



## Rekomendacja nr 84/2023

z dnia 4 sierpnia 2023 r.

### Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Epidyolex (kannabidiol) w ramach programu lekowego: „Leczenie pacjentów z zespołem Lennoxa-Gastauta lub z zespołem Dravet (ICD-10: G40.4)”

**Prezes Agencji rekomenduje** objęcie refundacją produktu leczniczego:

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

we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z zespołem Lennoxa-Gastauta lub z zespołem Dravet (ICD-10: G40.4)”, **pod warunkiem** obniżenia ceny bądź wprowadzenia mechanizmu dzielenia ryzyka, który obniży koszty terapii. Warunkiem stosowania kannabidiolu jest także dostępność klobazamu.

#### Uzasadnienie rekomendacji

Epidyolex (kannabidiol) jako lek wspomagający w skojarzeniu z klobazamem (CLB) w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennoxa-Gastauta (LGS) lub z zespołem Dravet (DS) u pacjentów w wieku 2 lat lub starszych był przedmiotem prac w Agencji w ramach importu docelowego (pozytywna opinia Rady Przejrzystości i Prezesa Agencji) oraz wykazu TLK (lek uznano za technologię lekową o wysokiej wartości klinicznej). LGS i DS są to rzadkie zespoły padaczkowe, które rozpoczynają się w wieku dziecięcym i mogą utrzymywać się w życiu dorosłym. Objawy tych chorób obejmują wiele rodzajów napadów padaczkowych (drgawek), nieprawidłową aktywność elektryczną w mózgu, upośledzenie funkcji poznawczych i problemy behawioralne.

Pod uwagę wzięto wyniki analizy klinicznej, w ramach której włączono randomizowane badania kliniczne GWPCARE2 i GWPCARE1B (populacja DS) oraz GWPCARE3 i GWPCARE4 (populacja LGS). W analizie głównej wnioskodawcy [kannabidiol (CBD) w dawce 10 mg/kg m.c./dobę, którą wnioskodawca wskazuje jako odpowiadającą praktyce klinicznej] wykazano dla obu populacji istotną statystycznie (IS) różnicę na korzyść wnioskowanej technologii (CBD10+CLB) w odniesieniu do komparatora (PLC+CLB) w szczególności w zakresie pierwszorzędowych punktów końcowych tj. procentowej redukcji w liczbie napadów drgawkowych podczas 14-tygodniowego okresu leczenia w porównaniu do wartości wyjściowych [badanie GWPCARE2 (DS) - wynosiła ona 60,9% vs 37,6% dla CBD10+CLB vs PLC+CLB, różnica IS  $p=0,0042$ ] i procentowej zmianie w miesięcznej (28 dni) liczbie napadów padaczkowych z upadkiem podczas 14-tygodniowego okresu leczenia [badanie GWPCARE3 (LGS) - wynosiła 45,6% vs 22,7% dla CBD10 + CLB vs PLC + CLB; różnica IS  $p=0,0355$ ]. Ponadto

w obu badaniach odnotowano IS różnice na korzyść interwencji dla drugorzędowych punktów końcowych tj. procentowej miesięcznej redukcja napadów padaczkowych ogółem względem wartości wyjściowych, liczby dni bez napadów drgawkowych/28 dni. Zgodnie z analizą bezpieczeństwa większość raportowanych, w badaniach włączonych do analizy zdarzeń niepożądanych miała łagodny i umiarkowany stopień nasilenia. Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych podczas stosowania CBD+CLB należały: senność, gorączka, zmniejszenie apetytu, biegunka oraz zapalenie płuc. Istnieje niepewność co do rzeczywistej dawki leku, która będzie stosowana przez pacjentów włączanych do programu zgodnie z zapisami w uzgodnionym program lekowym.

Zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej wnioskodawcy dla porównania [REDAKTOWANE] ICUR wynosi dla perspektywy płatnika (źródło finansowania: Fundusz Medyczny; FM)

[REDAKTOWANE] Wyniki dla analizy wspólnej są zbliżone. Na niepewność wnioskowania wpływa niedoszacowanie kosztów poprzez brak uwzględnienia wyższych dawek CBD oraz przeszacowanie korzyści zdrowotnych poprzez uwzględnienie wpływu terapii CBD na poprawę jakości życia opiekunów.

Analiza wpływu na budżet wykazała wzrost wydatków płatnika publicznego w kolejnych latach refundacji dla perspektywy FM o [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] w kolejnych pięciu latach horyzontu analizy. Główne ograniczenia analizy są zbieżne z ograniczeniami analizy ekonomicznej, ponadto na niepewność wnioskowania wpływa także oszacowanie liczebność populacji docelowej, która nie odpowiada w pełni liczebności osób spełniającej kryteria włączenia do leczenia produktem leczniczym Epidyolex w ramach programu lekowego.

Odnaleziono 6 rekomendacji refundacyjnych 2 pozytywne HAS 2020, PBAC 2020 oraz 4 pozytywne warunkowe NICE 2019, NCPE 2021, SMC 2020 i ZIN 2020. Warunki dotyczyły ceny produktu (NICE 2019, SMC 2020, ZIN 2020 i NCPE 2021) oraz odstawienia CBD, jeśli częstość napadów padaczkowych nie spadnie o co najmniej 30% w porównaniu z 6 miesiącami przed rozpoczęciem leczenia (NICE 2019 i ZIN 2020).

Podkreślenia wymaga, że na wykazie leków refundowanych brak jest leków zawierających w swoim składzie substancję czynną CLB. Wnioskodawca zadeklarował przedstawienie rozwiązań na dalszym etapie procedowania wniosku, ale do czasu zakończenia prac na etapie Agencji nie dotarły dodatkowe informacje i wyjaśnienia w przedmiotowej kwestii.

Mając na względzie stanowisko Rady Przejrzystości, wytyczne kliniczne, rekomendacje refundacyjne, a także wyniki przeprowadzonych analiz Prezes Agencji rekomenduje jak we wstępie.

### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej:

- Epidyolex (kannabidiol), roztwór doustny, 100 mg/ml, 1 butelka 100 ml + 2 strzykawki 1 ml + 2 strzykawki 5 ml, GTIN 05055813900103, proponowana cena zbytu netto (CZN) wynosi [REDAKTOWANE];

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

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: poziom odpłatności dla pacjenta – bezpłatnie, w programie lekowym (PL), w nowej grupie limitowej.

### Problem zdrowotny

- *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. Uważa się, że DS odpowiada za około 7% wszystkich ciężkich padaczek rozpoczynających się przed ukończeniem 3 roku życia. Częstość występowania około 1/20 000 urodzeń. Rokowanie w DS jest złe. DS ma przebieg progresywny, zarówno co do częstości napadów, jak i objawów neurologicznych, prowadząc do zgonu. Leczenie przeciwdrgawkowe jest mało skuteczne.
- *Zespół Lennox-Gastaut (LGS)* – uważa się, że około 2/3 przypadków jest związanych z istniejącym zaburzeniem neurologicznym, np. nieprawidłowy rozwój kory mózgowej (dysplazja korowa), udar mózgu, uraz, zmniejszone zaopatrzenie w tlen przed porodem (niedotlenienie okołoporodowe). U wielu chorych z zespołem LGS występuje epilepsja rozpoczynająca się w okresie niemowlęcym lub choroba pokrewna – zespół Westa, przed pojawieniem się klinicznych cech LGS. Częstość występowania LGS to około 1/4 000 urodzeń. Uważa się, że LGS odpowiada za 1-4% wszystkich padaczek dziecięcych. 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%.

### Alternatywna technologia medyczna

Wnioskodawca wskazał, że odpowiedź na leczenie w padaczce lekoopornej jest kwestią indywidualną dlatego za komparator dla kannabidiol (CBD) uznał dowolne standardowe postępowanie terapeutyczne.

Mając na względzie wytyczne kliniczne, a także biorąc pod uwagę technologie obecnie finansowane w przedmiotowym wskazaniu wybór komparatora uznaje się za zasadny. W Analizie Weryfikacyjnej Agencji (AWA) wskazano technologie medyczne dostępne i stosowane przez pacjentów w Polsce.

### Opis wnioskowanego świadczenia

*Kannabidiol (CBD)* - 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).

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Epidyolex (kannabidiol; CBD) jest wskazany u pacjentów w wieku 2 lat lub starszych jako lek wspomagający:

- w skojarzeniu z klobazamem w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennox-Gastaut (LGS) lub z zespołem Dravet (DS);
- w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem stwardnienia guzowatego (ang. tuberous sclerosis complex, TSC).

Zgodnie z wnioskowanym wskazaniem produkt leczniczy Epidyolex miałby być stosowany jako lek wspomagający w skojarzeniu z klobazamem w leczeniu napadów padaczkowych związanych z LGS lub z DS u pacjentów w wieku 2 lat lub starszych. Wnioskowane wskazanie refundacyjne leku Epidyolex

jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym w zakresie LGS i DS. Należy 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 ww. punktach, dlatego w ocenie Agencji treść wnioskowanego wskazania nie jest zgodna z przedłożonymi przez wnioskodawcę analizami.

Ponadto podkreślenia wymaga, że na wykazie leków refundowanych brak jest leków zawierających w swoim składzie substancję czynną klobazam. Wnioskodawca w korespondencji wskazał na niski koszt klobazamu i zadeklarował przedstawienie rozwiązań na dalszym etapie procedowania wniosku, do dnia zakończenia prac do Agencji nie dotarły dodatkowe informacje i wyjaśnienia w przedmiotowej kwestii.

### **Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa**

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

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

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 4 badania kliniczne III fazy obejmujące 14 tygodniowy okres leczenia CBD w przypadku populacji pacjentów z DS były to GWPCARE1B i GWPCARE2 a dla LGS GWPCARE3 i GWPCARE4. Wielkość populacji w badaniach ujętych w analizie głównej wnioskodawcy (dawka 10 mg/kg m.c./dobę (CBD10) z praktyki klinicznej) GWPCARE2 i GWPCARE3 wynosiła odpowiednio 198 i 120, a wyjściowa częstotliwość wszystkich napadów/28 dni, mediana (IQR) odpowiednio 35 (10; 104) - 46 (16; 217); 86,9 (40,6; 190,0) - 80,3 (47,8; 148,0).

Ryzyko błędu systematycznego oceniano wg Cochrane Collaboration. Zgodnie z oceną wnioskodawcy wszystkie badania włączone do analizy tj. GWPCARE2 i GWPCARE3 oraz GWPCARE1B i GWPCARE4 uzyskały ogólnie niskie ryzyko popełnienia błędu systematycznego (we wszystkich domenach ryzyko oceniono jako niskie).

Szczegółowy opis badań włączonych do przeglądu systematycznego został ujęty w Analizie Klinicznej wnioskodawcy (AKL) oraz Analizie Weryfikacyjnej Agencji (AWA).

#### *Skuteczność*

Poniżej wyniki dla dawki podstawowej 10 mg/kg m.c./dobę (CBD10) odpowiadającej praktyce klinicznej - przedstawione w analizie głównej wnioskodawcy.

#### CBD10+ CLB vs PLC+ CLB (GWPCARE2) – populacja Zespół Dravet

Wyniki istotne statystycznie (IS) na korzyść wnioskowanej interwencji odnotowano dla:

- pierwszorzędowego punktu końcowego, tj. procentowa redukcja względem wartości wyjściowej liczby napadów padaczkowych: 60,9% CBD10 + CLB vs 37,6% PLC + CLB; różnica zmian lub %

redukcji pomiędzy analizowanymi grupami wynosiła 37,4% (95% CI: 13,9%; 54,5%);  $p=0,0042$ ; Efekt leczenia wyniósł 0,63 (95% CI: 0,46; 0,86);  $p=0,0042$ ;

- drugorzędowych punktów końcowych:
  - procentowa miesięczna redukcja napadów padaczkowych ogółem względem wartości wyjściowych 66% dla CBD10 + CLB vs 41% PLC + CLB; różnica zmian ( $p=0,0003$ );
  - liczba dni bez napadów drgawkowych/28 dni, zmiana względem wartości wyjściowych CBD10 + CLB 5,3 vs 2,6 dnia PLC + CLB; różnica zmian pomiędzy grupami ( $p=0,0015$ );
  - $\geq 75\%$  zmniejszenie częstości napadów padaczkowych CBD10 + CLB 36% vs 10% pacjentów PLC + CLB; różnica zmian pomiędzy grupami ( $p=0,008$ );
  - osiągnięcie poprawy w ocenie ogólnego wrażenia zmiany stanu przez pacjenta oraz opiekuna CBD10 + CLB 73% vs 42% pacjentów PLC + CLB; różnica zmian pomiędzy grupami ( $p=0,003$ ).

Terapia ocenianą interwencją była porównywalna z terapią komparatorem dla  $\geq 50\%$  zmniejszenia częstości napadów padaczkowych.

#### CBD10+ CLB vs PLC+ CLB (GWPCARE3) – populacja zespół Lennox-Gastauta

Wyniki istotne statystycznie (IS) na korzyść wnioskowanej interwencji odnotowano dla:

- pierwszorzędowego punktu końcowego, tj. procentowa redukcja względem wartości wyjściowej liczby napadów padaczkowych: CBD10 + CLB 45,6% vs 22,7% PLC + CLB; różnica zmian lub % redukcji pomiędzy analizowanymi grupami to 29,6% (2,4%; 49,2%);  $p=0,0355$ ; Efekt leczenia wyniósł 0,70 (95% CI: 0,51; 0,98);  $p=0,0355$ ;
- drugorzędowych punktów końcowych:
  - procentowa miesięczna redukcja napadów padaczkowych ogółem względem wartości wyjściowych - CBD10 + CLB 53% vs 25% PLC + CLB; różnica zmian ( $p=0,0025$ );
  - Liczba dni bez napadów drgawkowych/28 dni, zmiana względem wartości wyjściowych CBD10 + CLB 6,7 dnia vs 3,4 dnia PLC + CLB; różnica zmian pomiędzy grupami ( $p=0,0259$ ).

Terapia ocenianą interwencją była porównywalna z terapią komparatorem dla pozostałych drugorzędowych punktów końcowych tj.  $\geq 75\%$ ;  $\geq 50\%$ ;  $\geq 25\%$  zmniejszenie częstości napadów padaczkowych.

#### *Bezpieczeństwo*

Analiza główna wnioskodawcy

#### CBD10+ CLB vs PLC+ CLB (GWPCARE2) – populacja Zespół Dravet

Zdarzenia niepożądane (AEs) miały w większości przypadków łagodny i umiarkowany stopień nasilenia, a ich częstość występowania wynosiła w CBD10 + CLB 88% pacjentów (44/50) vs 87% (73/84). Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w grupie CBD10+CLB należały: senność (34%), gorączka (22%), zmniejszenie apetytu (18%), biegunka (14%) oraz zapalenie płuc (12%).

Ciężkie AEs występowały w CBD10 + CLB u 22% (11/50) vs 11% (9/84).

W obu grupach nie odnotowano przypadku zgonu.

#### Badanie GWPCARE3 (zespół Lennox-Gastauta)

AEs miały w większości przypadków łagodny i umiarkowany stopień nasilenia, a ich częstość występowania wynosiła w CBD10 + CLB 89% pacjentów (31/35) vs 73% (58/80). Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w grupie CBD10+CLB należały: senność (31%), zmęczenie (14%), infekcje górnych dróg oddechowych (14%), zmniejszenie apetytu (11%) oraz zapalenie płuc (11%).

Ciężkie AEs występowały w CBD10 + CLB u 23% (8/50) vs 8% (9/84).

W obu grupach nie odnotowano przypadku zgonu.

*Analiza dodatkowa dla maksymalnej dopuszczanej dawki 20 mg/kg m.c./dobę (CBD20).*

Poniżej prezentujemy wyniki dla pierwszorzędownego punktu końcowego, wyniki dla drugorzędowych punktów końcowych dostępne są w AWA i AKL.

#### CBD20+CLB vs PLC+ CLB (GWPCARE2 i GWPCARE1B) – populacja Zespół Dravet

Procentowa redukcja 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 IS na korzyść CBD20 + CLB ( $p=0,0003$ ).

Większość raportowanych AEs miała łagodny i umiarkowany stopień nasilenia, a ich częstość występowania w grupie CBD20 + CLB wynosiła 94%. Najczęstszymi AEs w grupie CBD20+CLB były: senność (35%), zmniejszenie apetytu (34%), zmęczenie (27%), biegunka (25%) oraz gorączka (19%). Częstość występowania ciężkich AEs wynosiła w grupie interwencji 23%.

#### CBD20+ CLB vs PLC+ CLB (GWPCARE3) – populacja zespół Lennox-Gastauta

Procentowa 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 IS na korzyść CBD20 + CLB ( $p<0,0001$ ).

Większość raportowanych AEs miała łagodny i umiarkowany stopień nasilenia, a ich częstość występowania w grupie CBD20 + CLB wynosiła 94%. Najczęstszymi AEs w grupie CBD20+CLB były: senność (30%), gorączka (18%), zmniejszenie apetytu (13%), biegunka (11%), letarg (11%), wysypka (11%) oraz sedacja (11%). Częstość występowania ciężkich AEs wynosiła w grupie interwencji 23%.

#### *Informacje na podstawie ChPL*

Zgodnie z ChPL Epidyolex działaniami niepożądanymi występującymi bardzo często ( $\geq 1/10$ ), były: zmniejszenie łaknienia; senność, biegunka, wymioty; gorączka i zmęczenie.

*Informacje na podstawie komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Epidyolex na stronach internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Amerykańska Agencja Żywności i Leków (FDA), Europejskiej Agencji Leków (European Medicines Agency, EMA) i Baza ADRReports.*

Na stronach URPL oraz FDA nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa leku Epidyolex skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne, natomiast EMA opublikowała szczegółowe informacje 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 z produktem Epidyolex

Baza ADRReports – dla Epidyolexu odnotowano 494 zdarzeń niepożądanych, a do najczęściej raportowanych należały: Zaburzenia układu nerwowego (100); Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (95) i Zaburzenia żołądka i jelit (55)

#### *Ograniczenia*

Na niepewność wnioskowania na podstawie analizy klinicznej wpływa m.in.: fakt iż randomizacja nie była stratyfikowana względem stosowania CLB, a jedynie względem wieku pacjentów. 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.

Szczegółowy opis ograniczeń przedstawiono w AWA oraz AKL.

### **Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

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

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

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

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

*Aktualnie próg opłacalności wynosi 175 926 PLN (3 x 58 642 PLN).*

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

Ocena opłacalności stosowania w Polsce terapii kannabidiolem (Epidyolex 100 mg/ml roztwór doustny; 100 ml) stosowanego jako lek wspomagający w skojarzeniu z klobazamem w leczeniu napadów padaczkowych związanych z LGS lub z DS u pacjentów w wieku 2 lat lub starszych spełniających kryteria do proponowanego programu lekowego, została przeprowadzona z zastosowaniem analizy kosztów-użyteczności (ang. cost utility analysis, CUA).

W analizie przyjęto:

- interwencja: Epidyolex stosowany w połączeniu z klobazamem lub z klobazamem i innymi lekami przeciwpadaczkowymi (CBD+SoC)
- komparatory: SoC;
- perspektywa: płatnika publicznego (źródłem finansowania Epidyolex będzie Fundusz Medyczny) i wspólnej (pacjent+płatnik publiczny);
- horyzont czasowy: dożywotni;
- uwzględnione koszty m.in.: leków, podania i wydania leków, kwalifikacji do programu lekowego, leczenia zdarzeń niepożądanych;
- dyskontowanie: 3,5% dla efektów i 5% dla kosztów.

Poniżej przedstawiono tylko wyniki dla perspektywy płatnika publicznego ponieważ wyniki z perspektywy wspólnej są zbliżone.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie CBD+SoC w miejsce SoC jest



[redacted] natomiast progowa CZN wynosi [redacted]

W ramach analizy wrażliwości wnioskodawca przeprowadził:

- analizę deterministyczną – w ramach której testowano łącznie 13 scenariuszy (m.in. brak uwzględnienia wartości użyteczności dla opiekunów pacjentów, zmianę horyzontu czasowego, dawkowania 9 i 12 mg/kg mc./dobę). Względem analizy podstawowej największy wpływ na:

[redacted]

[redacted]

- probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA; 1 000 symulacji) – wyniki wskazują, iż prawdopodobieństwo, że CBD+SoC jest terapią kosztowo opłacalną przy przyjęciu obowiązującego progu opłacalności dla porównania: CBD+ SoC vs SoC wynosi zgodnie z obliczeniami własnymi Agencji dla [redacted]

#### Ograniczenia

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.

Szczegółowy opis ograniczeń przedstawiono w AWA i AKL.

#### **Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.);**

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

Nie zachodzi.

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

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

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

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

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



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

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w celu oszacowania wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Epidyolex w leczeniu napadów padaczkowych związanych z LGS lub DS jako lek wspomagający w skojarzeniu z klobazamem (CLB) u pacjentów w wieku 2 lat lub starszych.

Założenia analizy:

- perspektywa: płatnika publicznego (źródłem finansowania Epidyolex będzie Fundusz Medyczny), przyjęto, że perspektywa wspólna (płatnik publiczny + pacjent) jest tożsama;
- horyzont czasowy: 5-letni;
- uwzględnione koszty: analogiczne jak w analizie ekonomicznej;
- liczebność populacji – [REDACTED]

Zgodnie z wynikami analizy wpływu na budżet, wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Epidyolex w ramach wnioskowanego wskazania wpłynie na wzrost wydatków płatnika publicznego [REDACTED]

Wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości obejmującą alternatywne scenariusze dla zużycia innych leków przeciwpadaczkowych, chorobowości, zapadalności, udziałów, śmiertelności, kosztu jednostkowego CBD. W żadnym wariantcie nie doszło do zmiany wniosków w odniesieniu do wyników analizy podstawowej. W kolejnych latach horyzontu wyniki inkrementalne wyniosły w wariantcie:

- minimalnym: [REDACTED]
- maksymalnym: [REDACTED]

Wyniki szczegółowo przedstawiono w AWA i Analizie Wpływu na Budżet wnioskodawcy.

#### Ograniczenia

Główne ograniczenia analizy wpływające na niepewność wnioskowania wynikają z ograniczeń analizy ekonomicznej, a także dotyczą niepewność w zakresie oszacowania wielkości populacji docelowej.

Szczegółowy opis wszystkich ograniczeń przedstawiono w AWA.

#### Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzono dodatkowe oszacowania dla dawki CBD: 12 mg/kg mc./dobę. Przyjęcie tego założenia stanowi wariant maksymalny analizy, gdzie wyniki inkrementalne w kolejnych latach horyzontu wyniosły: [REDACTED]

#### Uwagi do programu lekowego

Agencja zwraca uwagę na nas do zapisów wnioskowanego programu lekowego:

- Z uwagi na niesprecyzowanie czasu rozpoczęcia terapii leczenia klobazamem we wnioskowanym programie lekowym, niewyjaśnioną kwestią pozostaje 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 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 Lennoxa-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.
- 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.
- Do rozważenia pozostawia się 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.

Rada Przejrzystości nie zgłosiła uwag do zapisów proponowanego programu lekowego.

W AWA zawarto odpowiedzi na pytania zgłoszone w zleceniu przez Ministerstwo Zdrowia dotyczące proponowanego programu lekowego.

### **Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej**

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

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

Nie dotyczy.

## Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

### Rekomendacje kliniczne

Odnaleziono 6 dokumentów dotyczących leczenia pacjentów z zespołami padaczkowymi DS i LGS amerykańskie AAN2018 r., brytyjskie NICE2022 r., szkockie SIGN z 2021 r., polskie Polskiego Towarzystwa Neurologicznego z 2020 r. oraz Polskiego Towarzystwa Epileptycznego z 2019 r., a także stanowisko Amerykańskiego Stowarzyszenia Padaczki (AES).

W odnalezionych dokumentach CBD rekomendowany jest:

- jako terapia dodana w III linii leczenia LGS oraz DS (dot. leczenia dorosłych pacjentów). (PTE 2019);
- jako terapia wspomagająca w połączeniu z CLB dla dzieci powyżej 2 r.ż. w obu zespołach padaczkowych LGS oraz DS (SIGN 2021);
- w połączeniu z CLB 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 (NICE 2022);
- w leczeniu pacjentów w wieku 1 roku i starszych z napadami zarówno w zespole LGS, jak i DS (AES2022).

### Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono 6 rekomendacji refundacyjnych 2 pozytywne HAS 2020, PBAC 2020 oraz 4 pozytywne warunkowe NICE 2019, NCPE 2021, SMC 2020 i ZIN 2020.

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).

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Epidyolex w leczeniu napadów padaczkowych

## Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 15.05.2023 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.44.2023.15.JWI), w sprawie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny produktu leczniczego Epidyolex (kannabidiol), we wskazaniu: Leczenie pacjentów z zespołem Lennox-Gastaut lub z zespołem Dravet (ICD-10: G40.4) na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826) po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 83/2023 z dnia 31 lipca 2023 roku w sprawie oceny leku Epidyolex (kannabidiol) w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z zespołem Lennox-Gastaut lub z zespołem Dravet (ICD-10: G40.4)

## Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 83/2023 z dnia 31 lipca 2023 roku w sprawie oceny leku Epidyolex (kannabidiol) w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z zespołem Lennox-Gastaut lub z zespołem Dravet (ICD-10: G40.4)”

2. Raport OT.423.1.19.2023 Wniosek o objęcie refundacją leku Epidyolex (kannabidiol) w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z zespołem Lennox-Gastauta lub z zespołem Dravet (ICD-10: G40.4)”; data ukończenia: 20 lipca 2023 r.