowiadającej praktyce klinicznej. Wyniki badań GWPCARE2 i GWPCARE1B (DS) oraz GWPCARE3 i GWPCARE4 (LGS) dla dawki 20 mg/kg m.c./dobę (CBD20) – tj. dawki maksymalnej dopuszczonej do stosowania przedstawiono w analizie dodatkowej. W analizie populację docelową stanowili pacjenci stosujący CBD w połączeniu z CLB i w związku z tym przedstawiono wyniki wyłącznie dla subpopulacji pacjentów z ramienia CBD + SoC stosujących CLB w ramach SoC.

W analizie głównej w badaniu GWPCARE2 (DS) procentowa redukcja napadów drgawkowych wyniosła 60,9% vs 37,6% dla CBD10 + CLB vs PLC + CLB. Efekt leczenia określany jako 1 minus różnica między badanymi grupami wyniósł 0,63 na korzyść CBD10 + CLB (różnica istotna statystycznie ( $p=0,0042$ )). Z kolei w badaniu GWPCARE3 (LGS) procentowa redukcja napadów padaczkowych z upadkiem wyniosła 45,6% vs 22,7% dla CBD10 + CLB vs PLC + CLB. Efekt leczenia wyniósł 0,70 na korzyść CBD10 + CLB (różnica istotna statystycznie ( $p=0,0355$ )).

Większość raportowanych zdarzeń niepożądanych miała łagodny i umiarkowany stopień nasilenia. W badaniu GWPCARE2 (DS) częstość występowania zdarzeń niepożądanych w grupie CBD10 + CLB wyniosła 88%. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych wyniosła 22%. Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych podczas stosowania CBD10 + CLB należały: senność (34%), gorączka (22%), zmniejszenie apetytu (18%), biegunka (14%) oraz zapalenie płuc (12%). Nie odnotowano wystąpienia przypadku zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia. Z kolei w badaniu GWPCARE3 (LGS) częstość występowania zdarzeń niepożądanych w grupie pacjentów otrzymujących CBD10 + CLB wyniosła 89%. Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych podczas terapii CBD10 + CLB należały: senność (31%), zmęczenie (14%), infekcje górnych dróg oddechowych (14%), zmniejszenie apetytu (11%) oraz zapalenie płuc (11%). Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia wyniosła odpowiednio 23% oraz 1%. Zarówno w badaniu GWPCARE2 (DS), jak i w badaniu GWPCARE3 (LGS) nie odnotowano przypadków zgonu.

W analizie dodatkowej z badań GWPCARE2 i GWPCARE1B (DS) procentowa redukcja napadów drgawkowych przy zastosowaniu CBD20 + CLB wiązała się z większą redukcją liczby napadów drgawkowych w porównaniu z PLC + CLB. Obliczony przez autorów publikacji (Gunning 2021) wynik metaanalizy dla efektu leczenia wyniósł 0,64 (95% CI: 0,50; 0,81) i jest istotny statystycznie na korzyść CBD20 + CLB ( $p=0,0003$ ). Z kolei w badaniach GWPCARE3 i GWPCARE4 (LGS) procentowa redukcja napadów padaczkowych z upadkiem przy zastosowaniu

CBD20 + CLB wiązała się z większą redukcją liczby napadów drgawkowych w porównaniu z PLC + CLB. Obliczony przez autorów publikacji (Gunning 2021) wynik metaanalizy dla efektu leczenia wyniósł 0,51 (95% CI: 0,41; 0,63) i jest istotny statystycznie na korzyść CBD20 + CLB ( $p < 0,0001$ ). Profil bezpieczeństwa w analizie dodatkowej dla CBD20 był zbliżony do wyników dot. bezpieczeństwa z analizy głównej dla CBD10.

Zgodnie z ChPL Epidyolex najczęściej występujące działania niepożądane to: senność, zmniejszenie łaknienia, biegunka, gorączka, zmęczenie i wymioty. Najczęstszą przyczyną przerwania leczenia było zwiększenie aktywności aminotransferaz.

W ramach dodatkowych informacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii przedstawiono analizę efektywności praktycznej na podstawie badania Laux 2019 oraz dodatkową analizę wyników skuteczności klinicznej dot. rozwoju, jakości życia i senności z badań GWPCARE2 (DS) i GWPCARE3 (LGS).

Interpretując wyniki włączonych randomizowanych badań, należy wskazać, iż rejestrację CBD w omawianym wskazaniu (w skojarzeniu z klobazamem) oparto na analizie podgrup. Randomizacja nie była stratyfikowana względem stosowania CLB, a jedynie względem wieku pacjentów. W ramach protokołów badań wskazano, że zaplanowano analizę podgrup dla szeregu podgrup (łącznie 11 parametrów) pacjentów włączonych do badań – nie zastosowano formalnej procedury dla porównań wielokrotnych.

Ponadto ChPL Epidyolex wskazuje, że dawkę leku można zwiększyć do maksymalnej zalecanej dawki 20 mg/kg mc./dobę (analizy oparto na wynikach pacjentów stosujących CBD w dawce 10 mg/kg mc./dobę). W odnalezionych badaniach klinicznych CLB traktowano jako terapia dodana do różnych stosowanych przez pacjentów skojarzeń (w ramach SoC jako jeden z możliwych AEDs, stosowanych przez okres nie krótszy niż 4 tygodnie). Tym samym należy uznać, że przedstawiona analiza nie dostarcza w pełni wystarczających informacji o interwencji określonej jako jednoczesne rozpoczęcie terapii z wykorzystaniem CBD i CLB.



## 5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej w odpowiedniej części, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy ekonomicznej i modelu Wnioskodawcy.

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu Wnioskodawcy

##### Cel analizy

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w celu oceny opłacalności ekonomicznej wprowadzenia refundacji terapii kannabidiolem (produkt leczniczy Epidyolex 100 mg/ml roztwór doustny; 100 ml) stosowanego jako lek wspomagający w skojarzeniu z klobazamem w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennox-Gastaut (LGS) lub z zespołem Dravet (DS) u pacjentów w wieku 2 lat lub starszych spełniających kryteria do proponowanego programu lekowego „Leczenie napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennox-Gastaut (LGS) lub z zespołem Dravet (DS) u pacjentów w wieku 2 lat lub starszych (ICD-10: G40)”.

##### Technika analityczna

Przeprowadzono analizę użyteczności kosztów (CUA).

##### Porównywane interwencje

W ramach CUA, interwencję – lek Epidyolex stosowany w połączeniu z klobazamem lub z klobazamem i innymi lekami przeciwpadaczkowymi (CBD+SoC), porównano ze stosowaniem SoC.

##### Perspektywa

Porównania przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (PPP) - podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (źródłem finansowania produktu leczniczego Epidyolex będzie Fundusz Medyczny) oraz z perspektywy wspólnej tj. PPP i świadczeniobiorcy (pacjenta).

##### Horizont czasowy

Przyjęto dożywotni horyzont czasowy.

##### Model

Wnioskodawca przedłożył model kohortowy Markowa wykonany w programie Microsoft Excel. Model globalny został przystosowany do warunków polskich.

W analizie przyjęto długość cyklu wynoszący 3 miesiące. Wnioskodawca nie zastosował korekty połowy cyklu. Modelowano przebieg leczenia w kohorcie 10 000 pacjentów, wyniki przedstawiono dla jednego „uśrednionego” pacjenta.

W modelu uwzględniono następujące stany zdrowia dla pacjentów z LGS (DS):

- brak napadów padaczki,  $n=0$ ;
- do 45 napadów na miesiąc,  $n \leq 45$  (do 8 napadów na miesiąc,  $n \leq 8$ );
- od 45 do 110 napadów na miesiąc,  $45 < n \leq 110$  (od 8 do 25 napadów na miesiąc,  $8 < n \leq 25$ );
- powyżej 110 napadów na miesiąc,  $n > 110$  (powyżej 25 napadów na miesiąc,  $n > 25$ );
- zgon.

Pacjenci wchodzą do modelu w jednym z trzech stanów zdrowia związanych z napadami padaczkowymi. Następnie mogą kontynuować leczenie, przerwać je lub umrzeć. W przypadku kontynuacji leczenia CBD pacjenci mogą przejść do innego stanu zdrowia (mniejsza lub większa liczba napadów padaczkowych) lub pozostać w tym samym stanie zdrowia. Pacjenci przechodzą pomiędzy stanami zdrowia do końca cyklu 9 (tj. 27 miesięcy), w którym to momencie pozostaną w swoim stanie zdrowia aż do przerwania leczenia lub śmierci. Pacjenci wycofani z leczenia CBD przechodzą do stanu leczenia standardowego.

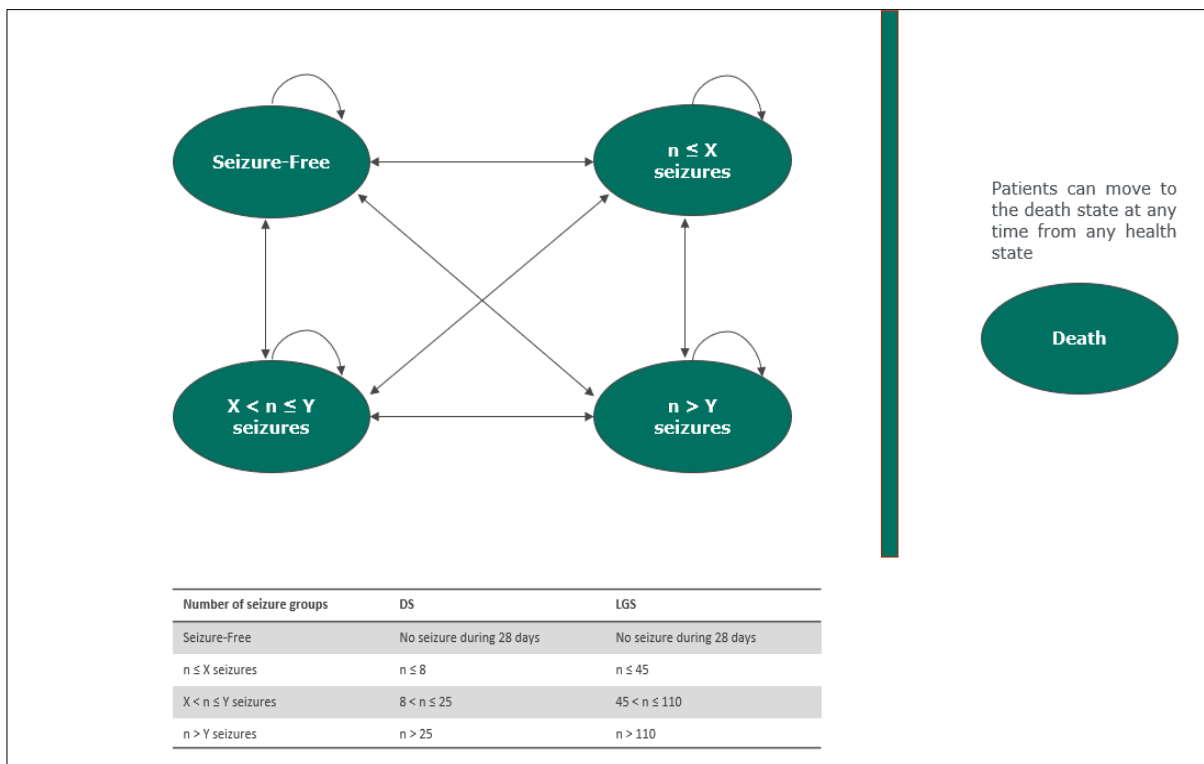


Zgodnie z zapisami UPL przyjęto, że pacjenci przerywają leczenie przeciwpadaczkowe CBD, jeśli nie osiągają adekwatnej odpowiedzi ocenianej cyklicznie co 6 miesięcy.

Pacjenci w ramieniu SoC w pierwszym cyklu mogą przejść do innego stanu zdrowia (mniejsza lub większa liczba napadów padaczkowych) lub pozostać w tym samym stanie zdrowia. Począwszy od drugiego cyklu, rozkład stanów zdrowia z końca cyklu 1 pozostaje stały (pacjenci pozostają w swoim stanie zdrowia przez resztę horyzontu czasowego).

Każdemu stanowi zdrowia uwzględnionemu w modelu przypisane są odpowiednie koszty oraz wartości użyteczności. Jakość życia pacjenta w modelu jest związana zarówno z całkowitą liczbą napadów padaczkowych, jak również i z tym, jak napady te rozkładają się w czasie, tj. z liczbą dni wolnych od napadów w danym okresie.

Schemat struktury modelu Wnioskodawcy przedstawiono na rysunku poniżej.



Rycina 1. Schemat struktury modelu Wnioskodawcy

### 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

#### Charakterystyka pacjentów

Podstawowe wartości wejściowe dot. pacjentów w modelu (mediana masy ciała, rozkład wieku i średnia wieku) określono na podstawie danych z poziomu pacjenta z badań GWPCARE przyjmujących klobazam. Początkowe rozkłady stanów zdrowia przyjęto za wyjściowym rozkładem stanów zdrowia w badaniach GWPCARE przypisanych do dawki CBD 10mg/kg mc. i pacjentów z ramienia placebo.

#### Skuteczność kliniczna

W modelu uwzględniono następują parametry dot. skuteczności klinicznej:

- Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami;

Zaimplementowane w postaci macierzy z prawdopodobieństwami przejść pomiędzy stanami (przedstawione w dołączonym do analizy arkuszu kalkulacyjnym). Rozkłady poszczególnych podkategorii zostały określone na podstawie analizy danych z poziomu pacjenta (subpopulacja pacjentów leczonych klobazamem w ramieniu CBD 10 mg/kg mc./dobę i placebo w badaniu GWPCARE4 (LGS) i GWPCARE2 (DS));

- Czasu trwania względnego efektu leczenia (efekt placebo);

- Prawdopodobieństwa przerwania leczenia CBD;

Prawdopodobieństwo przerwania leczenia dla pierwszego cyklu w modelu zostało obliczone na podstawie danych dla subpopulacji pacjentów przyjmujących klobazam (w ramieniu CBD 10 mg/kg mc./dobę). Przerwanie leczenia jest uwzględnione tylko w ramieniu CBD, ponieważ CBD stanowi terapię dodaną do SoC, a w ramieniu SoC pacjenci nie mogą pozostać bez leków.

- Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych;

W modelu uwzględniono najbardziej istotne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. treatment-emergent adverse events of special interest), które wystąpiły u co najmniej 3% pacjentów w ramieniu kannabidiolu (10 mg/kg mc./dzień) oraz 1% pacjentów w ramieniu placebo, na podstawie wyników badań klinicznych GWPCARE1 i GWPCARE2 dla DS oraz GWPCARE3 i GWPCARE4 dla LGS. Wyróżniono zdarzenia niepożądane (AE) mające wpływ na koszty leczenia LGS i DS oraz ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. severe adverse event, SAE) powodujące zmniejszenie użyteczności. Przyjęto, że do 9 cyklu (tj. w okresie obejmującym ponad 2 lata) AE będą obecne z taką samą częstotliwością, jak w pierwszych 14 tygodniach w randomizowanych badaniach klinicznych włączonych do analizy. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych (AE) naliczane są w cyklach 1-9, natomiast spadek użyteczności związany z wystąpieniem ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE) ma miejsce wyłącznie w pierwszym cyklu modelu.

- Śmiertelność;

W modelu, oprócz prawdopodobieństwa zgonu zależnego od wieku, zaczerpniętego z tablic trwania życia dla Polski opracowanych przez GUS, uwzględniono również dodatkowe ryzyko związane ze śmiertelnością specyficzną dla omawianych form padaczek. Danych na temat śmiertelności z powodu SUDEP (ang. sudden unexpected death in epilepsy, SUDEP) i zgonów niezwiązanych z SUDEP (non-SUDEP) dostarczyła praca Cooper 2016 (w publikacji omawiano pacjentów z DS). W analizie podstawowej przyjęto, że wskaźniki śmiertelności są takie same we wszystkich stanach zdrowia.

- Dawkowanie CBD;

Przyjęto średnią dawkę CBD wynoszącą 10 mg/kg mc./dobę, uwzględniając dostępność danych klinicznych, dane z praktyki klinicznej oraz opinię eksperta klinicznego.

### Uwzględnione koszty

W analizie ekonomicznej uwzględniono następujące koszty bezpośrednie medyczne:

- Koszty CBD;
- Koszty standardowej terapii (SoC);

Uwzględniono koszty leków stosowanych w ramach SoC: klobazam, rufinamid, stiripentol, lewetiracetam, topiramát, walproinian sodu, klonazepam, zonisamid, kwas walproinowy. Koszty określono na podstawie obwieszczenia Ministra Zdrowia lub portalu Medycyna Praktyczna (leki nierefundowane).

- Koszt kwalifikacji do programu lekowego, koszty diagnostyki i monitorowania leczenia;

Koszty kwalifikacji oraz diagnostyki i monitorowania programu lekowego określono na podstawie kosztu świadczenia W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu (próby wątrobowe: ALT, AST, GGTP).

- Koszty podania/wydania leku w ramach programu lekowego;

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.

- Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych;

Założono, że ich leczenie będzie obejmować tylko jedną wizytę u wyspecjalizowanej pielęgniarki lub u lekarza POZ/pediatry. Opieka lekarza/pielęgniarki POZ rozliczana jest w ramach rocznego ryczałtu (stawka kapitacyjna), zatem w modelu nie występują dodatkowe koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

- Pozostałe koszty w modelu;

Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych biorących udział w tworzeniu założeń modelu przyjęto brak dodatkowych kosztów różniących związanych z zespołem nagłej nieoczekiwanej śmierci pacjentów z padaczką. Uwzględniono natomiast dodatkowe koszty związane z pozostałymi zgonami (tj. non-SUDEP) w postaci

hospitalizacji pacjentów. W modelu dla zdarzenia non-SUDEP przyjęto średnią liczbę dni hospitalizacji oraz jej koszt jednostkowy wykorzystując dane opublikowane w Statystykach NFZ dla grup JGP A66 i A67.

### Użyteczności stanów zdrowia

W celu odszukania wartości użyteczności poszczególnych stanów zdrowia uwzględnionych w modelu Wnioskodawca przeprowadził przegląd systematyczny pierwotnych badań użyteczności stanów zdrowia w bazie Medline (poprzez Pubmed). W wyniku przeglądu odnaleziono publikację Lo 2021, w której badano użyteczność stanu zdrowia pacjentów i opiekunów w przypadku LGS i DS za pomocą analogowej skali wizualnej i metody „handlowania czasem” (ang. time trade off, TTO) oraz publikację Auvin 2021, w której badano wpływ częstości napadów padaczkowych na jakość życia pacjentów z LGS i DS za pomocą wyłącznie analogowej skali wizualnej. W ramach analizy podstawowej uwzględniono wartości użyteczności z pracy Lo 2021.

Spadek użyteczności związany z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych określono na podstawie publikacji de Kinderen 2016. Przyjęto, że spadek użyteczności związany z wystąpieniem SAE (wysypka, senność, zmęczenie, letarg, sedacja, biegunka, zmniejszony apetyt, agresja i drażliwość) wyniesie -0,12.

W tabeli poniżej przedstawiono przyjęte użyteczności stanów zdrowia w analizie podstawowej Wnioskodawcy.

**Tabela 33. Dane wejściowe do modelu Wnioskodawcy – użyteczności - populacja LGS (DS)**

Liczba napadów	Liczba dni bez napadów		
	≤ 3 (≤ 18)	> 3 - ≤ 15 (> 18 - ≤ 24)	> 15 (> 24)
<b>Użyteczności dla pacjentów z LGS (DS)</b>			
Brak napadów	■	■	■
≤ 45 (≤ 8)	■	■	■
> 45 - ≤ 110 (> 8 - ≤ 25)	■	■	■
> 110 (> 25)	■	■	■
<b>Obniżenia użyteczności związane z opiekunem pacjenta z LGS (DS)</b>			
Brak napadów	■	■	■
≤ 45 (≤ 8)	■	■	■
> 45 - ≤ 110 (> 8 - ≤ 25)	■	■	■
> 110 (> 25)	■	■	■

### Dyskontowanie

W analizie podstawowej uwzględniono roczną stopę dyskontową wynoszącą 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.

## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 34. Wyniki analizy podstawowej Wnioskodawcy PPP

Populacja	CBD+SoC		SoC		Inkrementalny koszt [PLN]	Inkrementalny efekt [QALY]	ICUR [PLN/QALY]	Średni ważony ICUR [PLN/QALY]
	Koszty [PLN]	Efekt [QALY]	Koszty [PLN]	Efekt [QALY]				
LGS	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
DS	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	

### 5.2.2. Wyniki analizy progowej

### 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził analizę kierunkową, w której testowano alternatywne wartości parametrów oraz probabilistyczną analizę wrażliwości. W AWA przedstawiono wyniki wyłącznie w wariancie z perspektywy płatnika publicznego. Wyniki zaczerpnięto z zaktualizowanego względem wymagań minimalnych modelu Wnioskodawcy.

#### Deterministyczna analiza wrażliwości

Zmienne testowane w ramach deterministycznej analizy wrażliwości Wnioskodawcy:

1. Brak dyskontowania (0% koszty oraz 0% efekty) zgodnie z wytycznymi AOTMiT,
2. Brak uwzględnienia wartości użyteczności dla opiekunów pacjentów,
3. Zanik efektu placebo (opcja 'No maintain' w modelu),
4. Wiek startowy: 2 lata,
5. Horyzont czasowy: 20 lat,
6. Horyzont czasowy: 30 lat,
7. Analiza z perspektywy wspólnej,
8. Alternatywne wartości użyteczności dla stanów zdrowia: na podstawie badania online wykorzystującego metodę epizodów z użyciem skali EQ-5D VAS - Vignette study,
9. Dawkowanie kannabidiolu: 9 mg/kg mc./dobę,
10. Dawkowanie kannabidiolu: 12 mg/kg mc./dobę,
11. Mniejsze ryzyko zgonu pacjentów w stanie bez napadów,
12. Uwzględnienie zmian użyteczności związanych ze zdarzeniami niepożądanymi do 9 cyklu,
13. Brak uwzględnienia stopping rule.

W tabelach poniżej przedstawiono wyniki deterministycznej analizy wrażliwości Wnioskodawcy wpływające na zmianę oszacowanej wartości ICUR o +10%/-10% względem analizy podstawowej.

<sup>14</sup> 175 926 PLN/QALY

Tabela 35. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości PPP – populacja DS

Nr scenariusza analizy wrażliwości	Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektu zdrowotnego [QALY]	ICUR [PLN/QALY]	Zmiana względem analizy podstawowej [%]*
1	1000000	1000000	1000000	1000000
2	1000000	1000000	1000000	1000000
3	1000000	1000000	1000000	1000000
4	1000000	1000000	1000000	1000000
5	1000000	1000000	1000000	1000000
6	1000000	1000000	1000000	1000000
7	1000000	1000000	1000000	1000000

Tabela 36. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości PPP – populacja LGS

Nr scenariusza analizy wrażliwości	Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektu zdrowotnego [QALY]	ICUR [PLN/QALY]	Zmiana względem analizy podstawowej [%]*
1	1000000	1000000	1000000	1000000
2	1000000	1000000	1000000	1000000
3	1000000	1000000	1000000	1000000
4	1000000	1000000	1000000	1000000
5	1000000	1000000	1000000	1000000
6	1000000	1000000	1000000	1000000

#### Probabilistyczna analiza wrażliwości

W ramach analizy probabilistycznej uwzględniono parametry, które mają największy wpływ na zmianę wyników analizy podstawowej. W toku przeprowadzania probabilistycznej analizy wrażliwości Wnioskodawca wykonał 1 000 symulacji. Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli oraz na rysunku poniżej.

Tabela 37. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości – populacja DS

Parametr	Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektu zdrowotnego [QALY]	ICUR [PLN/QALY]
Wynik analizy podstawowej	1000000	1000000	1000000
Średnia wartość z probabilistycznej analizy wrażliwości	1000000	1000000	1000000



Rycina 2. Wykres scatter plot (wykres rozrzutu na płaszczyźnie opłacalności) probabilistycznej analizy wrażliwości – populacja DS

Tabela 38. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości – populacja LGS

Parametr	Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektu zdrowotnego [QALY]	ICUR [PLN/QALY]
Wynik analizy podstawowej	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Średnia wartość z probabilistycznej analizy wrażliwości	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



Rycina 3. Wykres scatter plot (wykres rozrzutu na płaszczyźnie opłacalności) probabilistycznej analizy wrażliwości – populacja LGS



### 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

Tabela 39. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	?	Uwzględniono populację pacjentów, u których jest prowadzona terapia za pomocą klobazamu i dołączony zostanie CBD w dawce docelowej 10 mg/kg mc./dobę (na podstawie badania GWPCARE4 (LGS) i GWPCARE2 (DS)). Nie uwzględniono pacjentów, u których terapia będzie prowadzona za pomocą dawki 20 mg/kg mc./dobę. Ze względu na brak danych klinicznych nie uwzględniono pacjentów rozpoczynających jednocześnie terapię klobazamem i CBD.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	?	jw.
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Zasadność wyboru komparatora oceniono w rozdziale 3.6 „Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę”.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	-
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Ostatecznie w modelu wykorzystano dane dot. pacjentów leczonych dawką CBD 10 mg/kg mc./dobę i placebo w badaniu GWPCARE4 (LGS) i GWPCARE2 (DS).
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Horyzont dożywni.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT, 3,5% dla efektów zdrowotnych i 5% dla kosztów.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Wnioskodawca przedstawił deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację).

#### **Ograniczenia analizy ekonomicznej według Wnioskodawcy:**

Model stanowi pewne uproszczenie rzeczywistości i w sposób przybliżony prognozuje schemat terapii w ramach programu lekowego (bazując na wytycznych AOTMiT zaleca się, aby model był możliwie prosty i przejrzysty). Wiąże się to z różnymi założeniami, które mogą stanowić ograniczenia analizy:

- Kluczowe dane do modelu opierały się na wynikach 14-tygodniowego badania klinicznego GWPCARE. Niemniej jednak niepewność co do długoterminowego efektu leczenia CBD wynikająca z krótkoterminowego charakteru badania nie stanowi znaczącego ograniczenia analizy, z uwagi na dostępność badania GWPCARE5 OLE potwierdzającego utrzymywanie się skuteczności CBD w czasie.
- Z uwagi na brak danych (odpowiednich do modelowania) dla okresu powyżej 27 miesięcy założono utrzymanie się efektu z 27 miesiąca leczenia do końca życia pacjenta. Niemniej jednak założenie to wiąże się również z przeszacowaniem efektu leczenia SoC i utrzymaniem efektu placebo.

- W analizie podstawowej dla stanów zdrowia związanych z częstością napadów wykorzystano wartości użyteczności, w którym HRQL określono na podstawie badania w populacji ogólnej (metoda epizodów (ang. vignettes)), a pomiaru jakości życia dokonano techniką TTO (ang. time trade-off). Zgodnie z Wytycznymi preferowanym instrumentem pomiaru jakości życia u dorosłych jest kwestionariusz EQ-5D, a zmiana jakości życia powinna być raportowana bezpośrednio przez pacjentów. W tym przypadku, z uwagi na małą liczebność pacjentów z rozważanymi zespołami, rekrutacja odpowiednio dużych prób pacjentów lub opiekunów jest utrudniona bądź praktycznie niewykonalna. Ponadto w kontekście rzadkich pediatrycznych zespołów padaczkowych stosowanie standaryzowanych miar jest problematyczne. Samodzielne wypełnianie np. EQ-5D-Y nie byłoby odpowiednie dla większości pacjentów pediatrycznych z LGS i DS, u których zwykle występują zaburzenia funkcji poznawczych. Ponadto EQ-5D jest krytykowany w literaturze za to, że nie uwzględnia wyników specyficznych dla padaczki i może mieć słabą trafność i czułość na zmiany w schorzeniach padaczkowych. Wielu pacjentów z DS i LGS nie może podejmować "zwykłych czynności", które EQ-5D klasyfikuje jako pracę, naukę, prace domowe, rodzinę lub zajęcia w czasie wolnym.
- W modelu przyjęto, że dawka kannabidiolu jest stała i wynosi 10 mg/kg mc./dobę, chociaż ChPL dopuszcza leczenie w innych dawkach. Niemniej jednak każda decyzja o zwiększeniu dawki powyżej 10 mg/kg mc./dobę będzie podejmowana indywidualnie, a zatem modelowanie tego parametru wiązałoby się z licznymi ograniczeniami. Biorąc pod uwagę dane z praktyki klinicznej uwzględnienie średniej dawki CBD na poziomie 10 mg/kg mc./dobę wydaje się uzasadnione.
- Przyjęto, że prawdopodobieństwo zgonu jest niezależne od częstości napadów. Można przypuszczać, że ryzyko zgonu u pacjentów z większą liczbą napadów jest większe.

Główne parametry zostały przetestowane w ramach analizy wrażliwości, której wyniki w większości testowanych parametrów nie odbiegają znacząco od wyników analizy podstawowej (potwierdzenie wiarygodności wyników) niezależnie od zidentyfikowanych ograniczeń. Należy pamiętać, że model bazuje na założeniach konserwatywnych, które prawdopodobnie zaniżają wyniki. Istnieje szereg innych korzyści, których nie da się uwzględnić w modelu ekonomicznym, m.in. szerszy wpływ na jakość życia członków rodziny, zmniejszenie liczby napadów niezakończonych zgonem, skrócenie czasu trwania i zmniejszenie ciężkości napadów, potencjalne zmniejszenie zużycia jednocześnie stosowanych leków przeciwpadaczkowych oraz potencjalny długoterminowy wpływ poprawy kontroli napadów na funkcje poznawcze, zachowanie i urazy.

#### Średnia dawka CBD w modelu

Charakterystyka produktu leczniczego Epidyolex dopuszcza szeroki zakres dawek CBD u pacjentów z LGS i DS: od  $\leq 10$  mg/kg mc./dobę do maksymalnej dawki 20 mg/kg mc./dobę. Koszty CBD dla „uśrednionego” pacjenta modelowano w oparciu o średnią dawkę CBD, wynoszącą 10 mg/kg mc./dobę. Przyjęta dawka CBD jest zgodna z opiniami ekspertów klinicznych doświadczonych w stosowaniu produktu Epidyolex oraz zgromadzonymi danymi dotyczącymi rzeczywistego zużycia leku.

- Dostępne badania dowodzą skuteczności klinicznej CBD dla dawek znacznie niższych niż maksymalna dawka. Ponadto nie wykazano, aby zastosowanie większych dawek wiązało się ze zwiększeniem korzyści z leczenia. We wskazaniach LGS i DS badania RCT nie wykazały liczbowych ani statystycznych różnic w skuteczności pomiędzy dawkami 10 mg/kg mc./dobę i 20 mg/kg mc./dobę, co przyczyniło się do wyszczególnienia dawki 10 mg/kg mc./dobę w ChPL. Każde zwiększanie dawki powyżej 10 mg/kg mc./dobę należy podejmować po indywidualnej ocenie, mając na uwadze tolerancję leku, a według opinii polskiego eksperta w leczeniu padaczki [redacted]

### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu Wnioskodawcy

Oceniając przeprowadzoną analizę CUA należy mieć na uwadze ograniczenia przedstawione w rozdz. 4.1.3.2. „Ocena jakości badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy”.

Dla przedstawionego porównania CBD+SoC vs SoC wykonano analizę użyteczności kosztów, uzasadniając przyjętą technikę analityczną wynikami zidentyfikowanych w ramach AKL Wnioskodawcy badań - „dla podgrupy pacjentów leczonych w skojarzeniu z klobazamem odnotowano istotnie statystycznie wyniki na korzyść kannabidiolu w porównaniu do grupy otrzymującej placebo w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego, który stanowił procentową zmianę względem wartości wyjściowych liczby napadów padaczkowych występujących w ciągu 28 dni w okresie leczenia”.

Uwzględniono populację pacjentów, u których prowadzona jest terapia za pomocą klobazamu i dołączony zostanie CBD w dawce docelowej 10 mg/kg mc./dobę (na podstawie badania GWPCARE4 (LGS) i GWPCARE2 (DS)). Przedłożony model nie uwzględnia pacjentów, u których terapia będzie prowadzona za pomocą dawki 20 mg/kg mc./dobę. Ze względu na brak danych klinicznych nie uwzględniono pacjentów rozpoczynających jednocześnie terapię klobazamem i CBD.

### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Nie zidentyfikowano błędów w ekstrakcji danych. Szereg danych wykorzystanych w analizie pochodzi z nieopublikowanych źródeł.

#### Użyteczność

Warto zwrócić uwagę, iż oszacowane wartości użyteczności w publikacji Lo 2021 dla niektórych stanów są bardzo niskie (wartości ujemne). Autorzy pracy Lo 2021 także zwracają na to uwagę, wskazując, iż bardzo niskie wartości użyteczności dla najcięższych stanów są zgodne z wartościami użyteczności oszacowanych na podstawie kwestionariusza EQ-5D-5L wypełnionego przez opiekuna zastępczego raportowanych w innej pracy dot. terapii pacjentów z DS.

W ramach analizy wrażliwości testowano odmienne wartości użyteczności, w tym brak uwzględnienia w modelu wartości użyteczności dla opiekunów pacjentów

Należy wskazać, iż w ramach AKL Wnioskodawcy nie przedstawiono dowodów na poprawę jakości życia opiekunów pacjentów z LGS i DS. W AKL Wnioskodawcy opisano wyniki dla punktu końcowego "Ocena ogólnego wrażenia zmiany stanu przez pacjenta oraz opiekuna" (ang. Patient/Caregiver Global Impression of Change), dotyczącego jakości życia pacjentów w uwzględnionych badaniach<sup>15</sup>. Zaimplementowanie do modelu w analizie podstawowej wartości użyteczności opiekunów nie jest założeniem konserwatywnym.

Wnioskodawca przeprowadził nierozbudowaną jednokierunkową analizę wrażliwości.

#### Dawkowanie CBD

W ramach analizy podstawowej Wnioskodawca uwzględnił dawkowanie CBD na poziomie 10 mg/kg mc./dobę (wskazano, iż jest zalecana w ChPL dawka podtrzymująca), natomiast w analizie wrażliwości przyjęto dawkowanie na poziomie 12 mg/kg mc./dobę (przyjmując, że 20% pacjentów otrzyma maksymalną dawkę 20 mg/kg mc.)

Zgodnie z wynikami pracy Patel 2021, gdzie przedstawiono wyniki badania GWPCARE5 – badania otwartej fazy przedłużonej, do którego włączano pacjentów, którzy ukończyli leczenie w 2 badaniach RCT (GWPCARE3, GWPCARE4 – populacja LGS), CBD mógł być przyjmowany w dawce do 30 mg/kg mc./dobę<sup>16</sup>, średnia dawka CBD przyjmowana przez pacjentów wyniosła 24 mg/kg mc./dobę (mediana i średni czas trwania leczenia wyniosły odpowiednio 1090 i 826 dni).

<sup>15</sup> GWPCARE3: Since your child started treatment, please assess the status of your child's overall condition (comparing their condition now to their condition before treatment) using the scale below.

[https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1714631/suppl\\_file/nejmoa1714631\\_protocol.pdf](https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1714631/suppl_file/nejmoa1714631_protocol.pdf) [dostęp: 19.07.2023 r.]

GWPCARE2: Since your child started treatment, please assess the status of your child's overall condition (comparing their condition now to their condition before treatment) using the scale below. Źródło: Trail protocol dostępny:

<https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/fullarticle/2762458> [dostęp: 19.07.2023 r.]

<sup>16</sup> Kannabidiol (CBD): doustny roztwór CBD (100 mg/mL) w dawce początkowej wynoszącej 2,5 mg/kg/dobę, którą zwiększano do dawki 20 mg/kg/dobę w okresie dwóch pierwszych tygodni, a następnie kontynuowano leczenie dobraną dawką w okresie podtrzymującym. Na podstawie indywidualnej odpowiedzi klinicznej i tolerancji, badacz mógł zmniejszać lub zwiększać do dawki 30 mg/kg/dobę. CBD przyjmowano dwa razy dziennie w równo podzielonych dawkach.

Istnieje niepewność co do rzeczywistej dawki leku, która będzie stosowana przez pacjentów włączanych do programu zgodnie z zapisami UPL, w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji produktu leczniczego Epidyolex we wnioskowanym wskazaniu.

### 5.3.3. Ocena walidacji

Wnioskodawca zadeklarował przeprowadzenie walidacji wewnętrznej. Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu. Wnioskodawca odnalazł dwie opublikowane analizy ekonomiczne dotyczące oceny kannabidiolu we wnioskowanym wskazaniu. Odniesiono się do różnic między modelem Wnioskodawcy a odnalezionymi pracami. W ramach walidacji zewnętrznej Wnioskodawca porównał wyniki modelowania z wartościami obserwowanymi w badaniu GWPCARE5 OLE. Wyniki modelowania są zbieżne z badaniami klinicznymi.

### 5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności obliczeń zawartych w analizie Wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez Wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych. Należy jednak mieć na uwadze ograniczenia wskazane w rozdziale 5.3.1. „Ocena założeń i struktury modelu Wnioskodawcy” oraz 5.3.2. „Ocena danych wejściowych do modelu”.

## 5.4. Komentarz Agencji

W ramach analizy ekonomicznej przedstawiono analizę użyteczności kosztów, w której interwencję – lek Epidyolex stosowany w połączeniu z klobazamem lub z klobazamem i innymi lekami przeciwpadaczkowymi (CBD+SoC), porównano ze stosowaniem SoC.

Głównymi ograniczeniami analizy jest brak uwzględnienia pacjentów, u których terapia będzie prowadzona za pomocą innej dawki niż dawka 10 mg/kg mc./dobę oraz pacjentów rozpoczynających jednocześnie terapię klobazamem i CBD. Dodatkowo należy wskazać, iż w modelu uwzględniono wpływ terapii CBD na poprawę jakości życia opiekunów pacjentów z LGS i DS – jednocześnie w AKL Wnioskodawcy nie przedstawiono danych potwierdzających wpływu terapii pacjenta za pomocą CBD na jakość życia jego opiekuna.

Biorąc powyższe pod uwagę (niedoszacowanie kosztów poprzez brak uwzględnienia wyższych dawek CBD oraz przeszacowanie korzyści zdrowotnych poprzez uwzględnienie wpływu terapii CBD na poprawę jakości życia opiekunów), należy wskazać, iż oszacowany przez Wnioskodawcę wskaźnik ICUR nie odzwierciedla poprawnie użyteczności kosztowej wnioskowanej technologii.

## 6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej w odpowiedniej części, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy wpływu na budżet i modelem Wnioskodawcy.

### 6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy

#### 6.1.1. Opis modelu Wnioskodawcy

##### Cel analizy według Wnioskodawcy

Celem przedłożonej przez Wnioskodawcę analizy wpływu na budżet (AWB) było oszacowanie skutków finansowych dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych terapii kannabidiolem (produkt leczniczy Epidyolex, CBD) 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 (CLB) u pacjentów w wieku 2 lat lub starszych. W ramach AWB Wnioskodawcy oceniono również etyczne, prawne oraz społeczne konsekwencje, a także przeanalizowano wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Epidyolex w przedstawionym wskazaniu.

##### Perspektywa

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (źródłem finansowania produktu leczniczego Epidyolex będzie Fundusz Medyczny) zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych.

##### Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 5-letni horyzont czasowy (założenie realizacji proponowanego programu lekowego dla wnioskowanej technologii od 2023 r.) obejmując lata 2023-2027.

##### Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Wnioskowane jest objęcie refundacją produktu leczniczego Epidyolex ze środków publicznych w ramach nowej grupy limitowej z uwagi na brak podobnej grupy limitowej w wykazie leków refundowanych dostępnych w ramach programów lekowych zawierających kannabidiol.

Wniosek dotyczy utworzenia nowego programu lekowego „Leczenie pacjentów z zespołem Lennox-Gastauta lub z zespołem Dravet (ICD-10: G40.4)”, w którym kannabidiol będzie stosowany jako lek wspomagający w skojarzeniu z klobazamem u pacjentów w wieku 2 lat lub starszych.

##### Populacja

Wnioskowana populacja docelowa zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym leku Epidyolex dotyczącym leczenia napadów padaczkowych związanych z LGS lub z DS, jako lek wspomagający w skojarzeniu z klobazamem u pacjentów w wieku 2 lat lub starszych.

Szczegółowe wskazania refundacyjne definiują kryteria włączenia do uzgodnionego programu lekowego.

##### Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą dwa scenariusze: scenariusz istniejący, w którym produkt Epidyolex nie jest refundowany ze środków publicznych we wnioskowanym programie lekowym (populacja docelowa leczona będzie w dalszym ciągu aktualnym standardowym postępowaniem terapeutycznym – SoC), ze scenariuszem nowym, w którym założono, że terapia produktem leczniczym Epidyolex będzie finansowana ze środków publicznych w ramach uzgodnionego programu lekowego (u pacjentów leczonych kannabidiolem będzie stosowany jednocześnie klobazam oraz ewentualnie – w zależności od decyzji lekarza prowadzącego terapię - innymi lekami wchodzącymi w skład SoC, pacjenci niestosujący kannabidiolu leczeni będą jedynie SoC).

W analizie przyjęto współczynnik *compliance* na poziomie 100%, co oznacza pełne stosowanie się pacjentów do wskazań dotyczących schematu dawkowania terapii. Wnioskodawca przyjął takie założenie biorąc pod uwagę,



że produkt leczniczy Epidyolex będzie dostępny dla pacjenta w ramach programu lekowego, który jest odpowiednio monitorowany, a także uwzględniając ciężkość i lekooporność zespołów padaczkowych.

### Struktura i zmiana w rynku

Scenariusz istniejący obrazuje aktualny stan, w którym pacjenci z DS i LGS leczeni są SoC, zdefiniowanym jako kombinacja leków przeciwpadaczkowych refundowanych i dostępnych w aptece po okazaniu recepty. Obecnie na wykazie leków refundowanych dostępnych w ramach programów lekowych, brak jest preparatów zawierających kannabidiol. W wykazie leków refundowanych brak jest również programów lekowych dedykowanych leczeniu napadów padaczkowych, tj. programów obejmujących leki stanowiące technologie alternatywne dla kannabidiolu.

W scenariuszu nowym w analizie podstawowej wprowadzenie CBD do refundacji w ramach wnioskowanego programu lekowego w leczeniu DS i LGS spowoduje zmiany w udziałach leków stosowanych w SoC. Eksperti wskazali, że przyszłe udziały kannabidiolu refundowanego w ramach programu lekowego

### Warianty analizy

Wnioskodawca przedstawił następujące warianty analizy: analizę podstawową oraz analizę wrażliwości, przeprowadzoną dla istotnych parametrów modelu, które w największym stopniu obciążone są niepewnością i mają potencjalnie wpływ na wyniki analizy podstawowej. Skrajne warianty analizy wrażliwości opisane jako minimalny i maksymalny skonstruowano w oparciu o zmianę wartości parametru dotyczącego chorobowości przekładającego się na prognozę wielkości populacji docelowej.

## 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

### Populacja docelowa

Populacja docelowa dla wnioskowanej technologii medycznej, wskazana we wniosku o refundację, definiowana jest przez kryteria kwalifikacji do złożonego wraz z wnioskiem projektu programu lekowego leczenia zespołów padaczkowych DS i LGS. W opracowanym projekcie programu lekowego uwzględniono możliwość stosowania leku Epidyolex u pacjentów od 2 roku życia z rozpoznaniem zespołu Lennoxa-Gastauta lub zespołu Dravet, w którym napady padaczkowe nie są w pełni kontrolowane przez obecne leki przeciwpadaczkowe, pacjent dodatkowo musi spełnić łącznie poniższe kryteria określone we wnioskowanym projekcie programu lekowego:

- obecna terapia przeciwpadaczkowa prowadzona z użyciem leku z klobazamem lub równocześnie rozpoczęcie terapii klobazamem w momencie włączenia do programu,
- prowadzenie dzienniczka napadów padaczkowych z okresu co najmniej 6 miesięcy przed włączeniem do programu lekowego,
- adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego (zwanej dalej ChPL),
- nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną ChPL,
- brak przeciwwskazań do stosowania kannabidiolu oraz klobazamu zgodnie z aktualną ChPL,
- wykluczenie okresu ciąży lub karmienia piersią.

### Liczebność populacji

Wnioskodawca przeprowadził oszacowania populacji na podstawie przeprowadzonego przeglądu doniesień literaturowych zawierających niżej wymienione dane epidemiologiczne dla zespołów padaczkowych DS i LGS:

- wskaźnik chorobowości (rozpowszechnienia) [Dravet 2005, Chin 2021, EMA Orphan designation LGS 2017, dokument udostępniony przez Zleceniodawcę],
- odsetek zdiagnozowanych i leczonych [dokumenty udostępnione przez Zleceniodawcę],
- odsetek z padaczką oporną na leczenie [Purcarin G 2014, dokument udostępniony przez Zleceniodawcę],
- odsetek osób stosujących klobazam [Devinsky 2018, Chin 2021, Miller 2020],
- wskaźnik zapadalności (nowe przypadki rocznie, 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) [EMA EPAR Epidyolex 2019, Heiskala 1997],

- wskaźnik śmiertelność (uwzględniono zwiększoną roczne prawdopodobieństwo zgonu wynikające z przebiegu DS lub LGS na podstawie śmiertelności odpowiadającej populacji ogólnej) [Chin 2021, Cooper 2016].

Odnalezione dane epidemiologiczne zostały dodatkowo ocenione przez ankietowanych ekspertów klinicznych w dziedzinie neurologii mających doświadczenie w leczeniu padaczki w Polsce, by uzyskać oszacowania populacyjne jak najbardziej zbliżone do populacji polskiej. Jeśli występowały różnice między wartościami z odnalezionych publikacji i opinii ekspertów w obliczeniach brano pod uwagę średnią wartość z konsultacji eksperckich.

Ostateczną liczebność pacjentów z DS i LGS potencjalnie kwalifikujących się do terapii produktem leczniczym Epidyolex oszacowano bazując na bieżących informacjach statystycznych oraz na prognozach ludności GUS na lata 2021-2027 oraz powyższych wskaźnikach epidemiologicznych.

Aby oszacować populację docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym uwzględniono dodatkowo prawdopodobieństwa zdarzeń, w tym:

- W I roku horyzontu czasowego:
  - wyjściowa liczba chorych obliczona jest w oparciu o chorobowość,
  - część pacjentów w trakcie I roku przerywa terapię lub umiera,
  - przerwanie terapii z powodu nieosiągnięcia zakładanego progu skuteczności mierzonej co najmniej 30% redukcją częstości napadów padaczkowych ma miejsce cyklicznie co 6 miesięcy przez cały okres leczenia w programie lekowym (czyli w 6 oraz w 12 miesiącu leczenia); przerwanie terapii z innych powodów, m.in. z powodu zdarzeń niepożądanych albo zgonu ma miejsce średnio w połowie roku - powyższe założenia przyjęto dla każdego roku horyzontu analizy).
- W II roku horyzontu czasowego:
  - populację docelową współtworzą chorzy z pierwszego roku, którzy nie przegrali terapii oraz nie umarli,
  - część pacjentów, którzy kontynuują terapię rozpoczętą w I roku, w trakcie II roku przerywa terapię lub umiera,
  - w II roku dodani zostają pacjenci nowodiagnozowani (przyjęto, że pacjenci nowodiagnozowani rozpoczynają terapię na początku roku i mogą zakończyć terapię na analogicznych zasadach jak to opisano dla populacji docelowej z pierwszego roku horyzontu czasowego).
- W III IV i V roku horyzontu czasowego:
  - terapię kontynuują pacjenci, którzy rozpoczęli leczenie w poprzednich latach,
  - część pacjentów przerywa terapię lub umiera.

Założenie dotyczące uwzględnienia oceny skuteczności (odpowiedzi na leczenie) co 6 miesięcy przez cały okres leczenia w programie lekowym przedstawiono w ramach uzupełnienia wymagań minimalnych. Szczegóły znajdują się w dokumencie stanowiącym uzupełnienie do raportu HTA.

Biorąc pod uwagę, że skuteczność CBD określa się głównie na podstawie zmniejszenia częstości napadów padaczkowych, w analizie dokonano rozkładu pacjentów według częstości napadów padaczkowych:

- bez napadów,
- ≤45 napadów,
- >45 i ≤110 napadów,
- >110 napadów.

Ostatecznie maksymalną liczbę pacjentów spełniających kryteria włączenia do leczenia produktem leczniczym Epidyolex w ramach programu lekowego (populacja docelowa wskazana we wniosku refundacyjnym) oszacowano na:

[redacted]

[redacted]

### **Populacja chorych, u których technologia wnioskowana będzie zastosowana**

Liczebność populacji chorych, u których technologia wnioskowana będzie zastosowana uwzględnia prognozowaną wielkość udziałów ocenianej interwencji na podstawie stopnia wdrażania nowej technologii w rozpatrywanym horyzoncie czasowym oraz zmiany stopnia wykorzystania dotychczas stosowanych

technologii. W celu wyznaczenia powyższej populacji określono w scenariuszu nowym prognozowane udziały produktu leczniczego Epidyolex mierzone liczbą pacjentów leczonych. Uwzględniono stopniowe włączanie pacjentów do programu lekowego leczenia kannabidiolem, przyjmując wielkość udziałów prognozowanych na podstawie średniej z prognoz przedstawionych przez ekspertów.

**Tabela 40. Przyjęte wykorzystanie leków w scenariuszu istniejącym oraz scenariuszu nowym**

Scenariusz istniejący: DS, LGS						
Rodzaj leczenia	aktualnie	Horyzont czasowy analizy				
		I rok*	II rok**	III rok**	IV rok**	V rok**
Standardowe postępowanie terapeutyczne	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Program lekowy leczenia kannabidiolem	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Scenariusz nowy: DS						
Rodzaj leczenia	aktualnie	Horyzont czasowy analizy				
		I rok*	II rok**	III rok**	IV rok**	V rok**
Standardowe postępowanie terapeutyczne	100%	■	■	■	■	■
Program lekowy leczenia kannabidiolem	0%	■	■	■	■	■
Scenariusz nowy: LGS						
Rodzaj leczenia	aktualnie	Horyzont czasowy analizy				
		I rok*	II rok**	III rok**	IV rok**	V rok**
Standardowe postępowanie terapeutyczne	100%	■	■	■	■	■
Program lekowy leczenia kannabidiolem	0%	■	■	■	■	■

\*dotyczy udziału w liczbie pacjentów w 1. roku obowiązywania programu lekowego leczenia kannabidiolem.

\*\*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.

## Koszty

Analizę wpływu na budżet (AWB) przeprowadzono z uwzględnieniem całkowitych kosztów różniących zdefiniowanych jako koszty występujące w ramach jednego ze scenariuszy, a więc różniące porównywane technologie medyczne i mające wpływ na wynik końcowy analizy. W AWB wykorzystano model będący częścią analizy ekonomicznej (uwzględniono analogiczne założenia i dane wejściowe dla kosztów). Wygenerowane w modelu dla analizy ekonomicznej wyniki obejmują:

- koszty produktu leczniczego Epidyolex i SoC (zużycie oraz ceny jednostkowe poszczególnych prezentacji leków),
- koszty kwalifikacji do programu lekowego leczenia kannabidiolem (diagnostyka w programie),
- koszt podania/wydania leku w ramach programu lekowego (przyjęcie ambulatoryjne związane z wykonaniem programu),
- koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia (świadczenia związane z diagnostyką),
- inne koszty związane z przebiegiem terapii i choroby (koszty związane z hospitalizacją, wizyty w Szpitalnym Oddziale Ratunkowym (SOR), wizyty lekarskiej/specjalistycznej (POZ, neurolog, chirurg, ortopeda, stomatolog) oraz kosztów postępowania w przypadku ostrych napadów padaczkowych.

## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy

Tabela 41. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok	III rok	IV rok	V rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	■	■	■	■	■
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	59*				
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	■	■	■	■	■

\*na podstawie danych znajdujących się w opracowaniach AOTMiT dotyczących liczby sprowadzonych do Polski opakowań produktu leczniczego Epidyolex w ramach importu docelowego; jest to przybliżona liczebność z uwagi na brak informacji pozwalających jednoznacznie stwierdzić jakiemu okresowi odpowiada przytoczona liczba wniosków oraz jaką część spośród podanej liczby pacjentów stanowili chorzy z LGS lub DS.

Tabela 42. Wyniki analizy podstawowej wpływu na system ochrony zdrowia z perspektywy płatnika publicznego

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ					
	I rok	II rok	III rok	IV rok	V rok	
<b>Wyniki ogólne analizy wpływu na budżet [mln PLN]</b>						
Scenariusz nowy	■	■	■	■	■	
Scenariusz istniejący	■	■	■	■	■	
<b>Wynik inkrementalny</b>	■	■	■	■	■	
<b>Wyniki analizy wpływu na budżet uwzględniające jedynie koszty leków [mln PLN]</b>						
Scenariusz nowy	Koszt CBD	■	■	■	■	■
	Koszt SoC	■	■	■	■	■
	Koszty całkowite	■	■	■	■	■
Scenariusz istniejący	Koszt CBD	■	■	■	■	■
	Koszt SoC	■	■	■	■	■
	Koszty całkowite	■	■	■	■	■
<b>Wynik inkrementalny</b>	■	■	■	■	■	
<b>Wyniki analizy wpływu na budżet uwzględniające jedynie świadczenia opieki medycznej [mln PLN]</b>						
Scenariusz nowy	Koszt kwalifikacji do PL	■	■	■	■	■
	Hospitalizacje	■	■	■	■	■
	Wizyty ambulatoryjne i monitorowanie w ramach PL	■	■	■	■	■
	Koszty całkowite	■	■	■	■	■
Scenariusz istniejący	Koszt kwalifikacji do PL	■	■	■	■	■
	Hospitalizacje	■	■	■	■	■
	Wizyty ambulatoryjne	■	■	■	■	■
	Koszty całkowite	■	■	■	■	■
<b>Wynik inkrementalny</b>	Koszt kwalifikacji do PL	■	■	■	■	■
	Hospitalizacje	■	■	■	■	■
	Wizyty ambulatoryjne i monitorowanie w ramach PL	■	■	■	■	■
	<b>Koszty całkowite</b>	■	■	■	■	■

Skróty: NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia; CBD – kannabidiol; SoC - standardowe postępowanie terapeutyczne; PL – program lekowy

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu Epidyolex w ramach wnioskowanego programu lekowego, prognozowane wydatki płatnika publicznego na leczenie pacjentów w populacji docelowej, z perspektywy płatnika publicznego:

- zwiększą się o [redacted] w kolejnych pięciu latach horyzontu analizy po wprowadzeniu wnioskowanej technologii do refundacji.

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

Jednocześnie należy zauważyć, że w kolejnych pięciu latach redukcji ulegną koszty świadczeń opieki medycznej, odpowiednio o: 1,06 mln PLN; 0,82 mln PLN; 0,72 mln PLN; 0,55 mln PLN oraz 0,35 mln PLN.

### 6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy

Tabela 43. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	?	Komentarz analityczny do liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek znajduje się w rozdziale 6.3.1.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wykonano analizę w horyzoncie 5-letnim.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	Brak uwag.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	<p>Udziały w rynku technologii wnioskowanej określone przez Wnioskodawcę na podstawie opinii eksperckich przy braku przedstawienia innych dowodów naukowych pozostają niepewne.</p> <p>[redacted] dlatego przyjęte założenie dotyczące udziałów w rynku interwencji badanej i komparatora obarczone są niepewnością.</p> <p>Wnioskowana technologia (kannabidiol) jest terapią dodaną/wspomagającą. Biorąc pod uwagę, że aktualnie pacjenci w ramach SoC przyjmują szereg odstępnych leków przeciwpadaczkowych w leczeniu wspomagającym, założenie Wnioskodawcy, że kannabidiol będzie zastępować SoC zgodnie z jego udziałem w rynku w scenariuszu istniejącym stanowi pewne uproszczenie, które może nie być dokładnie odwzorowane w rzeczywistości.</p>
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Brak uwag.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Wnioskowany lek nie jest aktualnie refundowany. Na podstawie dostępnych danych MZ dotyczących sprowadzania produktu leczniczego Epidyolex w ramach procedury importu docelowego we wskazaniach obejmujących różne padaczki lekooporne oraz uwzględniając fakt, iż pacjenci mogą finansować część leczenia ze środków własnych, nie można jednoznacznie stwierdzić, w jaki sposób kształtuje się jego aktualna i przyszła sprzedaż w omawianych wskazaniach.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	Wnioskodawca we wniosku refundacyjnym wskazał, że wielkość dostaw leku Epidyolex wyniesie: [redacted] [redacted] [redacted] [redacted]
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Lek wydawany bezpłatnie.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Odrębna, nowa grupa limitowa.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono analizę wrażliwości.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację).

#### Ograniczenia analizy wskazane przez Wnioskodawcę:

- 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 PLN, 0,8 mln PLN, 0,7 mln PLN, 0,6 mln PLN oraz 0,4 mln PLN. 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. 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.



### 6.3.1. Ocena modelu Wnioskodawcy

Populację docelową zdefiniowano zgodnie z zapisami uzgodnionego programu lekowego. Wnioskowana populacja docelowa zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym leku Epidyolex dotyczącym leczenia napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennox-Gastaut (LGS) lub z zespołem Dravet (DS) jako lek wspomagający w skojarzeniu z klobazamem u pacjentów w wieku 2 lat lub starszych.

Interwencję zdefiniowano zgodnie z ChPL Epidyolex. W analizie wpływu na budżet założono, wprowadzenie CBD do refundacji w ramach wnioskowanego programu lekowego w leczeniu DS i LGS jako terapii dodanej do leków stosowanych w SoC zdefiniowanym jako kombinacja leków przeciwpadaczkowych refundowanych i dostępnych w aptece po okazaniu recepty.

W analizie przyjęto współczynnik *compliance* na poziomie 100%, co oznacza pełne stosowanie się pacjentów do wskazań dotyczących schematu dawkowania terapii. Należy przy tym podkreślić, że w toku prac nad raportem analitycy Agencji odnaleźli publikację Malek 2016<sup>17</sup> będącą przeglądem systematycznym rozpowszechnienia nieprzestrzegania zaleceń dotyczących przyjmowania leków przeciwpadaczkowych (AED). Na podstawie 17 włączonych badań częstość występowania znacznego nieprzestrzegania zaleceń lekarskich w padaczce wahała się od 26% do 79%. Wśród klinicznych czynników związanych z nieprzestrzeganiem zaleceń lekarskich wymieniono niezrozumienie instrukcji przez pacjenta oraz skomplikowane schematy AED. Biorąc pod uwagę konieczność stosowania leku w skojarzeniu z klobazamem (terapia złożona), dawkowanie leku Epidyolex, które nie jest stałe w czasie (dawkowanie zależy od indywidualnej odpowiedzi klinicznej i tolerancji, pacjenci rozpoczynają leczenie kannabidiolem od małej dawki, a następnie zwiększają ją powoli w celu określenia optymalnej dawki) oraz to, że lek jest dostępny w postaci roztworu doustnego (konieczność odmierzenia odpowiedniej dawki do strzykawki), może to wpływać na nieprzestrzeganie przez pacjentów zaleceń dotyczących schematu dawkowania wnioskowanego leku. Dodatkowo, w analizie przyjęto, że lek będzie podawany pacjentowi w domu przez opiekuna, co może wiązać się z brakiem odpowiedniego monitorowania terapii przez lekarza w kontekście stosowanego dawkowania.

Przedłożona przez Wnioskodawcę analiza wpływu na budżet oparta jest na założeniach i oszacowaniach analizy ekonomicznej (dane kosztowe uwzględnione w ramach AWB zostały zaimplementowane z oszacowań modelu ekonomicznego), z tego względu ograniczenia opisane w ramach analizy ekonomicznej mają zastosowanie również w przypadku analizy wpływu na budżet. W tym, z uwagi na

Należy zauważyć, że do dnia zakończenia prac nad raportem Wnioskodawca nie udostępnił nieopublikowanych prac, na podstawie których uzyskano dane do przeprowadzenia oszacowań populacyjnych, co uniemożliwiło weryfikację zasadności i poprawności powyższych danych mających wpływ na wyniki AWB.

#### Liczebność populacji

W szacowaniu wielkości populacji docelowej spełniającej kryteria włączenia do leczenia produktem leczniczym Epidyolex w ramach programu lekowego nie odniesiono się do kryteriów włączenia w zakresie adekwatnej wydolności narządowej, obecności schorzeń współistniejących w analizowanej populacji pacjentów oraz innych przeciwwskazań ograniczających rzeczywistą wielkość populacji docelowej, co wskazano Wnioskodawcy w ramach wymagań minimalnych. Wnioskodawca uargumentował brak uwzględnienia powyższych kwestii z uwagi na przeprowadzone szacowania populacyjne oparte o konsultacje eksperckie, w których liczebność populacji docelowej omawiano w kontekście populacji kwalifikującej się do terapii z udziałem kannabidiolu. Należy jednak podkreślić, że przedstawione przez Wnioskodawcę w AWB wyniki konsultacji eksperckich polegały jedynie na weryfikacji wyjściowych wartości epidemiologicznych do oszacowania populacji docelowej, które nie uwzględniały wyżej wymienionych kryteriów włączenia pacjentów do wnioskowanego programu. Z uwagi na powyższe, istnieje ryzyko, że ostateczna liczebność populacji docelowej nie odpowiada w pełni liczebności osób spełniającej kryteria włączenia do leczenia produktem leczniczym Epidyolex w ramach programu lekowego.

Populację docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym oszacowano na [redacted] pacjentów. Powyższe wyniki porównano z uzyskanymi w ramach prac nad raportem danymi NFZ dotyczącymi liczby pacjentów z lekooporną padaczką w przebiegu zespołów Lennox-Gastaut i Dravet (na podstawie realizacji

<sup>17</sup> Malek N, Heath CA, Greene J, A review of medication adherence in people with epilepsy, Acta Neurol Scand 2016; 1–9: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/ane.12703>

recept na AED), mogącymi w największym stopniu odpowiadać populacji docelowej. Uśredniona liczba pacjentów w ciągu miesiąca danego roku sprawozdawczego na podstawie uzyskanych danych NFZ w latach 2018-2022 wahała się między 7 564-8 232 (szczegóły w rozdziale 3.3.2. niniejszej AWA). Powyższa liczebność nie uwzględnia dodatkowej puli pacjentów mogących finansować leczenie ze środków własnych lub otrzymywać leczenie AED sprowadzanymi w ramach procedury importu docelowego we wnioskowanych wskazaniach. Z uwagi na powyższe, oszacowania populacji docelowej w AWB Wnioskodawcy na podstawie opinii ekspertów i danych epidemiologicznych nieodpowiadających populacji polskiej mogą być obciążone niepewnością.

### 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach analizy wpływu na system ochrony zdrowia Wnioskodawca ocenił wpływ zmiany kluczowych parametrów na wyniki analizy podstawowej. W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie parametrów wraz z określeniem zakresu zmienności wartości oraz uzasadnieniem zakresu zmienności tych parametrów.

Tabela 44. 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
Chorobowość (wariant 2. i 3.)		-10% wartości wyjściowej +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 nieuwzględnione (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)

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wrażliwości oraz wariantów skrajnych z uwzględnieniem oceny skuteczności co 6 miesięcy przez cały okres leczenia w programie lekowym w populacji pacjentów z DS i LGS.

Tabela 45. Wyniki analizy wrażliwości oraz wariantów skrajnych z uwzględnieniem oceny skuteczności co 6 miesięcy przez cały okres leczenia w programie lekowym (pacjenci z DS i LGS)

Kategoria wyniku		1 rok	2 rok	3 rok	4 rok	5 rok
Analiza podstawowa	Scenariusz nowy [PLN]					
	W tym koszt CBD [PLN]					

Kategoria wyniku		1 rok	2 rok	3 rok	4 rok	5 rok
	Scenariusz istniejący [PLN]					
	<b>Wynik inkrementalny [PLN]</b>					
<b>Analiza wrażliwości</b>						
<b>Wariant 1.</b> Zużycie innych leków przeciwpadaczkowych: -10%	Scenariusz nowy [PLN]					
	W tym koszt CBD [PLN]					
	Scenariusz istniejący [PLN]					
	<b>Wynik inkrementalny [PLN]</b>					
<b>Wariant 2.</b> Chorobowość -10% <b>(wariant min. analizy wrażliwości)</b>	Scenariusz nowy [PLN]					
	W tym koszt CBD [PLN]					
	Scenariusz istniejący [PLN]					
	<b>Wynik inkrementalny [PLN]</b>					
<b>Wariant 3.</b> Chorobowość +10% <b>(wariant max. analizy wrażliwości)</b>	Scenariusz nowy [PLN]					
	W tym koszt CBD [PLN]					
	Scenariusz istniejący [PLN]					
	<b>Wynik inkrementalny [PLN]</b>					
<b>Wariant 4.</b> Zapadalność -10%	Scenariusz nowy [PLN]					
	W tym koszt CBD [PLN]					
	Scenariusz istniejący [PLN]					
	<b>Wynik inkrementalny [PLN]</b>					
<b>Wariant 5.</b> Zapadalność +10%	Scenariusz nowy [PLN]					
	W tym koszt CBD [PLN]					
	Scenariusz istniejący [PLN]					
	<b>Wynik inkrementalny [PLN]</b>					
<b>Wariant 6.</b> Udziały CBD w liczbie pacjentów: -10%	Scenariusz nowy [PLN]					
	W tym koszt CBD [PLN]					
	Scenariusz istniejący [PLN]					
	<b>Wynik inkrementalny [PLN]</b>					
<b>Wariant 7.</b> Udziały CBD w liczbie pacjentów: +10%	Scenariusz nowy [PLN]					
	W tym koszt CBD [PLN]					
	Scenariusz istniejący [PLN]					
	<b>Wynik inkrementalny [PLN]</b>					
<b>Wariant 8.</b> Śmiertelność nie uwzględniona	Scenariusz nowy [PLN]					
	W tym koszt CBD [PLN]					
	Scenariusz istniejący [PLN]					
	<b>Wynik inkrementalny [PLN]</b>					
<b>Wariant 9.</b> Zapadalność oraz śmiertelność nie uwzględnione	Scenariusz nowy [PLN]					
	W tym koszt CBD [PLN]					
	Scenariusz istniejący [PLN]					
	<b>Wynik inkrementalny [PLN]</b>					
<b>Wariant cenowy CBD</b>						
<b>Wariant dodatkowy 1.</b> Koszt CBD: -10%	Scenariusz nowy [PLN]					
	W tym koszt CBD [PLN]					
	Scenariusz istniejący [PLN]					

Kategoria wyniku		1 rok	2 rok	3 rok	4 rok	5 rok
	<b>Wynik inkrementalny [PLN]</b>					
<b>Wariant dodatkowy 2.</b> Koszt CBD: +10%	Scenariusz nowy [PLN]					
	W tym koszt CBD [PLN]					
	Scenariusz istniejący [PLN]					
	<b>Wynik inkrementalny [PLN]</b>					

Realizacja poszczególnych 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 finansowanie produktu leczniczego Epidyolex wiązałoby się ze wzrostem rocznych wydatków w kolejnych latach horyzontu na poziomie:

W wariantcie maksymalnym wyniki inkrementalne w kolejnych latach horyzontu wyniosły:

### 6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu Wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez Wnioskodawcę wyników.

Dawkowanie kannabidiolu: 12 mg/kg mc./dobę

Analitycy Agencji przeprowadzili dodatkowe obliczenia własne w celu określenia wydatków AWB związanych ze zmianą dawkowania wnioskowanej technologii medycznej w porównaniu do wyników analizy podstawowej, co także testowano w analizie wrażliwości AE.

**Tabela 46. Wyniki analizy wrażliwości oraz wariantów skrajnych z uwzględnieniem oceny skuteczności co 6 miesięcy przez cały okres leczenia w programie lekowym (pacjenci z DS i LGS)**

Kategoria wyniku		1 rok	2 rok	3 rok	4 rok	5 rok
<b>Analiza podstawowa</b>	Scenariusz nowy [PLN]					
	W tym koszt CBD [PLN]					
	Scenariusz istniejący [PLN]					
	<b>Wynik inkrementalny [PLN]</b>					
<b>Dodatkowe dawkowanie 12 mg/kg mc./dobę</b>	Scenariusz nowy [PLN]					
	W tym koszt CBD [PLN]					
	Scenariusz istniejący [PLN]					
	<b>Wynik inkrementalny [PLN]</b>					

Realizacja wariantu AWB dotyczącego zwiększonego dawkowania CBD, z 10 mg/kg mc./dobę w analizie podstawowej na 12 mg/kg mc./dobę, nie spowodowała zmiany wniosków w odniesieniu do wyników analizy podstawowej – finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych wiąże się z dodatkowymi wydatkami dla płatnika publicznego. Przyjęcie dawkowania kannabidiolu na poziomie 12 mg/kg mc./dobę stanowi wariant maksymalny analizy, gdzie wyniki inkrementalne w kolejnych latach horyzontu wyniosły odpowiednio:

## 6.4. Komentarz Agencji

Podmiot Odpowiedzialny przedstawił analizę wpływu na budżet w postaci oszacowania kosztów ponoszonych na finansowanie CBD w ramach wnioskowanego programu lekowego oraz kosztów całkowitych różniących w ramach przedłożonej oferty finansowej

Wyniki inkrementalne określono na poziomie w kolejnych pięciu latach horyzontu analizy po wprowadzeniu wnioskowanej technologii do refundacji.

Wzrost wydatków wyniknie ze wzrostu wydatków na refundację terapii lekiem Epidyolex (tylko koszt leku stosowanego w analizowanym wskazaniu), w pierwszych pięciu latach refundacji z perspektywy płatnika publicznego wyniosą one odpowiednio

Jednocześnie należy zauważyć, że w kolejnych pięciu latach redukcji ulegną koszty świadczeń opieki medycznej, odpowiednio o: 1,06 mln PLN; 0,82 mln PLN; 0,72 mln PLN; 0,55 mln PLN oraz 0,35 mln PLN.

Wyniki analizy wrażliwości były spójne co do kierunku z wynikami analizy podstawowej. Stosowanie leku Epidyolex we wszystkich wariantach analizy wrażliwości wiązało się ze wzrostem wydatków z perspektywy płatnika publicznego, co nie wiązało się ze zmianą wnioskowania względem analizy podstawowej.

Analitycy Agencji przeprowadzili dodatkowe obliczenia własne w celu określenia wydatków AWB związanych ze zmianą dawkowania wnioskowanej technologii medycznej w porównaniu do wyników analizy podstawowej (z 10 mg/kg mc./dobę w analizie podstawowej na 12 mg/kg mc./dobę), co także nie spowodowało zmiany wniosków w odniesieniu do wyników analizy podstawowej.

Populację docelową zdefiniowano zgodnie z zapisami uzgodnionego programu lekowego. Interwencję zdefiniowano zgodnie z ChPL Epidyolex. W analizie wpływu na budżet założono, wprowadzenie CBD do refundacji w ramach wnioskowanego programu lekowego w leczeniu DS i LGS jako terapii dodanej do leków stosowanych w SoC zdefiniowanym jako kombinacja leków przeciwpadaczkowych refundowanych i dostępnych w aptece po okazaniu recepty.

Przedłożona przez Wnioskodawcę analiza wpływu na budżet oparta jest na założeniach i oszacowaniach analizy ekonomicznej (koszty uwzględnione w ramach AWB zostały zaimplementowane z oszacowań modelu ekonomicznego), z tego względu ograniczenia opisane w ramach analizy ekonomicznej (m.in. brak uwzględnienia pacjentów, u których terapia będzie prowadzona za pomocą innej dawki niż dawka 10 mg/kg mc./dobę) mają zastosowanie również w przypadku analizy wpływu na budżet.

Głównym ograniczeniem AWB jest oszacowanie liczebności populacji docelowej, która nie odpowiada w pełni liczebności osób spełniającej kryteria włączenia do leczenia produktem leczniczym Epidyolex w ramach programu lekowego. Dodatkowo, brak jest spójności między liczebnością populacji docelowej oszacowanej w AWB Wnioskodawcy i danymi udostępnionymi przez NFZ.

## **7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez Wnioskodawcę**

Nie dotyczy. Wniosek dotyczy objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej (art. 24 ust.1 pkt. 1a).



## 8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Formułując zlecenie Minister Zdrowia zwrócił się do Agencji z prośbą o ocenę (AD.1), czy wymienione wskaźniki efektywności terapii w części „Monitorowanie leczenia” uzgodnionego programu lekowego, tj. projektu programu lekowego „Leczenie pacjentów z zespołem Lennox-Gastauta lub z zespołem Dravet (ICD-10: G40.4)”, są odpowiednio i wystarczające w celu oceny skuteczności terapii refundowanych w ramach ww. programu, a jeśli nie, to proszę o wskazanie dodatkowych wskaźników, które mogłyby zostać zastosowane w przypadku ww. terapii.

W tym miejscu przytoczono również, że na etapie uzgadniania programu lekowego wątpliwości pojawiły się szczególnie w zakresie punktu 3) Kryteria wyłączenia z programu 3) dodanie nowego leku do schematu leczenia przeciwpadaczkowego w przypadku braku adekwatnej odpowiedzi zgodnie z punktem 3.1 (nie dotyczy leków stosowanych krótkotrwale do przerywania napadu). Uprzejmie proszę o analizę (AD.2) czy po dodaniu nowego leku do schematu leczenia przeciwpadaczkowego jest możliwość rzetelnej oceny skuteczności leku finansowanego w programie lekowym. Dodać należy, że o skuteczności terapii decyduje liczba napadów określana przez pacjenta lub jego opiekuna, a taki sposób określania skuteczności budzi wątpliwości związane z brakiem możliwości kontroli stanu faktycznego (AD.3) i dużą możliwością nadużyć. Istotna jest również ilość kombinacji w politerapii – obecnie refundowanych jest 17 substancji czynnych mających zastosowanie w leczeniu kontroli napadów padaczkowych przy czym nie wszystkie leki zarejestrowane w tym wskazaniu są refundowane.

Dodatkowo zwrócono uwagę na wskazanie leku Epidyolex. Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego: Lek Epidyolex jest wskazany do stosowania w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennox-Gastauta (LGS) lub z zespołem Dravet (DS) jako lek wspomagający w skojarzeniu z klobazamem u pacjentów w wieku 2 lat lub starszych. Należy wskazać, że na wykazie leków refundowanych brak jest leków zawierających w swoim składzie substancję czynną klobazam. Wnioskodawca w piśmie z 14 kwietnia 2023 r. wskazał na niski koszt klobazamu i zadeklarował przedstawienie rozwiązań na dalszym etapie procedowania wniosku. Wy tłumaczenie w jaki sposób Wnioskodawca zapewni dostępność składnika terapii skojarzonej do dnia dzisiejszego nie zostało przedstawione.

### AD.1

Projekt wymienia monitorowanie następujących punktów końcowych:

- liczba napadów padaczkowych w miesiącu, liczba dni bez napadów; najdłuższy czas trwania napadu; objawy napadu; nazwa, liczba i dawki przyjmowanych leków przerywających napad (ocena parametrów na podstawie prowadzonego przez pacjenta dzienniczka);
- stężenia aminotransferazy alaninowej, asparaginianowej, bilirubiny całkowitej (po 1 miesiącu, po 3 miesiącach i po 6 miesiącach od pierwszego podania kannabidiolu);
- procentowa zmiana miesięcznej liczby napadów padaczkowych z ostatnich 6 miesięcy leczenia [%] w porównaniu z miesięczną liczbą napadów z okresu 6 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia kannabidiolem; liczba dni bez napadów; poprawa stanu klinicznego pacjenta w ocenie lekarza; działania niepożądane (po 6 miesiącach od pierwszego podania kannabidiolu, a następnie co 6 miesięcy leczenia, na podstawie prowadzonego dzienniczka napadów padaczkowych).

Należy wskazać, że w ramach badań klinicznych GPWCARE2 i GPWCARE3 stanowiącego rdzeń analizy klinicznej analizowano następujące punkty końcowe:

- Procentowa redukcja napadów drgawkowych względem wartości wyjściowych;
- Procentowa miesięczna redukcja napadów padaczkowych ogółem względem wartości wyjściowych;
- $\geq 50\%$  zmniejszenie częstości napadów drgawkowych;
- $\geq 75\%$  zmniejszenie częstości napadów drgawkowych;
- Osiągnięcie poprawy w ocenie ogólnego wrażenia zmiany stanu przez opiekuna (ang. Caregiver Global Impression of Change in Overall Impression);
- Liczba dni bez napadów drgawkowych/28 dni, zmiana względem wartości wyjściowych.

Mając na uwadze powyższe, analitycy Agencji zweryfikowali zapisy proponowanego programu lekowego, na podstawie których stwierdzono, że potencjalnie wszyscy pacjenci ze stwierdzonym klinicznie DS lub LGS, którzy zaczynają terapię kolejnym lekiem przeciwpadaczkowym (padaczka lekooporna) powinni rozpocząć prowadzenie dziennika napadów, z uwagi kryterium kwalifikacyjne nakładające rygor 6-miesięcznego

retrospektywnego sprawozdania z leczenia napadów padaczkowych. Wydaje się, że realizacja tego kryterium może być niemożliwa w warunkach rzeczywistej praktyki. Z uwagi na wyrażone zastrzeżenia dotyczące konieczności udokumentowania padaczki lekoopornej rozumianej jako prowadzenie przez pacjenta dzienniczka napadów padaczkowych przez pół roku przed włączeniem do leczenia kannabidiolem proponuję się rezygnację z tego kryterium włączenia.

#### Program lekowy a odnalezione rekomendacje refundacyjne

Analitycy Agencji podkreślają również, że zapis określający adekwatną odpowiedź na leczenie (co najmniej 30% redukcji liczby napadów w okresie ostatnich 6 miesięcy w porównaniu ze średnią miesięczną z 6 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia kannabidiolem w programie lekowym) jest zgodny z zapisami zagranicznych rekomendacji refundacyjnych (NICE 2019 i ZIN 2020) dotyczących warunków odstawienia kannabidiolu. W pozostałych odnalezionych rekomendacjach refundacyjnych podobny zapis nie funkcjonuje.

#### Program lekowy a badania GWPCARE

W ramach włączonych do niniejszej analizy badań klinicznych dodatkowo jednym z kryteriów włączenia było wystąpienie:

- co najmniej czterech napadów drgawkowych (napady toniczno-kloniczne, toniczne, kloniczne, atoniczne) w ciągu pierwszych 28 dni okresu początkowego bezpośrednio przed randomizacją (pacjenci z DS, badanie GWPCARE2);
- co najmniej dwóch napadów padaczkowych z upadkiem tygodniowo w ciągu pierwszych 28 dni okresu początkowego bezpośrednio przed randomizacją (pacjenci z LGS., badanie GWPCARE3).

W ramach kryteriów włączenia do programu lekowego nie odniesiono się do liczby napadów w okresie poprzedzającym rozpoczęcie terapii kannabidiolem.

#### Program lekowy a wykaz TLK

Należy podkreślić, że wnioskowana technologia medyczna ma być finansowana w ramach Funduszu Medycznego jako technologia lekowa o wysokiej wartości klinicznej (TLK)<sup>18</sup>, gdzie na wykazie sporządzonym przez AOTMiT<sup>19</sup> wśród wskaźników oceny efektywności terapii uwzględniono odsetki osób z co najmniej 50% zmniejszeniem częstości napadów padaczkowych (analogicznie jak w badaniach GPWCARE2 i GPWCARE3 – gdzie oceniano ten punkt końcowy po 14 tygodniach (ok. 3,2 msc) od rozpoczęcia terapii), bez odniesienia się do pacjentów z co najmniej 30% zmniejszeniem częstości napadów.

Dodatkowo, wskaźnikiem oceny efektywności terapii Epidyolem określonym w wykazie TLK, stanowiącym zarazem pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniach, była procentowa zmiana względem wartości wyjściowych liczby napadów padaczkowych występujących w ciągu 28 pierwszych dni leczenia.

We wnioskowanym programie lekowym istnieje podobny zapis dotyczący procentowej zmiany miesięcznej liczby napadów padaczkowych, jednak mierzony on jest dopiero po 6 miesiącach od pierwszego podania kannabidiolu.

Biorąc pod uwagę powyższe, wymienione wskaźniki efektywności terapii we wnioskowanym programie lekowym nie są tożsame ze wskaźnikami określonymi w wykazie TLK ( $\geq 30\%$  vs  $\geq 50\%$  w zakresie kryterium odpowiedzi na leczenie oraz 6 msc vs 3,2 msc i 28 dni w zakresie punktu czasowego dotyczącego oceny liczby napadów padaczkowych), co tym samym nie pozwala na określenie efektywności terapii wg wykazu TLK.

Należy przy tym mieć na uwadze, że w wymienionym wyżej wykazie określono także oczekiwane korzyści zdrowotne przypisane do odpowiednich wskaźników oceny efektywności terapii, których zakres procentowy odpowiada skrajnym wynikom z badań w populacji łącznej, bez wyszczególnienia wyników leczenia u pacjentów leczonych w skojarzeniu z klobazamem.

## **AD.2**

Na podstawie analizy protokołu badania klinicznego oraz publikacji analitycy Agencji zwracają uwagę, że aktualnie nie ma możliwości sformułowania jednoznacznej odpowiedzi, czy po dodaniu nowego leku do schematu leczenia przeciwpadaczkowego jest możliwość rzetelnej oceny skuteczności leku finansowanego w programie lekowym. Mając jednak na uwadze metody statystyczne<sup>20</sup> pozwalające na matematyczną eliminację wpływu czynników zakłócających w rodzaju *treatment switching* zaproponowano brzmienie atrybutu

<sup>18</sup>MZ, Lista technologii lekowych o wysokiej wartości klinicznej: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/lista-technologii-lekowych-o-wysokiej-wartosci-klinicznej>

<sup>19</sup>AOTMiT, Wykaz TLK: [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz\\_tk/Wykaz\\_TLK.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tk/Wykaz_TLK.pdf)

<sup>20</sup> krańcowe modele strukturalne (MSM, *marginal structural models*) z wykorzystaniem odwrotnego prawdopodobieństwa ważenia cenzorującego (IPCW, *inverse probability of censoring weighting*); **dostosowanie dwustopniowe** oraz modele strukturalne z zachowaniem rangi (RPSFTM, *rank preserving structural failure time models*) z wykorzystaniem oszacowania g

pozwalającego na znakowanie czasem faktu modyfikacji zmiany leczenia w ramach AED, co umożliwi dokonanie oceny efektu działania kannabidiolu.

W protokole badania GWPCARE2<sup>21</sup> i GWPCARE3<sup>22</sup> wskazano, iż:

- Dawki jakichkolwiek jednocześnie stosowanych AED musiały być stabilne przez co najmniej cztery tygodnie przed badaniem przesiewowym i musiały pozostać stabilne przez cały okres badania. W przypadku stwierdzenia zmiany stężeń w osoczu jednocześnie podawanych AED po podaniu CBD, dawkowanie współistniejących AED można było modyfikować w zależności od potrzeb klinicznych, po omówieniu z doradcą medycznym sponsora.
- Stosowanie leków ratunkowych było dozwolone w razie potrzeby.
- Wszelkie terapie nefarmakologiczne (np. dieta ketogeniczna, stymulacja nerwu błędnego) również musiały być stabilne do czterech tygodni przed badaniem przesiewowym i przez cały czas trwania badania.
- Następujące terapie były zabronione na czas trwania badania, począwszy od uzyskania zgody pacjenta na udział (Jednak żaden pacjent przyjmujący te leki po badaniu przesiewowym nie powinien być wycofany z badania, chyba że istnieją obawy dotyczące bezpieczeństwa. W stosownych przypadkach, zostanie wzięty pod uwagę możliwy wpływ tych leków na pierwszorzędowy punkt końcowy.):
  - Wszelkie nowe leki lub interwencje na padaczkę (w tym dieta ketogeniczna i stymulacja nerwu błędnego) lub zmiany w dawkowaniu;
  - Rekreacyjna lub lecznicza marihuana lub syntetyczne leki na bazie kannabinoidów (w tym Sativex) w ciągu trzech miesięcy przed badaniem lub w jego trakcie;
  - Każdy inny lek przyjmowany w ramach badania klinicznego w ciągu sześciu miesięcy przed włączeniem do badania lub w trakcie badania;
  - Długotrwałe ogólnoustrojowe stosowane steroidy (z wyjątkiem leków wziewnych stosowanych w leczeniu astmy) lub inne leki stosowane codziennie, o których wiadomo, że zaostrzają padaczkę. Wyjątkiem będą leki profilaktyczne, na przykład na idiopatyczny zespół nerczycowy lub astmę (tylko GWPCARE3);
  - Felbamat, który był przyjmowany krócej niż rok przed badaniem przesiewowym.

### AD.3

Rzeczywiście sposób określania skuteczności proponowany w programie na podstawie prowadzonego przez pacjenta dzienniczka napadów padaczkowych budzi wątpliwości związane z brakiem możliwości kontroli stanu faktycznego. Należy jednak zauważyć, że jest to typowy sposób określenia skuteczności leczenia napadów padaczkowych niezależnie od jednostki chorobowej, w przebiegu której występują. Niemniej, analitycy podjęli działania w celu sformułowania propozycji alternatywnej możliwości monitorowania obciążenia chorobą.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono przegląd literatury Banote 2022<sup>23</sup>, w którym opisano postępy w zakresie selekcji biomarkerów możliwych do pozyskania w badaniach laboratoryjnych do monitorowania stanu w padaczcze.

- **Enolaza swoista dla neuronów** zwiększa się i odzwierciedla częstość napadów, była również związana z czasem trwania napadu u dzieci. W niektórych pracach raportowano również korelacje z ciężkością i częstością napadów dla metaloproteinazy w surowicy (MMP-9).
- W różnych badaniach stężenie **IL-6** w surowicy wiązano z nasileniem napadów padaczkowych i proponowano je jako marker ciężkiej padaczki. Podobnie, **IL-8** również odgrywa rolę w nasileniu napadów. Inne cytokiny związane z obciążeniem napadowym obejmują **IL-1, IL-10, IL-17a, TNF- $\alpha$** .
- Zwraca się uwagę na enzymy mięśniowe – kinaza kreatynowa (CK) i mlecza. Zmiany te są jednak przejściowe, przez co nie są zbyt przydatne jako wskaźniki odpowiedzi na terapię.

Po konsultacji z ekspertami klinicznymi do rozważenia pozostaje poszerzenie pakietu badań przy monitorowaniu skuteczności leczenia o enolazę i interleukiny.

<sup>21</sup> Dostępny na stronie <https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/fullarticle/2762458> [dostęp: 20.07.2023 r.]

<sup>22</sup> Dostępny na stronie [https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1714631?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%20%200www.ncbi.nlm.nih.gov](https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1714631?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200www.ncbi.nlm.nih.gov) [dostęp: 20.07.2023 r.]

<sup>23</sup> Banote RK, Akel S, Zelano J. Blood biomarkers in epilepsy. Acta Neurol Scand. 2022 Oct;146(4):362-368. doi: 10.1111/ane.13616. Epub 2022 Apr 11. PMID: 35411571; PMCID: PMC9790299. <https://doi.org/10.1111/ane.13616>

Ponadto analitycy Agencji zgłaszają następujące uwagi do zapisów wnioskowanego programu lekowego:

- Zarówno wnioskowane wskazanie jak i wskazanie rejestracyjne leku Epidyolex dotyczące leczenia w przebiegu DS i LGS, gdzie wnioskowana technologia medyczna stanowi lek wspomagający w skojarzeniu z klobazamem, nie precyzuje dawkowania klobazamu, w tym schematu dostosowywania dawki, jak i również czasu rozpoczęcia leczenia klobazamem.
- Z uwagi na niesprecyzowanie czasu rozpoczęcia terapii leczenia klobazamem we wnioskowanym programie lekowym, niewyjaśnioną kwestią pozostaje tym samym rodzaj leczenia rozpoczynanego przez pacjenta, tj. wyjściowa terapia skojarzona vs terapia skojarzona na późniejszym etapie leczenia. Dodatkowo, zapisy wnioskowanego programu lekowego nie precyzują ścieżki postępowania w przypadku pacjentów leczonych z wykorzystaniem klobazamu, którzy w ramach programu otrzymają dodatek do terapii w postaci kannabidiolu, w tym nie określono czy warunkiem włączenia do programu jest stabilizacja stanu pacjenta podczas leczenia klobazamem, jeśli tak to również nie określono jak długo należy stosować klobazam przed dodaniem kannabidiolu.
- Pozostając w obszarze pacjentów z historią leczenia z wykorzystaniem klobazamu, którzy w ramach programu otrzymają ponownie leczenie klobazamem oraz lek wspomagający kannabidiol, nie sprecyzowano postępowania w przypadku wystąpienia u pacjenta w przeszłości nietolerancji lub braku odpowiedzi na klobazam oraz czy może to stanowić kryterium wyłączenia z programu. Należy przy tym podkreślić, że jeśli do programu będą włączani pacjenci z wcześniejszą nietolerancją lub odnotowywanym brakiem odpowiedzi na klobazam, należałoby określić metody monitorowania leczenia klobazamem ze względu na możliwe nadużycia.
- Zapisy wnioskowanego programu lekowego nie precyzują również postępowania w przypadku wystąpienia nietolerancji na klobazam w trakcie leczenia w ramach wnioskowanego programu lekowego, w tym czy nietolerancja na klobazam będzie skutkowałą przerwaniem leczenia w programie lub czy będzie istniała możliwość leczenia kannabidiolem w monoterapii jeśli u pacjenta obserwuje się poprawę stanu klinicznego.
- Kryteria kwalifikacji dotyczące wnioskowanego programu lekowego uwzględniają rozpoznanie kliniczne zespołu Lennox-Gastauta lub zespołu Dravet, w którym napady padaczkowe nie są w pełni kontrolowane przez obecne leki przeciwpadaczkowe. Należy przy tym podkreślić, że zapis nie precyzuje zakresu stosowanych leków oraz linii leczenia. Mając na uwadze odnalezioną pracę Gunning 2020<sup>24</sup>, w której dokonano oceny skuteczności i profilu bezpieczeństwa kannabidiolu u pacjentów z zespołem Lennox-Gastauta (LGS) i zespołem Dravet (DS) przyjmujących klobazam na podstawie czterech randomizowanych, kontrolowanych badań 3 fazy (GWPCARE3, GWPCARE4, GWPCARE1B, GWPCARE2), w przypadku grupy stosującej klobazam w DS mediana liczby wcześniej stosowanych leków przeciwpadaczkowych wynosiła 4, natomiast w przypadku LGS 5.
- W przypadku kryterium wyłączenia – „wystąpienie zagrażającej życiu albo nieakceptowalnej toksyczności pomimo zastosowania adekwatnego postępowania” – warto rozważyć dodanie zapisu wskazującego, że leczenie prowadzone jest zgodnie z ChPL Epidyolex, gdzie wskazano zasady odstawienia kannabidiolu.
- Dla formalności można rozważyć dodanie zapisu, iż w przypadku pacjentów niebędących w stanie prowadzić odpowiedniego dzienniczka, taki dzienniczek prowadzi jego opiekun.
- Zgodnie z uwagą MZ, klobazam nie jest obecnie finansowy ze środków publicznych. W przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej należałoby określić sposób finansowania klobazamu.

<sup>24</sup> Gunning B, Mazurkiewicz-Beldzińska M, Chin RFM, Cannabidiol in conjunction with clobazam: analysis of four randomized controlled trials. Acta Neurol Scand. 2021;143:154–163. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7821324/pdf/ANE-143-154.pdf>



## 9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Epidyolex (kannabidiol) stosowanego u chorych z LGS lub DS przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Australia – <https://www.health.gov.au> oraz <https://www.pbs.gov.au/medicinesstatus/home.html>
- Francja – <https://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <https://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Irlandia – <https://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <https://www.cadth.ca/> oraz <https://www.pcodr.ca>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Nowa Zelandia – <https://www.pharmac.health.nz>
- Szkocja – <https://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <https://www.awmsg.org/>
- Wielka Brytania – <https://www.nice.org.uk/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 13.07.2023 przy zastosowaniu słów kluczowych „Epidyolex” oraz „kannabidiol”. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 12 dokumentów siedmiu agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia.

W rekomendacji pozytywnej francuskiego HAS (HAS 2020) zwraca się uwagę, że korzyści kliniczne ze stosowania preparatu Epidyolex we wskazaniach dopuszczonych do obrotu są znaczne, a także, iż Epidyolex zapewnia niewielką kliniczną wartość dodaną, jako leczenie wspomagające napadów związanych z LGS lub DS, w połączeniu z klobazamem, u pacjentów w wieku 2 lat i starszych. PBAC 2020 wydał pozytywną rekomendację dot. zastosowania leku Epidyolex w pacjentów z DS wskazując, że kannabidiol prawdopodobnie będzie efektywny kosztowo przy zaproponowanej cenie.

W rekomendacjach pozytywnych warunkowo, zaleca się refundację leku Epidyolex przy określonej cenie produktu (NICE 2019, SMC 2020 i ZIN 2020) oraz, że częstotliwość napadów padaczkowych powinna być sprawdzana, a kannabidiol odstawiony, jeśli ich częstość nie spadnie o co najmniej 30% w porównaniu z 6 miesiącami przed rozpoczęciem leczenia (NICE 2019 i ZIN 2020).

W Irlandii (NCPE 2021) oraz Australii (PBAC 2020 – dot. LGS) pierwotnie wydano negatywne rekomendacje refundacyjne uzasadniając decyzje nieakceptowalnym stosunkiem efektów do kosztów. Jednakże po negocjacjach cenowych ostatecznie zatwierdzono finansowanie leku w obu państwach.

W 2021 roku w Niemczech wskazano, iż kannabidiol jest tzw. lekiem sierocym, czyli lekiem dopuszczonym do leczenia rzadkiej choroby i nie oceniono dodatkowej korzyści medycznej w porównaniu z odpowiednią terapią porównawczą. Ostatecznie G-BA wydało pozytywną opinię na temat finansowania kannabidiolu w leczeniu LGS i DS.

Na stronie Walijskiej Agencji HTA AWMSG wskazano, że Epidyolex stosowany w terapii LGS i DS spełnia kryteria wykluczenia AWMSG ze względu na ocenę przeprowadzoną przez NICE<sup>25</sup>.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegóły.

**Tabela 47. Rekomendacje refundacyjne dla Epidyolex (kannabidiol)**

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
HAS 2020 (Francja)	Jako terapia wspomagająca napadów związanych z LGS lub DS, w połączeniu z klobazamem, u pacjentów w wieku 2 lat i starszych.	<b>Rekomendacja pozytywna</b> Poprawa terapeutyczna w leczeniu napadów związanych z LGS lub DS u pacjentów w wieku 2 lat i starszych. Komitet uznaje, że korzyści kliniczne ze stosowania preparatu Epidyolex (kannabidiol) we wskazaniach dopuszczonych do obrotu są znaczne. Komitet uważa, że Epidyolex (kannabidiol) zapewnia niewielką kliniczną wartość dodaną, jako leczenie wspomagające napadów związanych z LGS lub DS, w połączeniu z klobazamem, u pacjentów w wieku 2 lat i starszych. Komitet ostrzega, że wielodawkowe fiołki z dwoma urządzeniami dozującymi są wyskalowane w ml, podczas gdy dawka jest wyrażona w mg i wymaga przeliczenia (z mg na ml), co zwiększa ryzyko błędów lekarskich i przedawkowania. Komitet podkreśla również, jak ważne jest

<sup>25</sup> <https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/cannabidiol-epidyolex/> [dostęp: 13.07.2023 r.]

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		zapewnienie jasnego sformułowania dotyczącego dawkowania na receptce lekarskiej oraz zapewnienie odpowiednich informacji osobom odpowiedzialnym za wydawanie i podawanie leku Epidyolex (kannabidiolu), w tym pracownikom służby zdrowia i rodzinie dziecka.
IQWIG 2021 (Niemcy)	Leczenie pacjentów w wieku 2 lat i starszych z napadami padaczkowymi związanymi z LGS.	W opracowaniu IQWIG wskazano, iż kannabidiol jest tzw. lekiem sierocym, czyli lekiem dopuszczonym do leczenia rzadkiej choroby. Dopóki obrót danego leku w ramach ustawowego systemu ubezpieczenia zdrowotnego w ciągu 12 miesięcy kalendarzowych wynosi maksymalnie 50 mln euro, nie trzeba przedstawiać żadnych dowodów korzyści medycznej, ani dodatkowej korzyści medycznej w porównaniu z odpowiednią terapią porównawczą. G-BA wydało pozytywną opinię na temat finansowania kannabidiolu w leczeniu LGS <sup>26</sup> , wskazując na: <ul style="list-style-type: none"> <li>• brak wpływu na śmiertelność (w badaniu nie wystąpiły zgony);</li> <li>• pozytywny wpływ na chorobowość (korzyści w redukcji napadów i poprawie stanu zdrowia);</li> <li>• brak danych do oceny jakości życia związanej ze zdrowiem;</li> <li>• negatywny wpływ terapii z zakresie działań niepożądanych (SAE i przerwanie leczenia z powodu AE dla dawki poniżej 20 mg/kg na dobę).</li> </ul>
	Leczenie pacjentów w wieku 2 lat i starszych z napadami padaczkowymi związanymi z DS.	W opracowaniu IQWIG wskazano, iż kannabidiol jest tzw. lekiem sierocym, czyli lekiem dopuszczonym do leczenia rzadkiej choroby. Dopóki obrót danego leku w ramach ustawowego systemu ubezpieczenia zdrowotnego (GKV) w ciągu 12 miesięcy kalendarzowych wynosi maksymalnie 50 mln euro, nie trzeba przedstawiać żadnych dowodów korzyści medycznej, ani dodatkowej korzyści medycznej w porównaniu z odpowiednią terapią porównawczą. G-BA wydało pozytywną opinię na temat finansowania kannabidiolu w leczeniu DS <sup>27</sup> , wskazując na: <ul style="list-style-type: none"> <li>• brak wpływu na śmiertelność (w badaniu nie wystąpiły zgony);</li> <li>• pozytywny wpływ na chorobowość (korzyści w redukcji napadów i poprawie stanu zdrowia);</li> <li>• brak danych do oceny jakości życia związanej ze zdrowiem;</li> <li>• negatywny wpływ terapii z zakresie działań niepożądanych (przerwanie leczenia z powodu AE dla dawki poniżej 20 mg/kg na dobę).</li> </ul>
NCPE 2021 (Irlandia)	Jako leczenie wspomagające napadów padaczkowych związanych z LGS w skojarzeniu z klobazamem u pacjentów w wieku 2 lat i starszych.	<b>Rekomendacja negatywna*</b> Zaleca się pełną HTA w celu oceny skuteczności klinicznej i opłacalności NCPE zalecił, aby kannabidiol (Epidyolex) nie był brany pod uwagę przy refundacji, chyba że zostanie poprawiona efektywność kosztowa w porównaniu z istniejącymi metodami leczenia. *Ostatecznie zatwierdzono refundację leku po poufnych negocjacjach cenowych.
	Jako leczenie wspomagające napadów związanych z DS w połączeniu z klobazamem u pacjentów w wieku dwóch lat i starszych.	<b>Rekomendacja negatywna*</b> Zaleca się pełną HTA w celu oceny skuteczności klinicznej i opłacalności NCPE zalecił, aby kannabidiol (Epidyolex) nie był brany pod uwagę przy refundacji, chyba że zostanie poprawiona efektywność kosztowa w porównaniu z istniejącymi metodami leczenia. *Ostatecznie zatwierdzono refundację leku po poufnych negocjacjach cenowych.
NICE 2019 (Anglia)	W skojarzeniu z klobazamem w leczeniu napadów padaczkowych związanych z LGS.	<b>Rekomendacja pozytywna warunkowa</b> Kannabidiol z klobazamem jest zalecany jako opcja leczenia napadów związanych z LGS u osób w wieku 2 lat i starszych, tylko jeśli: <ul style="list-style-type: none"> <li>• częstotliwość napadów padaczkowych będzie sprawdzana co 6 miesięcy, a kannabidiol zostanie odstawiony, jeśli ich częstość nie spadnie o co najmniej 30% w porównaniu z 6 miesiącami przed rozpoczęciem leczenia;</li> <li>• firma dostarczy kannabidiol zgodnie z umową handlową.</li> </ul> Obecne leczenie LGS obejmuje leki przeciwpadaczkowe. Osoby z LGS otrzymywałyby kannabidiol z klobazamem, gdyby ich napady padaczkowe nie były wystarczająco dobrze kontrolowane po wypróbowaniu 2 lub więcej leków przeciwpadaczkowych. Badania kliniczne pokazują, że kannabidiol zmniejsza liczbę napadów padaczkowych bez upadków w porównaniu ze standardową opieką. Szacunki opłacalności są niepewne dla kannabidiolu z powodu niektórych założeń w modelu firmy. Szacunki opłacalności nie obejmują korzyści wynikających z: <ul style="list-style-type: none"> <li>• zmniejszenia liczby napadów padaczkowych bez upadku,</li> <li>• poprawy jakości życia rodzeństwa osób z LGS.</li> </ul> Biorąc pod uwagę zarówno niepewność, jak i nieuwzględnienie wszystkich korzyści, kannabidiol jest uważany za odpowiednie wykorzystanie zasobów NHS i jest zalecany jako opcja leczenia LGS w ramach NHS.

<sup>26</sup> [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4790/2021-04-15\\_AM-RL-XII\\_Cannabidiol-LGS\\_D-596\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4790/2021-04-15_AM-RL-XII_Cannabidiol-LGS_D-596_BAnz.pdf) [dostęp: 13.07.2023 r.]

<sup>27</sup> [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4789/2021-04-15\\_AM-RL-XII\\_Cannabidiol\\_D-595\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4789/2021-04-15_AM-RL-XII_Cannabidiol_D-595_BAnz.pdf) [dostęp: 13.07.2023 r.]



Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
	W skojarzeniu z klobazamem w leczeniu napadów padaczkowych związanych z DS.	<p><b>Rekomendacja pozytywna warunkowa</b></p> <p>Kannabidiol z klobazamem jest zalecany jako opcja leczenia napadów związanych z DS u osób w wieku 2 lat i starszych, tylko jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• częstość napadów drgawkowych będzie sprawdzana co 6 miesięcy, a kannabidiol zostanie odstawiony, jeśli częstość nie spadnie o co najmniej 30% w porównaniu z 6 miesiącami przed rozpoczęciem leczenia;</li> <li>• firma dostarcza kannabidiol zgodnie z umową handlową.</li> </ul> <p>Obecne leczenie DS obejmuje leki przeciwpadaczkowe. Osoby z DS otrzymywałyby kannabidiol z klobazamem, gdyby ich napady drgawkowe nie były wystarczająco dobrze kontrolowane po wypróbowaniu 2 lub więcej leków przeciwpadaczkowych.</p> <p>Badania kliniczne pokazują, że kannabidiol zmniejsza liczbę napadów konwulsyjnych i niedrgawkowych w porównaniu ze standardową opieką.</p> <p>Szacunki opłacalności są niepewne dla kannabidiolu z powodu niektórych założeń w modelu firmy. Szacunki opłacalności nie obejmują korzyści wynikających z:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zmniejszenia liczby napadów niedrgawkowych;</li> <li>• skrócenia czasu trwania napadów drgawkowych;</li> <li>• poprawy jakości życia rodzeństwa osób z DS.</li> </ul> <p>Biorąc pod uwagę zarówno niepewność, jak i nieuwzględnienie wszystkich korzyści, kannabidiol jest uważany za odpowiednie wykorzystanie zasobów NHS i jest zalecany jako opcja leczenia DS w ramach NHS.</p>
<b>PBAC 2020 (Australia)</b>	Leczenie pacjentów w wieku 2 lat i starszych z napadami padaczkowymi związanymi z LGS lub DS.	<p><b>PBAC 2020</b></p> <p><u>Odroczenie rekomendacji</u></p> <p>PBAC odroczył wydanie rekomendacji dotyczącej umieszczenia na liście leków refundowanych kannabidiolu w leczeniu DS i LGS w połączeniu z innymi lekami przeciwpadaczkowymi w ramach PBS, aby umożliwić konsultacje z zainteresowanymi stronami na temat roli kannabidiolu w leczeniu tych rzadkich postaci padaczki. PBAC uznał, że wymagane jest dalsze wyjaśnienie klinicznego miejsca kannabidiolu w terapii w celu określenia odpowiednich kryteriów włączenia i wyłączenia, opłacalności i finansowych skutkach refundacji kannabidiolu w ramach PBS.</p> <p><b>Rekomendacja pozytywna (DS)</b></p> <p>Ostatecznie PBAC zalecił umieszczenie kannabidiolu na liście leków refundowanych w leczeniu DS w połączeniu z co najmniej dwoma innymi lekami przeciwpadaczkowymi refundowanymi w ramach PBS. PBAC uznał, że właściwym miejscem w terapii kannabidiolu jest leczenie trzeciego rzutu i, że kannabidiol prawdopodobnie będzie efektywny kosztowo przy zaproponowanej cenie, która jest niższa niż w przypadku styrypentolu lub nie jest znacząco wyższy niż w przypadku styrypentolu. PBAC uznał, że wpływ finansowy można wiarygodnie oszacować na podstawie liczby kwalifikujących się pacjentów w tej małej, dobrze zdefiniowanej populacji.</p> <p><b>Rekomendacja negatywna (LGS)</b></p> <p>PBAC nie zalecił umieszczenia kannabidiolu w leczeniu LGS w ramach PBS. PBAC uznał miejsce w terapii jako leczenie trzeciego rzutu za właściwe, ale efektywność kosztowa kannabidiolu w przypadku LGS pozostawała niepewna. PBAC uznał, że szacunki finansowe przedstawione we wniosku były wysokie i niepewne oraz, że potrzebne są dalsze informacje, aby odpowiednio zdefiniować tę potencjalnie dużą, heterogeniczną populację pacjentów (patrz niżej PBAC 2022).</p>
<b>PBAC 2022 (Australia)</b>	Leczenia pacjentów w wieku 2 lat i starszych z napadami padaczkowymi związanymi z LGS.	<p><b>PBAC Lipiec 2022/ uwzględnia poprawkę z sierpnia 2022</b></p> <p>PBAC <b>nie zalecił umieszczenia</b> kannabidiolu na wykazie leków refundowanych w terapii napadów padaczkowych związanych z LGS u pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli napadów za pomocą co najmniej dwóch innych leków przeciwpadaczkowych, ponieważ oszacowany współczynnik efektywności kosztowej był niedopuszczalnie wysoki po zaproponowanej cenie.</p> <p><b>Poprawka z sierpnia 2022</b></p> <p>Ostatecznie PBAC <b>zalecił umieszczenie</b> kannabidiolu na liście leków refundowanych w terapii napadów padaczkowych związanych z LGS u pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli napadów za pomocą co najmniej dwóch innych leków przeciwpadaczkowych. PBAC uznał, że zmieniona propozycja umieszczenia leku na liście leków refundowanych przedstawiona przez sponsora rozwiązała nierozstrzygnięte obawy dotyczące efektywności kosztowej kannabidiolu.</p>
<b>SMC 2020 (Szkocja)</b>	Do stosowania jako terapia wspomagająca w napadach związanych z LGS, w połączeniu z klobazamem, u pacjentów w wieku 2 lat i starszych.	<p><b>Rekomendacja pozytywna warunkowa</b></p> <p>Decyzja pozytywna dotyczy sytuacji porozumienia w zakresie podziału ryzyka (PAS. Ang. Patient Access Scheme) zapewniającego kosztową efektywność lub gdy cena będzie równa lub niższa cenie wynikającej z PAS.</p> <p>W dwóch badaniach III fazy, kontrolowanych placebo, kannabidiol zmniejszał częstość napadów padaczkowych w podgrupie dzieci i dorosłych (w wieku od 2 do 55 lat) leczonych klobazamem z LGS, który był niewystarczająco kontrolowany innymi lekami przeciwpadaczkowymi.</p>
	Do stosowania jako leczenie wspomagające w napadach związanych z DS, w połączeniu	<p><b>Rekomendacja pozytywna warunkowa</b></p> <p>Decyzja pozytywna dotyczy sytuacji porozumienia w zakresie podziału ryzyka (PAS. Ang. Patient Access Scheme) zapewniającego kosztową efektywność lub gdy cena będzie równa lub niższa cenie wynikającej z PAS.</p>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
	z klobazamem, u pacjentów w wieku 2 lat i starszych.	W dwóch badaniach fazy III, kontrolowanych placebo, kannabidiol zmniejszał częstość napadów drgawkowych w podgrupie dzieci (w wieku od 2 do 18 lat) leczonych klobazamem z DS, który był niewystarczająco kontrolowany innymi lekami przeciwpadaczkowymi.
<b>ZIN 2022 (Holandia)</b>	Leczenie uzupełniające dla pacjentów w wieku 2 lat i starszych z opornym na leczenie LGS lub opornym na leczenie DS.	<p><b>Pozytywna warunkowa</b></p> <p>Kannabidiol można umieścić na liście leków refundowanych. ZIN stwierdza, że dodanie kannabidiolu w połączeniu z klobazamem do standardowego leczenia ma wartość dodaną w porównaniu do samego standardowego leczenia. Nadal nie ma pewności co do długoterminowych skutków leczenia. Ponadto istnieje niepewność co do użyteczności kosztowej leku. Zorginstituut zaleca obniżenie ceny o co najmniej 20%. W negocjacjach cenowych należy również wziąć pod uwagę, że w krótkim terminie można spodziewać się rozszerzenia wskazań leku. ZIN zaleca stosowanie obniżenia ceny w negocjacjach w przypadku wzrostu wolumenu. Komitet Doradczy ds. Pakietów jest zdania, że sam powyższy rabat cenowy jest niewystarczający, aby uzyskać społecznie akceptowalną cenę. Komitet jest zdania, że zastosowanie ma kwota poniżej wartości referencyjnej wynoszącej 80 000 EUR na QALY. Z tego powodu Komitet uważa, że obniżenie ceny o co najmniej 25% jest właściwe. Jeżeli wniosek o refundację kannabidiolu (Epidyolex) zostanie uwzględniony w pakiecie podstawowym po udanej negocjacji cenowej, rekomenduje się następujący warunek refundacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wyłącznie dla ubezpieczonego stosującego kannabidiol jako terapię wspomagającą w leczeniu napadów związanych z LGS lub DS w skojarzeniu z klobazamem u pacjentów w wieku 2 lat i starszych. Leczenie należy przerwać, jeśli po 6 miesiącach leczenia podtrzymującego częstość napadów nie zmniejszyły się o co najmniej 30%.</li> </ul>

**HAS** - Haute Autorité de Santé; **IQWiG** - Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; **NCPE** - National Centre for Pharmacoeconomics; **NICE** - National Institute for Health and Excellence; **PBAC** - Pharmaceutical Benefits Advisory Committee; **SMC** - Scottish Medicines Consortium; **ZIN** - Zorginstituut Nederland.

## 10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 48. Warunki finansowania wnioskowanego leku Epidyolex (kannabidiol) w ocenianym wskazaniu ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

W powyższej tabeli pogrubioną czcionką zaznaczono kraje o zbliżonym do Polski PKB per capita. Wg Komunikatu Prezesa Agencji: <http://www.aotm.gov.pl/www/komunikat-wykaz-krajow-pkb-zblizone-polska-2018/> [dostęp: 18.07.2023 r.].

Źródło: Wniosek refundacyjny Epidyolex



## 11. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 15.05.2023 r., znak PLR.4500.44.2023.15.JWI (data wpływu do AOTMiT 15.05.2023 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 2555, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Epidyolex (kannabidiol), r-r doustny, 100 mg/ml, 1 but. 100 ml + 2 strzyk. 1 ml + 2 strzyk. 5 ml, GTIN: 05055813900103,

w ramach nowego programu lekowego „Leczenie pacjentów z zespołem Lennox-Gastauta lub z zespołem Dravet (ICD-10: G40.4)”.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 6 czerwca 2023 r., znak OT.423.1.19.2023.15.MKS. Wnioskodawca przekazał uzupełnienia w dniu 28.06.2023 r.

### Problem zdrowotny

Zespół Dravet (DS) – ciężka miokloniczna padaczka niemowląt, zespół ten jest wywołany mutacją genu SCN1A kodującego kanał sodowy (zaburzenie tego samego genu występuje w uogólnionej padaczce z drgawkami gorączkowymi). Etiologia około 20% pacjentów z DS pozostaje nieznana i prawdopodobnie biorą w tym udział dodatkowe geny. Rzadziej stwierdza się nieprawidłowości w genach: SCN9A, SCN2B, PCDH19, GABRG2, GABRA1 i STXBP1.

Zespół Lennox-Gastauta (LGS) – nie znaleziono pojedynczej przyczyny występowania zespołu. Uważa się, że około 2/3 przypadków jest związanych z istniejącymi zaburzeniami neurologicznymi, np. nieprawidłowy rozwój kory mózgowej (dysplazja korowa), wrodzone infekcje, udar mózgu, uraz, zmniejszone zaopatrzenie w tlen przed porodem (niedotlenienie okołoporodowe) lub infekcje ośrodkowego układu nerwowego, takie jak zapalenie mózgu lub zapalenie opon mózgowych. U wielu chorych z zespołem LGS występuje epilepsja rozpoczynająca się w okresie niemowlęcym (skurcze dziecięce) lub choroba pokrewna – zespół Westa, przed pojawieniem się klinicznych cech LGS. Genetycznej predyspozycji LGS dotychczas nie ujawniono.

DS: Częstość występowania około 1/20 000 urodzeń. Częstość występowania szacuje się na niepewną, prawdopodobnie około 3/100 000. Uważa się, że DS odpowiada za około 7% wszystkich ciężkich padaczek rozpoczynających się przed ukończeniem 3 roku życia.

LGS: Częstość występowania około 1/4000 urodzeń. Szacunki rozpowszechnienia są niepewne, prawdopodobnie około 15/100 000. Uważa się, że LGS odpowiada za 1-4% wszystkich padaczek dziecięcych. U blisko połowy chorych jest on konsekwencją ewoluowania zespołu Westa.

Rokowanie w DS jest złe. Napady utrzymują się, występują także zmiany w badaniu neurologicznym (uogólniona niezgrabność, drżenie, niekiedy ataksja i objawy piramidowe) oraz ciężkie upośledzenie umysłowe w 50% przypadków. DS ma przebieg progresywny, zarówno co do częstości napadów, jak i objawów neurologicznych, prowadząc do zgonu. Leczenie przeciwdrgawkowe jest mało skuteczne.

Spośród zespołów padaczkowych wieku dziecięcego zespół LGS należy do zespołów o najcięższym przebiegu. Ze względu na lekooporność, rokowanie, zarówno co do ustąpienia napadów, jak i rozwoju dziecka, jest niepomyślne. Śmiertelność w tym zespole waha się od 3 do 7%. Większość pacjentów (90%) ma napady w ciągu całego życia, ponieważ leki nie kontrolują w pełni napadów, a kłopoty intelektualno-behawioralne wymagają stałej opieki nad chorym. Współistniejące choroby neurologiczne, w tym przedłużające się napady padaczkowe i stan padaczkowy, są skorelowane ze śmiertelnością, a zwłaszcza nagłą nieoczekiwaną śmiercią w padaczce.

### Rekomendacje i wytyczne kliniczne

CBD rekomendowany jest przez wytyczne polskie PTE 2019 (wytyczne dot. leczenia dorosłych pacjentów), jako terapia dodana w III linii leczenia LGS oraz DS. Autorzy szkockiej rekomendacji SIGN 2021 wskazują, że CBD można rozważyć jako terapię wspomagającą w połączeniu z CLB dla dzieci powyżej 2 r.ż. w obu zespołach padaczkowych będących przedmiotem niniejszej oceny. W przypadku wytycznych NICE 2022 połączenie CBD z CLB należy rozważyć u dzieci powyżej 2 r.ż. jako opcję leczenia uzupełniającego drugiego rzutu w przypadku DS lub jako leczenie trzeciego rzutu w leczeniu napadów padaczkowych związanych z LGS.

W stanowisku AES z 2022 r. autorzy wskazują, że CBD jest skuteczny w leczeniu pacjentów w wieku jednego roku i starszych z napadami zarówno w zespole LGS, jak i DS.

### Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca wskazał, że komparatorem dla ocenianej interwencji jest dowolne standardowe postępowanie terapeutyczne. Analitycy Agencji uważają wybór wnioskodawcy za prawidłowy. Wskazane sposób postępowania jest rekomendowany w odnalezionych wytycznych klinicznych oraz finansowany ze środków publicznych w Polsce.

### Skuteczność kliniczna

Celem analizy klinicznej przedłożonej przez Wnioskodawcę była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa produktu leczniczego Epidyolex (kannabidiol, CBD), stosowanego jako lek wspomagający w skojarzeniu z klobazamem (CLB) w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennox-Gastauta (LGS) lub z zespołem Dravet (DS) u pacjentów w wieku 2 lat lub starszych.

W ramach przeglądu systematycznego Wnioskodawca odnalazł 4 badania kliniczne III fazy obejmujące 14 tygodniowy okres leczenia CBD (2 tygodnie zwiększania dawki, a następnie 12 tygodni leczenia podtrzymującego) o akronimach GWPCARE1B i GWPCARE2 dla populacji pacjentów z DS oraz GWPCARE3 i GWPCARE4 dla populacji pacjentów z LGS. W próbach klinicznych GWPCARE1B oraz GWPCARE4 pacjenci otrzymywali w postaci doustnej CBD w dawce wynoszącej 20 mg/kg/dzień. Natomiast w badaniach GWPCARE2 oraz GWPCARE3 analizowano CBD w dwóch dawkach wynoszących 10 mg/kg/dzień oraz 20 mg/kg/dzień. Wszyscy pacjenci otrzymywali również dodatkowe leki przeciwpadaczkowe (SoC).

W analizie głównej przedstawiono wyniki badań GWPCARE2 (chorzy na DS) oraz GWPCARE3 (chorzy na LGS) dla dawki podstawowej 10 mg/kg m.c./dobę (CBD10), jako dawki odpowiadającej praktyce klinicznej. Wyniki badań GWPCARE2 i GWPCARE1B (DS) oraz GWPCARE3 i GWPCARE4 (LGS) dla dawki 20 mg/kg m.c./dobę (CBD20) – tj. dawki maksymalnej dopuszczonej do stosowania przedstawiono w analizie dodatkowej. W analizie populację docelową stanowili pacjenci stosujący CBD w połączeniu z CLB i w związku z tym przedstawiono wyniki wyłącznie dla subpopulacji pacjentów z ramienia CBD + SoC stosujących CLB w ramach SoC.

W analizie głównej w badaniu GWPCARE2 (DS) procentowa redukcja napadów drgawkowych wyniosła 60,9% vs 37,6% dla CBD10 + CLB vs PLC + CLB. Efekt leczenia określany jako 1 minus różnica między badanymi grupami wyniósł 0,63 na korzyść CBD10 + CLB (różnica istotna statystycznie ( $p=0,0042$ )). Z kolei w badaniu GWPCARE3 (LGS) procentowa redukcja napadów padaczkowych z upadkiem wyniosła 45,6% vs 22,7% dla CBD10 + CLB vs PLC + CLB. Efekt leczenia wyniósł 0,70 na korzyść CBD10 + CLB (różnica istotna statystycznie ( $p=0,0355$ )).

W analizie dodatkowej z badań GWPCARE2 i GWPCARE1B (DS) procentowa redukcja napadów drgawkowych przy zastosowaniu CBD20 + CLB wiązała się z większą redukcją liczby napadów drgawkowych w porównaniu z PLC + CLB. Obliczony przez autorów publikacji (Gunning 2021) wynik metaanalizy dla efektu leczenia wyniósł 0,64 (95% CI: 0,50; 0,81) i jest istotny statystycznie na korzyść CBD20 + CLB ( $p=0,0003$ ). Z kolei w badaniach GWPCARE3 i GWPCARE4 (LGS) procentowa redukcja napadów padaczkowych z upadkiem przy zastosowaniu CBD20 + CLB wiązała się z większą redukcją liczby napadów drgawkowych w porównaniu z PLC + CLB. Obliczony przez autorów publikacji (Gunning 2021) wynik metaanalizy dla efektu leczenia wyniósł 0,51 (95% CI: 0,41; 0,63) i jest istotny statystycznie na korzyść CBD20 + CLB ( $p<0,0001$ ).

### Analiza bezpieczeństwa

Większość raportowanych zdarzeń niepożądanych miała łagodny i umiarkowany stopień nasilenia. W badaniu GWPCARE2 (DS) częstość występowania zdarzeń niepożądanych w grupie CBD10 + CLB wyniosła 88%. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych wyniosła 22%. Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych podczas stosowania CBD10 + CLB należały: senność (34%), gorączka (22%), zmniejszenie apetytu (18%), biegunka (14%) oraz zapalenie płuc (12%). Nie odnotowano wystąpienia przypadku zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia. Z kolei w badaniu GWPCARE3 (LGS) częstość występowania zdarzeń niepożądanych w grupie pacjentów otrzymujących CBD10 + CLB wyniosła 89%. Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych podczas terapii CBD10 + CLB należały: senność (31%), zmęczenie (14%), infekcje górnych dróg oddechowych (14%), zmniejszenie apetytu (11%) oraz zapalenie płuc (11%). Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia wyniosła odpowiednio 23% oraz 1%. Zarówno w badaniu GWPCARE2 (DS), jak i w badaniu GWPCARE3 (LGS) nie odnotowano przypadków zgonu. Profil bezpieczeństwa w analizie dodatkowej dla CBD20 był zbliżony do wyników dot. bezpieczeństwa z analizy głównej dla CBD10.



Zgodnie z ChPL Epidyolex najczęściej występujące działania niepożądane to: senność, zmniejszenie łaknienia, biegunka, gorączka, zmęczenie i wymioty. Najczęstszą przyczyną przerwania leczenia było zwiększenie aktywności aminotransferaz.

Interpretując wyniki włączonych randomizowanych badań, należy wskazać, iż rejestrację CBD w omawianym wskazaniu (w skojarzeniu z klobazamem) oparto na analizie podgrup. Randomizacja nie była stratyfikowana względem stosowania CLB, a jedynie względem wieku pacjentów. W ramach protokołów badań wskazano, że zaplanowano analizę podgrup dla szeregu podgrup (łącznie 11 parametrów) pacjentów włączonych do badań – nie zastosowano formalnej procedury dla porównań wielokrotnych.

Ponadto ChPL Epidyolex wskazuje, że dawkę leku można zwiększyć do maksymalnej zalecanej dawki 20 mg/kg mc./dobę (analizy oparto na wynikach pacjentów stosujących CBD w dawce 10 mg/kg mc./dobę). W odnalezionych badaniach klinicznych CLB traktowano jako terapia dodana do różnych stosowanych przez pacjentów skojarzeń (w ramach SoC jako jeden z możliwych AEDs, stosowanych przez okres nie krótszy niż 4 tygodnie). Tym samym należy uznać, że przedstawiona analiza nie dostarcza w pełni wystarczających informacji o interwencji określonej jako jednoczesne rozpoczęcie terapii z wykorzystaniem CBD i CLB.

### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa**

W ramach analizy ekonomicznej przedstawiono analizę użyteczności kosztów, w której interwencję – lek Epidyolex stosowany w połączeniu z klobazamem lub z klobazamem i innymi lekami przeciwpadaczkowymi (CBD+SoC), porównano ze stosowaniem SoC.

Głównymi ograniczeniami analizy jest brak uwzględnienia pacjentów, u których terapia będzie prowadzona za pomocą innej dawki niż dawka 10 mg/kg mc./dobę oraz pacjentów rozpoczynających jednocześnie terapię klobazamem i CBD. Dodatkowo należy wskazać, iż w modelu uwzględniono wpływ terapii CBD na poprawę jakości życia opiekunów pacjentów z LGS i DS – jednocześnie w AKL Wnioskodawcy nie przedstawiono danych potwierdzających wpływ terapii pacjenta za pomocą CBD na jakość życia jego opiekuna.

Biorąc powyższe pod uwagę (niedoszacowanie kosztów poprzez brak uwzględnienia wyższych dawek CBD oraz przeszacowanie korzyści zdrowotnych poprzez uwzględnienie wpływu terapii CBD na poprawę jakości życia opiekunów), należy wskazać, iż oszacowany przez Wnioskodawcę wskaźnik ICUR nie odzwierciedla poprawnie użyteczności kosztowej wnioskowanej technologii.

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Podmiot Odpowiedzialny przedstawił analizę wpływu na budżet w postaci oszacowania kosztów ponoszonych na finansowanie CBD w ramach wnioskowanego programu lekowego oraz kosztów całkowitych różniących w ramach przedłożonej oferty finansowej

Wyniki inkrementalne określono na poziomie w kolejnych pięciu latach horyzontu analizy po wprowadzeniu wnioskowanej technologii do refundacji.

Wzrost wydatków wyniknie ze wzrostu wydatków na refundację terapii lekiem Epidyolex (tylko koszt leku stosowanego w analizowanym wskazaniu), w pierwszych pięciu latach refundacji z perspektywy płatnika publicznego wyniosą one odpowiednio

<sup>28</sup> 175 926 PLN/QALY

Jednocześnie należy zauważyć, że w kolejnych pięciu latach redukcji ulegną koszty świadczeń opieki medycznej, odpowiednio o: 1,06 mln PLN; 0,82 mln PLN; 0,72 mln PLN; 0,55 mln PLN oraz 0,35 mln PLN.

Wyniki analizy wrażliwości były spójne co do kierunku z wynikami analizy podstawowej. Stosowanie leku Epidyolex we wszystkich wariantach analizy wrażliwości wiązało się ze wzrostem wydatków z perspektywy płatnika publicznego, co nie wiązało się ze zmianą wnioskovania względem analizy podstawowej.

Analizy Agencji przeprowadzili dodatkowe obliczenia własne w celu określenia wydatków AWB związanych ze zmianą dawkowania wnioskowanej technologii medycznej w porównaniu do wyników analizy podstawowej (z 10 mg/kg mc./dobę w analizie podstawowej na 12 mg/kg mc./dobę), co także nie spowodowało zmiany wniosków w odniesieniu do wyników analizy podstawowej.

Populację docelową zdefiniowano zgodnie z zapisami uzgodnionego programu lekowego. Interwencję zdefiniowano zgodnie z ChPL Epidyolex. W analizie wpływu na budżet założono, wprowadzenie CBD do refundacji w ramach wnioskowanego programu lekowego w leczeniu DS i LGS jako terapii dodanej do leków stosowanych w SoC zdefiniowanym jako kombinacja leków przeciwpadaczkowych refundowanych i dostępnych w aptecę po okazaniu recepty.

Przedłożona przez Wnioskodawcę analiza wpływu na budżet oparta jest na założeniach i oszacowaniach analizy ekonomicznej (koszty uwzględnione w ramach AWB zostały zaimplementowane z oszacowań modelu ekonomicznego), z tego względu ograniczenia opisane w ramach analizy ekonomicznej (m.in. brak uwzględnienia pacjentów, u których terapia będzie prowadzona za pomocą innej dawki niż dawka 10 mg/kg mc./dobę) mają zastosowanie również w przypadku analizy wpływu na budżet.

Głównym ograniczeniem AWB jest oszacowanie liczebności populacji docelowej, która nie odpowiada w pełni liczebności osób spełniającej kryteria włączenia do leczenia produktem leczniczym Epidyolex w ramach programu lekowego. Dodatkowo, brak jest spójności między liczebnością populacji docelowej oszacowanej w AWB Wnioskodawcy i danymi udostępnionymi przez NFZ.

### **Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej**

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 12 dokumentów siedmiu agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia.

W rekomendacji pozytywnej francuskiego HAS (HAS 2020) zwraca się uwagę, że korzyści kliniczne ze stosowania preparatu Epidyolex we wskazaniach dopuszczonych do obrotu są znaczne, a także, iż Epidyolex zapewnia niewielką kliniczną wartość dodaną, jako leczenie wspomagające napadów związanych z LGS lub DS, w połączeniu z klobazamem, u pacjentów w wieku 2 lat i starszych. PBAC 2020 wydał pozytywną rekomendację dot. zastosowania leku Epidyolex w pacjentów z DS wskazując, że kannabidiol prawdopodobnie będzie efektywny kosztowo przy zaproponowanej cenie.

W rekomendacjach pozytywnych warunkowo, zaleca się refundację leku Epidyolex przy określonej cenie produktu (NICE 2019, SMC 2020 i ZIN 2020) oraz, że częstotliwość napadów padaczkowych powinna być sprawdzana, a kannabidiol odstawiony, jeśli ich częstość nie spadnie o co najmniej 30% w porównaniu z 6 miesiącami przed rozpoczęciem leczenia (NICE 2019 i ZIN 2020).

W Irlandii (NCPE 2021) oraz Australii (PBAC 2020 – dot. LGS) pierwotnie wydano negatywne rekomendacje refundacyjne uzasadniając decyzje nieakceptowalnym stosunkiem efektów do kosztów. Jednakże po negocjacjach cenowych ostatecznie zatwierdzono finansowanie leku w obu państwach.

W 2021 roku w Niemczech wskazano, iż kannabidiol jest tzw. lekiem sierocym, czyli lekiem dopuszczonym do leczenia rzadkiej choroby i nie oceniono dodatkowej korzyści medycznej w porównaniu z odpowiednią terapią porównawczą. Ostatecznie G-BA wydało pozytywną opinię na temat finansowania kannabidiolu w leczeniu LGS i DS.

### **Uwagi do programu lekowego**

W ramach odpowiedzi na dodatkową prośbę Ministra Zdrowia Agencja odniosła się do kwestii wskazanych w Zleceniu MZ.

Z uwagi na wyrażone zastrzeżenia dotyczące konieczności udokumentowania padaczki lekoopornej rozumianej jako prowadzenie przez pacjenta dzienniczka napadów padaczkowych przez pół roku przed włączeniem do leczenia kannabidiolem proponuję się rezygnację z tego kryterium włączenia. Dodatkowo wskazano, że przyjęte punktu czasowe oceny skuteczności terapii nie pozwalają na określenie efektywności terapii wg wykazu TLK.

Odnosnie możliwości oceny skuteczności leku finansowanego w programie lekowym, po dodaniu nowego leku do schematu leczenia przeciwpadaczkowego, wskazano, że aktualnie nie ma możliwości sformułowania jednoznacznej odpowiedzi, czy po dodaniu nowego leku do schematu leczenia przeciwpadaczkowego jest możliwość rzetelnej oceny skuteczności leku finansowanego w programie lekowym.

W kwestii możliwości kontroli skuteczności terapii można stwierdzić, iż proponowana w programie ocena na podstawie prowadzonego przez pacjenta dzienniczka napadów padaczkowych budzi wątpliwości związane z brakiem możliwości kontroli, jednakże jest to typowy sposób określenia skuteczności leczenia napadów padaczkowych niezależnie od jednostki chorobowej w przebiegu której występują. Przedstawiono przykłady biomarkerów możliwych do pozyskania w badaniach laboratoryjnych do monitorowania stanu w padaczce.

Dodatkowo przedstawiono uwagi Agencji odnośnie kwestii związanych z terapią skojarzoną klobazamem.

## 12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez Wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 49. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<b>W ramach analizy klinicznej</b>		
<p>W zakresie całej analizy klinicznej (§ 3 Rozporządzenia) niezgodność w zakresie charakterystyki populacji, związaną z wyszczególnieniem w aktualnej wersji programu lekowego dwóch subpopulacji pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>leczonych z wykorzystaniem klobazamu, którzy w ramach programu otrzymają dodatek do terapii w postaci kannabidiolu;</li> <li>leczonych z wykorzystaniem innych niż klobazam leków z grupy przeciwpadaczkowych, dla których warunkiem wejścia do programu będzie dodatkowe sfinansowanie klobazamu stosowanego w skojarzeniu z finansowanym w programie kannabidiolem.</li> </ul> <p>Wyjaśnienie: w analizie Wnioskodawcy nie przedstawiono wyników pozwalających na ocenę interwencji zdefiniowanej jak w powyższych punktach. Należy zwrócić uwagę, że w badaniach klinicznych traktowano kannabidiol jako terapię dodaną do różnych stosowanych skojarzeń przez pacjentów (średnio około 3 substancji czynnych), które były stosowane przez okres nie krótszy niż 4 tygodnie. Wyniki wtórne wskazały, że w grupach pacjentów stosujących klobazam osiągnięto najlepsze efekty dodania kannabidiolu. W związku z czym należy uznać, że analiza nie dostarcza informacji o interwencji określonej jako jednoczesne rozpoczęcie terapii z wykorzystaniem klobazamu i kannabidiolu.</p>	NIE	<p>Wnioskodawca w wyjaśnieniu podkreśla, że w analizie klinicznej uwzględniono pierwotne badania z randomizacją, które nie miały na celu oceny subpopulacji pacjentów leczonych lub nieleczonych klobazamem. W związku z powyższym, analiza kliniczna nie dostarcza informacji na temat interwencji zdefiniowanej jako równoczesne rozpoczęcie terapii przy zastosowaniu klobazamu oraz kannabidiolu. Badania RCT nie zostały bowiem zaprojektowane dla takiej interwencji.</p>
<p>Kwestią wymagającą ustosunkowania się przez Wnioskodawcę jest fakt, że w aktualnej propozycji programu lekowego dodano kryterium związane z prowadzeniem dzienniczka napadów padaczkowych z okresu co najmniej 6 miesięcy przed włączeniem do programu lekowego. We włączonych do analizy badaniach klinicznych w dwóch dotyczących pacjentów z zespołem Lennox-Gastauta wskazano identyczny zapis, jednak w dwóch badaniach dotyczących zespołu Dravet nie wskazywano reżimu czasowego jaki miałby dotyczyć dobrze udokumentowanej historii napadów padaczkowych.</p>	?	<p>Wnioskodawca argumentuje, że dodany do programu lekowego zapis nie stanowi niezgodności w zakresie charakterystyki docelowego pacjenta, a jedynie doprecyzowuje długość okresu udokumentowanej historii napadów padaczkowych niezbędnego do oceny skuteczności leczenia kannabidiolem.</p>
<b>W ramach analizy ekonomicznej</b>		
<p>W analizie podstawowej analizy ekonomicznej i wpływu na budżet przyjęto stałe dawkowanie dla całej populacji pacjentów LGS i DS określone jako 10 mg/kg m.c./dobę. Należy wskazać, że zgodnie z aktualną ChPL Epidyolex pacjenci od drugiego tygodnia stosują dawkę co najmniej taką jak przyjęto z możliwością zwiększenia. Jednocześnie należy przedstawić pakiet danych pozwalających na oszacowanie, że w rzeczywistej praktyce klinicznej dawkowanie będzie zgodne z założeniami w analizach. W ramach innych źródeł informacji zawartych w analizach wraz z wnioskiem nie przekazano „danych otrzymanych od Zleceniodawcy” dotyczących wyników retrospektywnego badania dotyczącego rzeczywistego dawkowania CDB (§ 8 pkt. 2 Rozporządzenia), na którego wyniki Wnioskodawca powoływał się w swoich analizach.</p>	NIE	<p>Wnioskodawca w wyjaśnieniu podkreśla, że szczegółowe uzasadnienie przyjętego dawkowania przedstawiono w poszczególnych analizach.</p> <p>Wnioskodawca nie dostarczył Agencji pozycji w bibliografii określonej jako: „dane otrzymane od Zleceniodawcy”.</p>

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<b>W ramach analizy wpływu na budżet</b>		
<p>W szacowaniu wielkości populacji docelowej nie odniesiono się do kryteriów w zakresie adekwatnej wydolności narządowej, obecności schorzeń współistniejących w analizowanej populacji pacjentów oraz innych przeciwwskazań ograniczających rzeczywistą wielkość populacji docelowej. Ponadto stwierdzono, że nie przeprowadzono oszacowania u jakiego odsetka pacjentów klobazam był stosowany przed włączeniem do programu z wykorzystaniem kannabidiolu, a u jakiego klobazam zostanie włączony wraz z kannabidiolem (§ 6 ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia).</p>	NIE	<p>Wnioskodawca wskazuje, że zgodnie z opinią ankietowanych w toku prac ekspertów oszacowana wielkość populacji docelowej jest tożsama z liczbą pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do leczenia produktem leczniczym Epidyolex, czyli pacjentów bez chorób współistniejących stanowiących przeciwwskazania do zastosowania ww. terapii. Nie przeprowadzono odrębnego oszacowania u jakiego odsetka pacjentów klobazam byłby stosowany przed włączeniem do programu z wykorzystaniem kannabidiolu, a u jakiego klobazam zostałby włączony wraz z kannabidiolem, gdyż populację docelową zdefiniowano jako chorych z LGS lub z DS wymagających leczenia wspomagającego w skojarzeniu z klobazamem, co jest zgodne z zapisami programu lekowego. Do kalkulacji zastosowano więc wartość odsetka chorych z padaczką lekooporną leczonych/kwalifikujących się do leczenia klobazamem bez rozróżnienia na moment rozpoczęcia terapii klobazamem.</p>
<p>W związku z wprowadzonymi modyfikacjami dotyczącymi definicji adekwatnej odpowiedzi na leczenie modyfikacji wymaga struktura modelu analizy wpływu na budżet. Model załączony w analizie zakłada przerwanie leczenia z powodu braku skuteczności po 6 lub 12 lub 24 miesiącach. Nowe brzmienie kryterium zakłada cykliczną ocenę skuteczności ocenianej co 6 miesięcy leczenia kannabidiolem. Zważywszy na dłuższy od wymaganego horyzont czasowy analizy (5 lat) struktura modelu wymaga aktualizacji, celem urealnienia możliwości wyłączenia pacjentów z programu (§ 6 Rozporządzenia).</p>	TAK	<p>W związku z modyfikacjami zapisów programu lekowego w zakresie definicji odpowiedzi na leczenie Wnioskodawca dokonał aktualizacji modeli AE i BIA. (załącznik 1.1 uzupełnienia do raportu HTA Wnioskodawcy)</p>

## 13. Źródła

### Badania pierwotne i wtórne

- Devinsky 2018** Devinsky, O., Patel, A. D., Cross, J. H., Villanueva, V., Wirrell, E. C., Privitera, M., Greenwood, S. M., Roberts, C., Checketts, D., VanLandingham, K. E. and Zuberi, S. M. Effect of cannabidiol on drop seizures in the Lennox-Lastaut Syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2018. 378(20)(1888-1897.
- Gunning 2021** Gunning, B., Mazurkiewicz-Beldzinska, M., Chin, R. F. M., Bhathal, H., Nortvedt, C., Dunayevich, E. and Checketts, D. Cannabidiol in conjunction with clobazam: analysis of four randomized controlled trials. *Acta neurologica Scandinavica*. 2021. 143(2):154-163.
- Laux 2019** Laux, L. C., Bebin, E. M., Checketts, D., Chez, M., Flamini, R., Marsh, E. D., Miller, I., Nichol, K., Park, Y., Segal, E., Seltzer, L., Szaflarski, J. P., Thiele, E. A. and Weinstock, A. 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 Research*. 2019. 154(13-20). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31022635/> [dostęp: 10.07.2023 r.]
- Miller 2020** 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.
- Thiele 2017** Thiele E, Devinsky O, Checketts D, Knappertz V. Cannabidiol Treatment Responder Analysis in Patients with Lennox-Gastaut Syndrome On and Off Clobazam. *The American Epilepsy Society Annual Meeting*; Washington, DC; December 1-5, 2017, poster.

### Rekomendacje kliniczne i finansowe

- AAN 2018** Andres M. Kanner, MD, Eric Ashman, MD, David Gloss, MD, MPH&TM, Cynthia Harden, MD, Blaise Bourgeois, MD, Jocelyn F. Bautista, MD, Bassel Abou-Khalil, MD, Evren Burakgazi-Dalkilic, MD, Esmeralda Llanas Park, MD, John Stern, MD, Deborah Hirtz, MD, Mark Nespeca, MD, Barry Gidal, PharmD, Edward Faught, MD, and Jacqueline French, MD. Practice guideline update summary: Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: Treatment-resistant epilepsy. *Neurology* 2018;0:1-9. <https://www.aan.com/Guidelines/home/GuidelineDetail/915> [dostęp: 06.07.2023 r.]
- AES 2022** American Epilepsy Society. AES Position Statement on Cannabis as a Treatment for Patients with Epileptic Seizures. Updated September 16, 2012. <https://aesnet.org/about/about-aes/position-statements/aes-position-statement-on-cannabis-as-a-treatment-for-patients-with-epileptic-seizures> [dostęp: 06.07.2023 r.]
- HAS 2020** Haute Autorité de Santé. Transparency Committee Summary 13 May 2020. Cannabidiol EPIDYOLEX 100 mg/ml oral solution. First assessment. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-01/epidyolex\\_13052020\\_summary\\_ct18189.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-01/epidyolex_13052020_summary_ct18189.pdf) [dostęp: 13.07.2023 r.]
- IQWIG 2021 DS** Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dossierbewertung. Cannabidiol (Dravet-Syndrom) – Bewertung gemäß. § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V (Ablauf Befristung) 11.01.2021 [https://www.iqwig.de/download/g20-24\\_cannabidiol\\_bewertung-35a-absatz-1-satz-11-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/g20-24_cannabidiol_bewertung-35a-absatz-1-satz-11-sgb-v_v1-0.pdf) [dostęp: 13.07.2023 r.]
- IQWIG 2021 LGS** Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dossierbewertung. Cannabidiol (Lennox-Gastaut-Syndrom) – Bewertung gemäß. § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V (Ablauf Befristung) 11.01.2021 [https://www.iqwig.de/download/g20-25\\_cannabidiol\\_bewertung-35a-absatz-1-satz-11-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/g20-25_cannabidiol_bewertung-35a-absatz-1-satz-11-sgb-v_v1-0.pdf)
- NCPE 2021 DS** National Centre for Pharmacoeconomics. Cannabidiol (Epidyolex®). HTA ID: 20004. NCPE assessment completed 08/03/2021 . <https://www.ncpe.ie/cannabidiol-epidyolex-for-the-treatment-of-dravet-syndrome-hta-id-20004/> [dostęp: 13.07.2023 r.]
- NCPE 2021 LGS** National Centre for Pharmacoeconomics. Cannabidiol (Epidyolex®). HTA ID: 20005. NCPE assessment completed 08/03/2021. <https://www.ncpe.ie/cannabidiol-epidyolex-for-the-treatment-of-lennox-gastaut-syndrome-hta-id-20005/> [dostęp: 13.07.2023 r.]
- NICE 2019 DS** National Institute for Health and Excellence. Cannabidiol with clobazam for treating seizures associated with Dravet syndrome. Technology appraisal guidance. Published: 18 December 2019 <https://www.nice.org.uk/guidance/ta614/resources/cannabidiol-with-clobazam-for-treating-seizures-associated-with-dravet-syndrome-pdf-82608956790469> [dostęp: 13.07.2023 r.]
- NICE 2019 LGS** National Institute for Health and Excellence. Cannabidiol with clobazam for treating seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome. Technology appraisal guidance. Published: 18 December 2019 <https://www.nice.org.uk/guidance/ta615/resources/cannabidiol-with-clobazam-for-treating-seizures-associated-with-lennoxgastaut-syndrome-pdf-82608958470085> [dostęp: 13.07.2023 r.]
- NICE 2022** National Institute for Health and Excellence. Epilepsies in children, young people and adults NICE guideline, Published: 27 April 2022. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng217> [dostęp: 06.07.2023 r.]
- PBAC 2020** Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Public Summary Document – July 2020 PBAC Meeting. Cannabidiol, Oral solution, 100 mg per mL, 100 ml <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2020-07/files/cannabidiol-psd-july-2020-addendum.pdf> [dostęp: 13.07.2023 r.]



<b>PBAC 2022</b>	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Public Summary Document – July 2022 PBAC Meeting with Addendum September 2022. PBAC Intracycle Meeting. Cannabidiol, Oral solution, 100 mg per mL, 100 ml <a href="https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2022-09/files/cannabidiol-psd-september-2022.pdf">https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2022-09/files/cannabidiol-psd-september-2022.pdf</a> [dostęp: 13.07.2023 r.]
<b>PTE 2019</b>	Jędrzejczak J, Majkowska-Zwolińska B, Ryglewicz D, Nagańska E, Mazurkiewicz-Beldzińska M. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Epileptologii dotyczące leczenia napadów padaczkowych u dorosłych. Aktualizacja. Journal of epileptology, 2019, 27, Suplement 1, 5–12. <a href="https://ppm.gumed.edu.pl/info/article/GUM995e4abf0a8f4dec91e4b8a669063c7d/?ps=20&amp;lang=en&amp;pn=1&amp;cid=6985">https://ppm.gumed.edu.pl/info/article/GUM995e4abf0a8f4dec91e4b8a669063c7d/?ps=20&amp;lang=en&amp;pn=1&amp;cid=6985</a> [dostęp: 06.07.2023 r.]
<b>PTN 2020</b>	Rejdak K, Rola R, Mazurkiewicz-Beldzińska M, Halczuk I, Błaszczuk B, Rysz A, Sienkiewicz-Jarosz H, Ryglewicz D. Diagnostyka i leczenie padaczki — wytyczne Sekcji Padaczki Polskiego Towarzystwa Neurologicznego. Pol. Przegl. Neurol 2020;16(3):129-144. <a href="https://journals.viamedica.pl/polski_przeglad_neurologiczny/article/view/69115">https://journals.viamedica.pl/polski_przeglad_neurologiczny/article/view/69115</a> [dostęp: 06.07.2023 r.]
<b>SIGN 2021</b>	Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Epilepsies in children and young people: Investigative procedures and management. 2021. <a href="https://www.sign.ac.uk/media/1844/sign-159-epilepsy-in-children-final.pdf">https://www.sign.ac.uk/media/1844/sign-159-epilepsy-in-children-final.pdf</a> , data odczytu 16.06.2023 r. <a href="https://www.sign.ac.uk/media/1844/sign-159-epilepsy-in-children-final.pdf">https://www.sign.ac.uk/media/1844/sign-159-epilepsy-in-children-final.pdf</a> [dostęp: 06.07.2023 r.]
<b>SMC 2020 DS</b>	Scottish Medicines Consortium. cannabidiol 100mg/ml oral solution (Epidyolex®). SMC2262. Published 7 September 2020. <a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/media/5365/cannabidiol-epidyolex-ds-final-august-2020docx-for-website.pdf">https://www.scottishmedicines.org.uk/media/5365/cannabidiol-epidyolex-ds-final-august-2020docx-for-website.pdf</a> [dostęp: 13.07.2023 r.]
<b>SMC 2020 LGS</b>	Scottish Medicines Consortium. cannabidiol 100mg/ml oral solution (Epidyolex®). SMC2263. Published 7 September 2020. <a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/media/5366/cannabidiol-epidyolex-lgs-final-august-2020docx-for-website.pdf">https://www.scottishmedicines.org.uk/media/5366/cannabidiol-epidyolex-lgs-final-august-2020docx-for-website.pdf</a> [dostęp: 13.07.2023 r.]
<b>ZIN 2022</b>	Zorginstituut Nederland. GVS-advies cannabidiol (Epidyolex®). Datum 4 juli 2022 <a href="https://www.zorginstituutnederland.nl/binaries/zin/documenten/adviezen/2022/07/04/gvs-advies-cannabidiol-epidyolex/GVS-advies+cannabidiol+%28Epidyolex%C2%AE%29.pdf">https://www.zorginstituutnederland.nl/binaries/zin/documenten/adviezen/2022/07/04/gvs-advies-cannabidiol-epidyolex/GVS-advies+cannabidiol+%28Epidyolex%C2%AE%29.pdf</a> [dostęp: 13.07.2023 r.]

#### Pozostałe publikacje

<b>Auvin 2021</b>	Auvin, Stéphane, et al. The impact of seizure frequency on quality of life in patients with Lennox-Gastaut syndrome or Dravet syndrome. <i>Epilepsy &amp; Behavior</i> 123 (2021): 108239.
<b>Chin 2021</b>	Chin RFM, Pickrell WO, Guelfucci F, Martin M, Holland R. Prevalence, healthcare resource utilization and mortality of Lennox-Gastaut syndrome: retrospective linkage cohort study. <i>Seizure</i> . 2021 Oct; 91:159-166.
<b>ChPL Epidyolex</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Epidyolex. Ostatnie aktualizacja 04.07.2023 r. <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/epidyolex-epar-product-information_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/epidyolex-epar-product-information_en.pdf</a> , data odczytu: 07.07.2023 r.
<b>Cooper 2016</b>	Cooper MS, Mcintosh A, Crompton DE, McMahon JM, Schneider A, Farrell K, et al. Mortality in Dravet syndrome. <i>Epilepsy Res</i> . 2016 128:43-47.
<b>de Kinderen 2016</b>	de Kinderen RJ, Wijnen BF, van Breukelen G et al. From clinically relevant outcome measures to quality of life in epilepsy: A time trade-off study. <i>Epilepsy Res</i> . 2016;125:24-31.
<b>Devinsky 2018</b>	Devinsky, Orrin, et al. "Effect of cannabidiol on drop seizures in the Lennox–Gastaut syndrome." <i>New England Journal of Medicine</i> 378.20 (2018): 1888-1897.
<b>Dravet 2005</b>	Dravet C., Bureau M., Oguni H., Fukuyama Y., Cokar O. Severe myoclonic epilepsy in infancy: Dravet syndrome. <i>Adv. Neurol</i> . 2005; 95: 71–102.
<b>EMA EPAR Epidyolex</b>	EMA, Epidyolex, <a href="https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/epidyolex">https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/epidyolex</a> , data dostępu 17.10.2022 r.
<b>EMA Orphan designation LGS 2017</b>	EMA EU/3/17/1855: Orphan designation for the treatment of Lennox-Gastaut syndrome; <a href="https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3171855">https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3171855</a> , data dostępu 31.10.2022 r.
<b>Heiskala 1997</b>	Heiskala, H. 1997. Community-based study of Lennox-Gastaut syndrome. <i>Epilepsia</i> , 38, 526-531.
<b>Lo 2021</b>	Lo, Siu Hing, et al. Patient and Caregiver Health State Utilities in Lennox-Gastaut Syndrome and Dravet Syndrome. <i>Clinical therapeutics</i> 43.11 (2021): 1861-1876.
<b>Miller 2020</b>	Miller I, et al. Dose-ranging effect of adjunctive oral cannabidiol vs placebo on convulsive seizure frequency in Dravet syndrome: a randomized clinical trial. <i>JAMA neurology</i> 77.5 (2020): 613-621.
<b>Patel 2021</b>	Patel AD, Mazurkiewicz-Beldzińska M, Chin RF, et al. Long-term safety and efficacy of add-on cannabidiol in patients with Lennox-Gastaut syndrome: Results of a long-term open-label extension trial. <i>Epilepsia</i> . 2021;62(9):2228-2239.
<b>Purcarin 2014</b>	Purcarin G, Ng YT. Experience in the use of clobazam in the treatment of Lennox-Gastaut syndrome. <i>Ther Adv Neurol Disord</i> . 2014 May;7(3):169-76. doi: 10.1177/1756285614521314. PMID: 24790647; PMCID: PMC3994921.

## 14. Załączniki

- 1) Produkt leczniczy Epidyolex (kannabidiol) w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennox-Gastaut (LGS) lub z zespołem Dravet (DS) jako lek wspomagający w skojarzeniu z klobazamem u pacjentów w wieku 2 lat lub starszych – analiza problemu decyzyjnego, Instytut Arcana a Certara Company Sp. z o.o., wersja 1.1 Kraków, 28 listopada 2022 r.;
- 2) Produkt leczniczy Epidyolex (kannabidiol) w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennox-Gastaut (LGS) lub z zespołem Dravet (DS) jako lek wspomagający w skojarzeniu z klobazamem u pacjentów w wieku 2 lat lub starszych – analiza efektywności klinicznej, Instytut Arcana a Certara Company Sp. z o.o., Kraków, 25 listopada 2022 r.;
- 3) Produkt leczniczy Epidyolex (kannabidiol) w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennox-Gastaut (LGS) lub z zespołem Dravet (DS) jako lek wspomagający w skojarzeniu z klobazamem u pacjentów w wieku 2 lat lub starszych – analiza ekonomiczna, Instytut Arcana a Certara Company Sp. z o.o., Kraków, listopad 2022 r.;
- 4) Produkt leczniczy Epidyolex (kannabidiol) w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennox-Gastaut (LGS) lub z zespołem Dravet (DS) jako lek wspomagający w skojarzeniu z klobazamem u pacjentów w wieku 2 lat lub starszych – analiza wpływu na system ochrony zdrowia, Instytut Arcana a Certara Company Sp. z o.o., wersja 1.1 Kraków, 30 listopada 2022 r.;
- 5) Uzupelnienie do raportu HTA dla produktu leczniczego Epidyolex (kannabidiol) w ramach programu lekowego: „Leczenie pacjentów z zespołem Lennox-Gastaut lub z zespołem Dravet (ICD-10: G40.4)” w odpowiedzi na uwagi AOTMiT zawarte w piśmie OT.423.1.19.2023.15.MKS, Instytut Arcana a Certara Company Sp. z o.o., Kraków, 26 czerwiec 2023 r.