

**Formularz zgłaszania uwag do
analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
i analiz wnioskodawcy¹**

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	OT.423.1.19.2023
Tytuł:	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)”

Uwagi (pkt. 2) wraz z wypełnioną i własnoręcznie podpisaną Deklaracją Konflikту Interesów (pkt. 1) należy złożyć w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, ul. Przeskok 2, 00-032 Warszawa, bądź przesłać przesyłką kurierską albo pocztową na adres siedziby Agencji.

Dopuszczalne jest również przesłanie na adres poczty elektronicznej: sekretariat@aotm.gov.pl uwag (pkt. 2) wraz z wypełnioną Deklaracją Konflikту Interesów (pkt. 1) podpisaną za pomocą kwalifikowanego podpisu elektronicznego albo podpisu zaufanego.

Uwagi można zgłaszać w terminie 7 dni od dnia opublikowania analiz w Biuletynie Informacji Publicznej (BIP). Uwagi dostarczone do siedziby AOTMiT bądź przesłane na adres poczty elektronicznej: sekretariat@aotm.gov.pl po upływie tego terminu nie będą rozpatrywane.

W przypadku zamiaru przesłania uwag wraz z Deklaracją Konflikту Interesów przesyłką kurierską albo pocztową na adres siedziby Agencji, zwracamy się z uprzejmą prośbą o dodatkowe przekazanie skanu (lub zdjęcia) podpisanego dokumentu za pośrednictwem ePUAP lub poczty elektronicznej: sekretariat@aotm.gov.pl.

UWAGA! Zgłoszone uwagi i deklaracja konflikту interesów będą publikowane w BIP AOTMiT².

1. **Deklaracja o konflikcie interesów (DKI)³** – do wypełnienia w przypadku uwag do analizy weryfikacyjnej

Imię i nazwisko osoby składającej DKI dotyczącej złożenia uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej: Michał Opuchlik

Dotyczy wniosku/ów będącego/ych przedmiotem obrad Rady Przejrzystości: w dniu 31 lipca 2023r.

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)”

Czego dotyczy DKI⁴:

- Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości dotyczącego:

¹ zgodnie z art. 35 ust. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 463 z późn. zm.)

² zgodnie z art. 31s ust. 23 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021, poz. 1285 z późn. zm.)

³ o której mowa w art. 31s ust. 12 i 23 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021, poz. 1285 z późn. zm.)

⁴ zaznaczyć tylko 1 pole

- Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej

.....

- ~~Złożenie uwag w związku z upubliczonym porządkiem obrad Rady Przejrzystości w dniu~~

.....

Oświadczam, że w stosunku do mnie mojego małżonka/mojej małżonki, mojego zstępnego lub wstępnego w linii prostej, osoby, z którą/osób, z którymi pozostaję we wspólnym pożyciu⁵:

nie zachodzą okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r., poz.2561),

zachodzą okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r., poz.2561), tj.:

- pełnienie funkcji członka organów spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzącego działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym;
- pełnienie funkcji członka organu spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzącego działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;
- pełnienie funkcji członka organów spółdzielni, stowarzyszeń lub fundacji prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;
- posiadanie akcji lub udziałów w spółkach handlowych prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, oraz udziałów w spółdzielniach prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;
- prowadzenie działalności gospodarczej w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalności gospodarczej w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych.

Proszę podać szczegóły, które Pani/Pan uzna za niezbędne, oraz nazwy podmiotów, z którymi wiążą Panią/Pana (małżonka/małżonkę, zstępnych lub wstępnych w linii prostej lub osoby z którymi pozostaje Pan/Pani we wspólnym pożyciu) relacje powodujące konflikt interesów. Opis powinien być możliwie zwięzły.

⁵

Jestem Pełnomocnikiem Wnioskodawcy w tym postępowaniu, jestem Pełnomocnikiem spółki z ograniczoną odpowiedzialnością, która świadczy doractwo w zakresie refundacji leków.

⁵ niepotrzebne skreślić

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

Data składania i podpis osoby składającej DKI

.....

Wyrażam zgodę na gromadzenie, przetwarzanie i udostępnianie danych osobowych zawartych w DKI których podstawa przetwarzania nie wynika z wypełnienia obowiązku prawnego ciążącego na AOTMiT w celu identyfikacji konfliktu interesów zgodnie 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).

Data składania i podpis osoby składającej DKI

.....

2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
Rozdziały 3.3.2 oraz 3.3.3 str. 16-23 6.3.1, str. 85-86 6.4, str. 88-89 11, str. 104	<p>Oszacowania liczebności populacji docelowej przeprowadzone przez analityków AOTMiT oparte były o:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Baze SWIAD, w której NFZ gromadzi dane dotyczące zrealizowanych świadczeń, wraz z informacją o rozpoznaniu zgodnym z ICD-10 oraz baze LEK (baza pozwalająca na określenie wykorzystania substancji czynnych w ramach refundacji aptecznej u dedykowanej populacji pacjentów). • W bazie SWIAD identyfikowano wszystkich pacjentów z kiedykolwiek sprawozdanym rozpoznaniem głównym lub współistniejącym określonym jak w analizowanym programie lekowym jako: <ul style="list-style-type: none"> ○ G40 padaczka wraz z podkodami • Następnie szacunek zawężono o pacjentów kiedykolwiek rozpoznanych zespołów Lennoxa-Gastauta lub Dravet, określonych jako G40.4 inne postacie uogólnionej padaczki i zespołów padaczkowych, <ul style="list-style-type: none"> • UWAGA Agencji: pod kodem G 40.4 rozpoznawane i sprawozdawane są padaczki z: mioklonicznymi napadami nieświadomości, napadami miokloniczno-astatycznymi, skurcze dziecięce, zespół Lennoxa-Gastauta, napady skłonów, objawowa wczesna encefalopatia miokloniczna, zespół Westa, przez co szacunek może potencjalnie <u>zawyżać rzeczywistą liczbę pacjentów</u>, • Kolejnym etapem było zidentyfikowanie odpowiednio pacjentów korzystających z refundacji aptecznej co najmniej z jednego leku przeciwpadaczkowego (patrz AWA: strona 16), a następnie zawężenie populacji do grupy chorych stosujących co najmniej 2 leki przeciwpadaczkowe potencjalnie odpowiadających podgrupie chorych z padaczka lekooporną <p>W oparciu o powyższą metodykę, analitycy Agencji oszacowali liczebność populacji docelowej tj. chorych z LGS/DS na poziomie około 22 480 pacjentów, zaś współczynnik chorobowości na poziomie około 47,3 do 51,8 przypadków na 100 000 mieszkańców.</p> <p>W świetle opublikowanych danych epidemiologicznych, opinii ekspertów (patrz analiza BIA) oraz analogicznych opracowań</p>

bazujących na dostępnych rejestrach medycznych w Europie i USA⁶ wydaje się, iż estymacje AOTMiT mogą być zawyżone z uwagi na:

- Brak możliwości wykorzystania dedykowanych kodów ICD-10 **tylko dla LGS i DS** (np. w przypadku analogicznej analizy AOTMiT (OT.423.1.23.2023) wykonanej dla Epidyolex stosowanego w zespole stwardnienia guzowatego (TSC) możliwe było wyznaczenie grupy chorych z TSC poprzez dedykowany TSC kod ICD-10 Q85.1). Wnioskodawca pragnie zauważyć, iż niedawno wprowadzono kody ICD-10 dla DS i LGS.
- **Wliczenie wszystkich rodzajów padaczek (dodatkowo do LGS i DS) zgrupowanych pod wspólnym kodem G40.4** (patrz AWA strona 16) tj. wliczenie padaczek z: mioklonicznymi napadami nieświadomości, napadami miokloniczno-astatycznymi, skurcze dziecięce, napady skłonów, objawowa wczesna encefalopatia miokloniczna, zespół Westa, **może zawyżać liczebność populacji docelowej przeprowadzone przez Agencję.**
- Dodatkowo nie zastosowano ograniczenia ze względu na wiek diagnozy pacjentów:
 - Początek napadów padaczkowych w przebiegu DS występują najczęściej w wieku niemowlęcym (2-12 miesiącu życia), zaś LGS występuje we wczesnym dzieciństwie (2-7 r.ż., szczyt zachorowalności 3-5 r.ż.), tym samym większość chorych z DS/LGS jest diagnozowana w pierwszych latach życia
 - W analogicznych opracowaniach baz danych autorzy stosują zawężenie do grupy pacjentów z postawioną diagnozą padaczki w okresie pierwszego roku dla DS (SDSN study⁷) i pierwszych 6 lat życia dla LGS (patrz Strzelczyk 2023⁸)
- Dostęp do bazy LEK umożliwia identyfikację pacjentów z DS. i LGS poprzez zastosowane leczenie tj.:
 - **DS: stiripentol i bromek potasu**
 - Stiripentol jest specjalnie wskazany dla pacjentów z DS., podczas gdy **bromek potasu** (który był dostępny przed wprowadzeniem stiripentolu) był historycznie stosowany w leczeniu pacjentów z DS.^{9,10}

⁶ Strzelczyk A, Zuberi SM, Striano P, Rosenow F, Schubert-Bast S. The burden of illness in Lennox-Gastaut syndrome: a systematic literature review. *Orphanet J Rare Dis.* 2023 Mar 1;18(1):42. doi: 10.1186/s13023-023-02626-4. PMID: 36859290; PMCID: PMC9979426.

⁷ *Epidemiology And Costs Of Dravet Syndrome, Lennox-Gastaut Syndrome And Tuberous Sclerosis Complex In France A Sniiram Analysis* (Jazz internal publication)

⁸ Epidemiology, healthcare resource use, and mortality in patients with probable Lennox-Gastaut syndrome: A population-based study on German health insurance data Strzelczyk, Adam et al. *Epilepsy & Behavior*, Volume 115, 107647

⁹ Schubert-Bast S, Kay L, Simon A, Wyatt G, Holland R, Rosenow F, Strzelczyk A. Epidemiology, healthcare resource use, and mortality in patients with probable Dravet syndrome: A population-based study on German health insurance data. *Epilepsy Behav.* 2022 Jan;126:108442. doi: 10.1016/j.yebeh.2021.108442. Epub 2021 Dec 1. PMID: 34864381.

¹⁰ Owen Pickrell W, Guelfucci F, Martin M, Holland R, Chin RFM. Prevalence and healthcare resource utilization of patients with Dravet syndrome: Retrospective linkage cohort study. *Seizure.* 2022 Jul;99:159-163. doi: 10.1016/j.seizure.2022.05.018. Epub 2022 May 25. PMID: 35667184.

	<ul style="list-style-type: none"> ○ LGS: rufinamid lub felbamat, ewentualnie ≥ 2 inne leki przeciwpadaczkowe w połączeniu z ≥ 1 diagnozą opóźnienia rozwoju i brakiem kodu diagnozy dla konkurencyjnych etiologii (również w roku identyfikacji) • Ponadto analitycy Agencji nie odnieśli się do zaprezentowanych w AWA (strona 14) danych epidemiologicznych dotyczących LGS/DS wskazujących na istotnie niższe rozpowszechnienie DS i LGS w porównaniu z zaprezentowanymi oszacowaniem SWIAD/LEK: <ul style="list-style-type: none"> ○ DS: <i>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.</i> ○ LGS: <i>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.</i> <p>W analizie wnioskodawcy liczebność pacjentów z LGS i DS kwalifikujących się do terapii produktem leczniczym Epidyolex oszacowano na poziomi około 2,2 tys. chorych, bazując na przeprowadzonym szerokim wyszukiwaniu danych epidemiologicznych oraz konsultacjach z dwojgiem polskich ekspertów klinicznych specjalizujących się w leczeniu chorych z przedmiotowych wskazań. Eksperti posiadali zatem niezbędne doświadczenie oraz wiedzę zarówno w zakresie praktyki klinicznej leczenia, jak i w zakresie rozpowszechnienia przedmiotowych chorób w Polsce, aby oszacować liczebność populacji docelowej.</p>
<p>Rozdziały</p> <p>3.2, str. 15.</p> <p>3.3.3, str. 20,</p> <p>3.5, str. 30</p>	<p>Tabela 7 (str. 20) oraz tabela 11 (str. 30) w Analizie weryfikacyjnej przedstawiają refundowane produkty lecznicze w leczeniu napadów padaczkowych. Należy wskazać, że wymienione leki są wskazane w padaczce lub niektórych typach napadów bez wyszczególnienia określonych zespołów chorobowych. Lek Epidyolex posiada wskazanie dedykowane pacjentów z napadami padaczkowymi występującymi w przebiegu LGS i DS (oraz TSC), a jego skuteczność i bezpieczeństwo zostały określone w randomizowanych badaniach klinicznych, do których włączono właśnie pacjentów z LGS i DS (oraz TSC).</p> <p>W Analizie weryfikacyjnej zamieszczono następujące stwierdzenie: <i>„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.”</i> (Rozdział 3.2, strona 15)</p>

	<p>W powyższym kontekście można dodać zalecenia NICE, według których przy wyborze terapii należy mieć na uwadze, że następujące leki mogą nasilać napady padaczkowe w leczeniu chorych na DS lub LGS: karbamazepina, gabapentyna, lakozamid, lamotrygina, okskarbazepina, fenobarbital, pregabalina, tiagabina, wigabatryna. (https://www.nice.org.uk/guidance/ng217/chapter/6-Treating-childhood-onset-epilepsies, dostęp dnia 27.07.2023)</p> <p>W Analizie weryfikacyjnej (Tabela 7, str. 20) podano informacje o wykorzystaniu substancji czynnych z grupy AED przez pacjentów z padaczką lekooporną w przebiegu zespołów Lennox-Gastaut i Dravet. Zamieszczono stwierdzenie, że „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.” Z powyższego wynika, że zgromadzone dane obejmują terapię konkretnymi substancjami w leczeniu napadów padaczkowych bez wyodrębnienia jedynie chorych na LGS lub DS, czyli obejmują terapię chorych również z licznymi innymi rodzajami padaczek. Przedstawione dane mogą zatem nie odzwierciedlać faktycznych stosowanych w Polsce terapii lekami przeciwpadaczkowymi u chorych ma LGS lub DS.</p> <p>Dodatkowo w leczeniu chorych na LGS i DS stosowany może być produkt leczniczy Fintepla (fenfluramina; https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/fintepla-epar-product-information_pl.pdf, data dostępu 27.07.2023), który nie został wymieniony we wzmiankowanych miejscach Analizy Weryfikacyjnej. Fenfluramina została jednak uwzględniona jako jeden z leków służących oszacowaniu liczebności populacji docelowej (Rozdział 3.3.3, str. 23 Analizy weryfikacyjnej).</p>
<p>Rozdział 4.2.2.1, str. 62-63</p>	<p>W analizie weryfikacyjnej zauważono błąd redaktorski w zakresie nazwy produktu dla którego zaprezentowano dane z baz VigiBase oraz EudraVigilance:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dane dotyczyły produktu Epidyolex (kannabidiol), dlatego też wpisana błędnie w AWA nazwa <i>Hemlibra (emicizumab)</i> powinna zostać odpowiednio skorygowana <p>Wnioskodawca chciałby zweryfikować, czy przedstawione dane dotyczą produktu leczniczego Epidyolex.</p>
<p>Rozdział 5.3.2, str. 75-76</p>	<p>W Analizie Weryfikacyjnej przedstawiono wyniki analizy ekonomicznej przyjmując dawkowanie produktu leczniczego Epidyolex (24 mg/kg mc./dobę), które jest znacznie wyższe niż maksymalne dawkowanie dopuszczalne przez charakterystykę produktu leczniczego</p>

11,
str. 103-104

(maksymalnie 20 mg/kg mc./dobę) i przez to pozarejestrowane stosowanie leku (off-label). Przyjęte w obliczeniach Agencji dawkowanie nie odpowiada w jakikolwiek sposób ani zarejestrowanemu dawkowaniu ani rzeczywistej praktyce klinicznej, zatem dawkowanie to nie powinno być podstawą do jakichkolwiek obliczeń w analizie ekonomicznej.

W Analizie weryfikacyjnej zamieszczono następujące stwierdzenia:

1. „Głównymi ograniczeniami analizy jest brak uwzględnienia pacjentów, u których terapia będzie prowadzona za pomocą innej dawki niż dawka 10 mg/kg mc./dobę (...).”
2. „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.”

Powyższe stwierdzenia nie są zasadne.

Odnosnie stwierdzenia z punktu 1. w analizach ekonomicznej oraz wpływu na budżet należy uwzględnić średnie dawkowanie:

1. Średnia dawka 10 mg/kg/dzień przyjęta w analizie ekonomicznej i analizie wpływu na budżet jest poparta dowodami z realnej praktyki klinicznej i opiniami ekspertów klinicznych doświadczonych w stosowaniu leku Epidyolex w praktyce klinicznej.

W rzeczywistej praktyce klinicznej większość pacjentów otrzyma dawkę znacznie niższą niż maksymalna dopuszczona do użycia tj. 20 mg/kg mc./dobę. Uwzględnienie średniej dawki na poziomie 20 mg/kg mc./dobę nie jest wiarygodne. Aby osiągnąć średnią dawkę 20 mg/kg/dobę, każdy pacjent musiałby przyjmować maksymalną dawkę (zgodnie z ChPL) lub duża grupa leczonych pacjentów musiałaby przyjmować dawki przekraczające maksymalną dopuszczalną dawkę.

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Epidyolex średnia dawka na poziomie 10 mg/kg mc./dobę jest uzasadniona:

- w przypadku napadów związanych z LGS lub DS w drugim tygodniu terapii dawkę należy zwiększyć do 10 mg/kg mc./dobę, a następnie ocenić odpowiedź kliniczną i tolerancję. W oparciu o indywidualną odpowiedź kliniczną i tolerancję, każdą dawkę można dalej zwiększać tylko w razie potrzeby.
- W związku z tym dawka docelowa w przypadku padaczki związanej z LGS/DS nie wynosi 20 mg/kg mc./dobę (jest to maksymalna dozwolona dawka), a w kohorcie pacjentów w praktyce klinicznej zakres stosowanych dawek wynosi od ≤ 10 mg/kg mc./dobę do maksymalnie 20 mg/kg mc./dobę.
- ChPL wyraźnie wymaga, aby w pierwszej kolejności stosować dawkę 10 mg/kg mc./dobę. Klinicyści powinni zwiększać dawkę u danego pacjenta tylko wtedy, gdy uznają, że większa

skuteczna dawka może być wyższa i może być tolerowana. W związku z tym uzasadnione jest oczekiwanie, że średnia dawka w praktyce klinicznej będzie znacznie bliższa 10 mg/kg/dobę niż maksymalna dawka wynosząca 20 mg/kg/dobę (LGS/DS), jeśli przestrzegana jest ChPL.

- W ramach konsultacji, polski ekspert kliniczny wskazał, że: *„Najwyższych dawek 20mg/kg/dobę dużo dzieci nie toleruje. Uważam, że 10mg/kg, max 15mg/kg jest najczęstszą tolerowaną dawką.”*
- Przyjmując w obliczeniach średnią dawkę 10 mg/kg/dobę, uwzględniony zostaje zakres dawek obserwowanych w praktyce klinicznej w kohorcie pacjentów z LGS lub DS, ponieważ klinicyści dążą do optymalizacji dawki dla poszczególnych pacjentów.

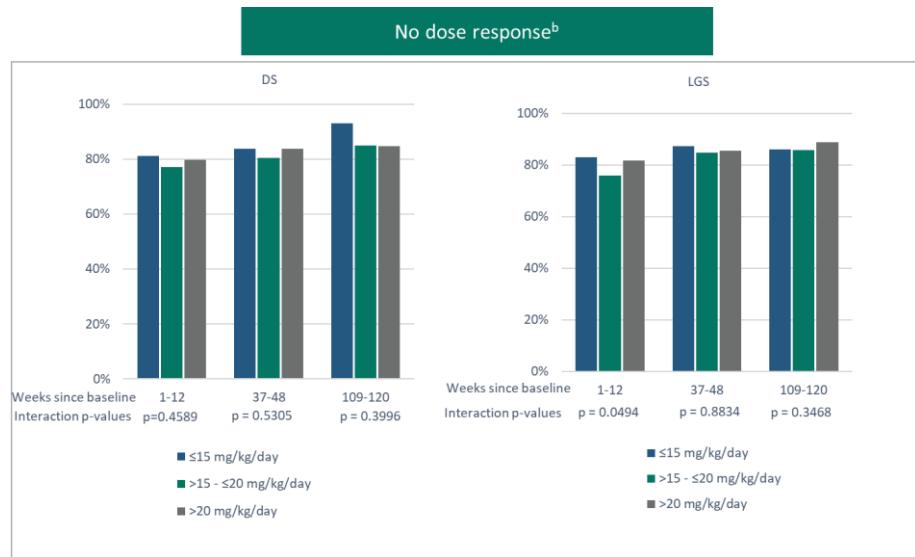
Dane z rzeczywistej praktyki klinicznej potwierdzają założenie o średniej dawce:

- Rzeczywiste dane dotyczące dawkowania w praktyce klinicznej z niemieckiej bazy danych dotyczącej wydawania leków (baza danych SHARK, Insight Health, obejmująca 64 miliony ubezpieczonych historii leków od 2018 r.). Dzienna dawka kannabidiolu została oszacowana na grupie pacjentów z receptami dotyczącymi leku Epidyolex w 2021 roku. Masę ciała pacjentów oszacowano na podstawie wieku i średniej masy ciała w niemieckiej populacji ogólnej.
 - LGS – u łącznie 240 pacjentów obserwowana mediana dawki wynosiła 10,76 mg/kg mc./dobę u dzieci i 7,98 mg/kg mc./dobę u dorosłych.
 - DS – u łącznie 166 pacjentów obserwowana mediana dawki wynosiła 10,30 mg/kg mc./dobę u dzieci i 8,79 mg/kg mc./dobę u dorosłych.

2. Dane z badań klinicznych dla wskazań DS, LGS oraz TSC wykazują na brak dodatkowej/większej odpowiedzi na dawkę dla kannabidiolu powyżej dawek około 10 mg/kg/dobę.

Badania III fazy dla pacjentów z LGS i DS nie wykazały liczbowych ani statystycznych różnic w skuteczności między dawkami 10 mg/kg mc./dobę i 20 mg/kg mc./dobę (wykres poniżej), co doprowadziło do przyjęcia w charakterystyce produktu leczniczego zalecanej dawki podtrzymującej wynoszącej 10 mg/kg mc./dobę.

Wykres 1. Zmniejszenie liczby napadów w czasie (1-120 tygodni) dla różnych dawek kannabidiolu w badaniu GWPCARE5



^b GWPCARE5: procentowe zmniejszenie częstości napadów padaczkowych (LGS) / drgawkowych (DS) w przeliczeniu na 28 dni w stosunku do wartości wyjściowej – podgrupy według dawki modalnej (populacja ITT).

Podsumowując, dostępne dane kliniczne z pięciu kluczowych badań fazy 3 potwierdzają, że skuteczność kannabidiolu może stać się klinicznie widoczna przy dawkach znacznie niższych niż dawki maksymalne dopuszczalne przez ChPL Epidyolex.

Rozdziały

5.4,
str. 76

11,
str. 103-104

W Analizie weryfikacyjnej zamieszczono stwierdzenie: „*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.*”

Badania kliniczne skupiły się na ocenie kluczowych punktów końcowych z perspektywy częstotliwości napadów padaczkowych u pacjentów.

Szczegółowy opis wpływu napadów padaczkowych na jakość życia u opiekunów pacjentów z LGS i DS przedstawiono w analizie ekonomicznej. Zgodnie z polskimi wytycznymi przeprowadzania analiz ekonomicznych oraz Wymaganiami minimalnymi przeprowadzony został przegląd systematyczny użyteczności u opiekunów, jak również i chorych.

W Analizie problemu decyzyjnego wszechstronnie wskazano, że obciążenie LGS i DS dotyczy nie tylko pacjentów lecz również rodziny pacjentów oraz opiekunów pacjentów. Wobec powyższego w pełni zasadne było aby w analizie ekonomicznej uwzględnić wpływ choroby na jakość życia opiekunów. W przeprowadzonym przeglądzie

	<p>systematycznych odnaleziono badania wykazujące zależność pomiędzy częstością napadów i użytecznością, zarówno u pacjentów, jak i opiekunów (ogólnie, im więcej napadów, tym mniejsza użyteczność). W celu zebrania danych do oceny jakości życia wykorzystano metodę epizodów (ang. <i>vignettes</i>), uznaną za odpowiednią do oceny wpływu napadów padaczkowych na użyteczność. Szczegółowy opis metodyki oraz uwzględnionych użyteczności przedstawiono w analizie ekonomicznej (rozdział 1.3.4.3 analizy ekonomicznej wnioskodawcy).</p> <p>W badaniach klinicznych włączonych do analizy klinicznej wykazano, że stosowanie kannabidiolu w większym stopniu zmniejsza częstotliwość napadów padaczkowych, niż ma to miejsce w przypadku braku stosowania kannabidiolu. Wobec powyższego większa redukcja częstości napadów padaczkowych znajduje przełożenie w lepszej jakości życia.</p> <p>Wnioskodawca uważa, że uwzględnienie spadku w zakresie jakości życia opiekunów (ang. <i>disutility</i>) jest całkowicie właściwe i istotne w tym przypadku z następujących powodów:</p> <p>w ciężkich i zagrażających życiu chorobach, takich jak LGS, DS i TSC, pacjenci są narażeni na wysokie, ciągłe ryzyko obrażeń i śmierci z powodu napadów, mają wiele chorób współistniejących i często wymagają całodobowej opieki przez całe życie.</p> <p>Dlatego też padaczka związana z LGS, DS i TSC ma poważny wpływ na jakość życia nie tylko pacjentów, ale także ich rodzin i opiekunów. Obciążenie związane z opieką nad pacjentem i skutki napadów mogą wymagać zmian w praktycznie wszystkich aspektach życia opiekunów i członków rodziny.</p> <p>Opieka nad dzieckiem lub bliską osobą z napadami związanymi z DS/LGS/TSC to całodobowa odpowiedzialność. Pacjenci często mają złożone potrzeby, poważne ograniczenie w codziennym funkcjonowaniu i historię zdarzeń związanych z padaczką, takich jak urazy i hospitalizacje związane z napadami.</p> <p>Opieka nad nimi dyktuje harmonogramy pracy, czas spędzany z rodziną i czas wolny. Opiekunowie cierpią z powodu znacznego lęku i depresji, izolacji społecznej, złej jakości snu, stresu emocjonalnego i wyraźnego wpływu na ich zdolność do pracy, co często skutkuje trudnościami finansowymi.</p> <p>Podczas gdy "padaczka ogólna" bez wątpienia ma wpływ na jakość życia pacjentów i opiekunów, LGS, DS i TSC (podobnie jak inne formy padaczki na skrajnie ciężkim, opornym na leczenie i zagrażającym życiu spektrum choroby) przenoszą ten wpływ na inny poziom.</p>
<p>Rozdział 12, str. 106</p>	<p>W Analizie weryfikacyjnej zamieszczono sformułowanie: <i>„Wnioskodawca nie dostarczył Agencji pozycji w bibliografii określonej jako: „dane otrzymane od Zleceniodawcy”</i> Powyższe stwierdzenie nie jest jasne, gdyż wskazana publikacja została dostarczona do Agencji, niemniej w ramach niniejszych Uwag zostanie ponownie wysłana (Bonadt K. Real-World Cannabidiol (CBD) Dosing in Patients with Probable Lennox-Gastaut Syndrome, Dravet</p>

	<p>Syndrome and Tuberos Sclerosis Complex: A Retrospective Study of German Claims Data. DGfE 2023. https://programme.conventus.de/epilepsie-2023/posters/705092b1-4306-41bf-bc74-d5f9d4583f70).</p>
<p>Rozdział 6.3, str. 83</p>	<p>W Analizie weryfikacyjnej zamieszczono sformułowanie: <i>„Wnioskowana technologia (kannabidiol) jest terapią dodaną/wspomagającą. Biorąc pod uwagę, że aktualnie pacjenci w ramach SoC przyjmują szereg odstępných 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.”</i> Zgodnie ze wskazaniem zarejestrowanym i objętym wnioskowanym programem lekowym kannabidiol nie zastępuje SoC, lecz jest terapią dodaną, wobec powyższego nie jest zrozumiałe stwierdzenie, że kannabidiol będzie zastępować SoC. Udziały kannabidiolu dotyczą jedynie kannabidiolu i nie odnoszą się w jakikolwiek sposób do udziałów (w scenariuszu istniejącym) jakichkolwiek leków wchodzących w skład SoC.</p>
<p>Rozdział 8, Str. 91-694</p>	<p>Komentarz odnośnie biomarkerów możliwych do pozyskania w badaniach laboratoryjnych do monitorowania stanu w padaczce. Aktualnie standardową praktyką kliniczną jest miareczkowanie leków przeciwpadaczkowych na podstawie odpowiedzi klinicznej, a biomarkery nie są powszechnie wykorzystywane do tego celu. Biomarkery, których funkcjonalność byłaby dokładnie określona i które byłyby dostępne w użyciu w rutynowej praktyce klinicznej są bardzo potrzebne w terapii padaczki. Jednak dziedzina ta jest dopiero w początkowej fazie rozwoju, a swoistość i czułość dla biomarkerów w większości sytuacji klinicznych obecnie nie są znane.</p>
<p>Rozdział 6.1.2, str. 79.</p>	<p>W celu zapewnienia kompletności wnioskodawca sugeruje dodanie rozkładów napadów LGS i DS. W opisie danych wejściowych opisano rozkład pacjentów tylko z LGS, podczas gdy nie przedstawiono rozkładu opisu pacjentów z DS, który to rozkład obejmował następujące kategorie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Brak napadów padaczkowych • ≤ 8 napadów padaczkowych • > 8 - ≤ 25 napadów padaczkowych • > 25 napadów padaczkowych

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnoszą się wniesione uwagi; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

1. Uwagi do analiz wnioskodawcy¹¹

a. Uwagi do analizy klinicznej

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

b. Uwagi do analizy ekonomicznej

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

c. Uwagi do analizy wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

d. Uwagi do analizy racjonalizacyjnej

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

¹¹ analizy, o których mowa w art. 25 pkt 14) lit. c oraz art. 26 pkt 2) lit. h oraz i ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 463 z późn. zm.)

--	--

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.