

Produkt leczniczy Epidyolex (kannabidiol)  
stosowany jako lek wspomagający  
w leczeniu napadów padaczkowych  
związanych z zespołem stwardnienia  
guzowatego (TSC) u pacjentów w wieku 2 lat  
lub starszych  
– analiza problemu decyzyjnego

Instytut Arcana a Certara Company

ul. Kuklińskiego 17,  
30-720 Kraków  
Tel/Fax. +48 12 26 36 038  
[www.inar.pl](http://www.inar.pl)

Wersja 1.1

Kraków, 28 listopada 2022 r.



## SPIS TREŚCI

Spis Treści .....	2
Lista osób zaangażowanych w opracowanie analizy.....	4
Indeks skrótów.....	5
<b>1. Streszczenie .....</b>	<b>8</b>
<b>2. Cel i metodyka analizy problemu decyzyjnego.....</b>	<b>11</b>
<b>3. Zdefiniowanie populacji docelowej.....</b>	<b>12</b>
<b>4. Opis problemu zdrowotnego .....</b>	<b>13</b>
4.1. Ogólna definicja padaczki i rodzaje napadów .....	13
4.2. Zespół stwardnienia guzowatego (TSC).....	14
3.4.1. Definicja.....	14
3.4.2. Etiologia i patogenezę .....	14
3.4.3. Rozpoznanie.....	15
3.4.4. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie .....	16
3.4.5. Epidemiologia .....	18
3.4.6. Obciążenie chorobą .....	19
<b>5. Aktualne postępowanie medyczne .....</b>	<b>22</b>
5.1. Wytyczne kliniczne polskie i zagraniczne .....	22
5.2. Konsultacje eksperckie dotyczące polskiej praktyki klinicznej .....	32
<b>6. Opcje terapeutyczne finansowane ze środków publicznych w Polsce .....</b>	<b>34</b>
<b>7. Niezaspokojone potrzeby .....</b>	<b>35</b>
<b>8. Opis interwencji.....</b>	<b>36</b>
8.1. Status rejestracyjny produktu leczniczego Epidyolex .....	36
8.2. Status leku sierocego dla produktu leczniczego Epidyolex .....	36
8.3. Charakterystyka produktu leczniczego Epidyolex .....	36
8.4. Aktualny stan finansowania .....	42
<b>9. Rekomendacje dotyczące finansowania interwencji .....</b>	<b>44</b>
9.1. Rekomendacje polskie.....	44
9.2. Rekomendacje zagraniczne .....	47
<b>10. Technologie alternatywne (komparatory).....</b>	<b>50</b>
<b>11. Efekty zdrowotne (punkty końcowe) .....</b>	<b>52</b>
<b>12. Zakres analiz wchodzących w skład raportu oceny technologii medycznej .....</b>	<b>53</b>
11.1. Analiza kliniczna .....	53
11.2. Analiza ekonomiczna .....	54
11.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.....	55

11.4. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.....	55
<b>13. Schemat PICOS - podsumowanie .....</b>	<b>56</b>
<b>14. Załączniki .....</b>	<b>58</b>
12.1. Informacje dotyczące finansowania alternatywnych technologii medycznych w Polsce .....	59
<b>15. Piśmiennictwo .....</b>	<b>101</b>
<b>16. Spis tabel .....</b>	<b>107</b>

## LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY

ZLECENIODAWCA	GW International BV (Holandia)	
WYKONAWCA	Instytut Arcana a Certara Company	ul. Kuklińskiego 17, 30-720 Kraków tel./fax: +48 12 263 60 38 <a href="http://www.inar.pl">www.inar.pl</a>
DATA ZAKOŃCZENIA ANALIZY	28 listopada 2022 r.	

### AUTORZY – Instytut Arcana

[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"><li>• Współtworzenie koncepcji merytorycznej</li><li>• Opis problemu zdrowotnego</li><li>• Przegląd badań epidemiologicznych</li><li>• Oszacowanie liczebności populacji</li><li>• Wyszukiwanie wytycznych klinicznych</li><li>• Wyszukiwanie rekomendacji dotyczących finansowania</li><li>• Charakterystyka interwencji i komparatorów</li><li>• Opracowanie schematu PICOS</li><li>• Opracowanie dokumentu</li></ul>
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"><li>• Przegląd badań epidemiologicznych</li><li>• Oszacowanie liczebności populacji</li><li>• Opracowanie dokumentu</li></ul>
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"><li>• Opracowanie dokumentu</li></ul>
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"><li>• Współtworzenie koncepcji merytorycznej</li><li>• Koordynacja prac</li></ul>
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"><li>• Współtworzenie koncepcji merytorycznej</li><li>• Koordynacja prac</li><li>• Kontrola merytoryczna</li></ul>
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"><li>• Współtworzenie koncepcji merytorycznej</li></ul>

### EKSPERCI KLINICZNI

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

[REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE]  
[REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE]

Zestawienie odpowiedzi wykorzystanych w raporcie HTA (dane źródłowe) dołączono do referencji w formie pliku w formacie PDF [110].

### KONFLIKT INTERESÓW

Raport został sfinansowany przez Zleceniodawcę.  
Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

## INDEKS SKRÓTÓW

AAN	American Academy of Neurology
ACTH	Hormon adrenokortykotropowy (kortykotropina) (ang. <i>adrenocorticotropic hormone</i> )
ADHD	Zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ang. <i>attention deficit hyperactivity disorder</i> )
AES	American Epilepsy Society
AIAT	Aminotransferaza alaninowa
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza problemu decyzyjnego
Art.	Artykuł, jednostka redakcyjna aktów prawnych
AspAT	Aminotransferaza asparaginianowa
ATC	Klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna (ang. <i>Anatomical Therapeutic Chemical Classification System</i> )
AWMSG	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
BIA	Analiza wpływu na budżet (ang. <i>Budget Impact Analysis</i> )
BPNA	British Paediatric Neurology Association
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CI	Przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i> )
C <sub>max</sub>	Maksymalne zmierzone stężenia w osoczu
CPNP	College of Psychiatric & Neurologic Pharmacist
CT	Tomografia komputerowa (ang. <i>computed tomography</i> )
DNA	Kwas deoksyrybonukleinowy (ang. <i>deoxyribonucleic acid</i> )
DS	Zespół Dravet (ang. <i>Dravet's syndrome</i> )
EAN	<i>European Academy of Neurology</i>
EEG	Elektroencefalografia (ang. <i>Electroencephalography</i> )
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )
EPNS	<i>European Paediatric Neurology Society</i>
EQ-5D	Kwestionariusz do pomiaru jakości życia
ETIF	<i>Epilepsy Implementation Task Force</i>
FDA	Amerykański Urząd ds. Żywności i Leków (ang. <i>U.S. Food and Drug Administration</i> )
GABA	Kwas $\gamma$ -aminomasłowy, kwas gamma-aminomasłowy
G-BA	<i>Der Gemeinsame Bundesausschuss</i>

GGN	Górna granica normy
HAS	<i>Haute Autorité de Santé</i>
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i> )
Hz	Herc, jednostka miary częstotliwości w Międzynarodowy Układ Jednostek Miar
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> ) – dziesiąta wersja
ICD-11	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> ) – jedenasta wersja
ICER	Inkrementalny współczynnik koszty-efektywność (ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i> )
ILAE	International League Against Epilepsy
IQ	Iloraz inteligencji (ang. <i>intelligence quotient</i> )
IQR	Przedział międzykwartyłowy (ang. <i>interquartile range</i> )
IQWIG	<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
kg	kilogram
l	Litr
LGS	Zespół Lennox-Gastaut (ang. <i>Lennox-Gastaut syndrome</i> )
Lit.	Litera, jednostka redakcyjna aktów prawnych
LPP	Leki przeciwpadaczkowe
LYG	Zyskane lata życia (ang. <i>Life Years Gained</i> )
mc	Masa ciała
mg	miligram
ml	mililitr
MRI	Obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego MRI (ang. <i>magnetic resonance imaging</i> )
ms	milisekunda
mTOR	Ssaczy cel rapamycyny, kinaza białkowa treoninowo-serynowa (ang. <i>mammalian target of rapamycin</i> )
NCPE	<i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
OIT	Oddział intensywnej terapii.
OUN	Ośrodkowy układ nerwowy
PAS	Porozumienie podziału ryzyka zawierane w Wielkiej Brytanii (ang. <i>Patient Access Scheme</i> )
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PICOS	Populacja (ang. <i>Population</i> ), interwencja (ang. <i>Intervention</i> ), komparator (ang. <i>Comparator</i> ), wyniki zdrowotne (ang. <i>Outcomes</i> ), typ badania (ang. <i>Study</i> )
PTAC	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>

PTE	Polskie Towarzystwo Epileptologii
PTN	Polskie Towarzystwo Neurologiczne
PTND	Polskie Towarzystwo Neurologów Dziecięcych
QALY	Lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>Quality-Adjusted Life Year</i> )
r.	Rok
r.ż.	Rok życia
RCT	Badanie z losowym przydziałem pacjentów do grupy (ang. <i>randomized clinical trial</i> )
REM	Faza snu, charakteryzująca się szybkimi ruchami gałek ocznych i wysoką aktywnością mózgu (ang. <i>rapid eye movement</i> )
RSS	Instrument dzielenia ryzyka (ang. <i>Risk Sharing Scheme</i> )
RWD	Dane pochodzące z warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. <i>Real World Data</i> )
SBU	<i>Swedish Council on Technology Assessment in Health Care</i>
SEGA	<i>Gwiaździak podwysięciółkowy olbrzymiokomórkowy (ang. subependymal giant cell astrocytoma)</i>
SF-12v2	Kwestionariusz do oceny jakości życia
SF-36	Kwestionariusz do oceny jakości życia
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
SoC	Standardowe postępowanie terapeutyczne (SoC, ang. <i>standard of care</i> )
SUDEP	Nagła niespodziewana śmierć u pacjentów z epilepsją (ang. <i>sudden unexpected death in epilepsy</i> ).
TAND	Zaburzenia neuropsychiatryczne związane z TSC (ang. <i>TSC-associated neuropsychiatric disorders</i> )
THC	Tetrahydrokannabinol
TOSCA	<i>TuberOus SClerosis registry to increase disease Awareness</i> (Rejestr stwardnienia guzowatego zwiększający świadomość choroby)
TRIP	<i>Turning Research into Practice</i>
TSC	Zespół stwardnienia guzowatego (ang. <i>tuberous sclerosis complex</i> )
URPLiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
USA	Stany Zjednoczone Ameryki (ang. <i>United States of America</i> )
USD	Dolar amerykański (ang. <i>United States dollar</i> )
VEGF	Naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu (ang. <i>vascular endothelial growth factor</i> )
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i> )
WHO-UMC	<i>WHO Uppsala Monitoring Centre</i>

## 1. STRESZCZENIE

### Cel analizy problemu decyzyjnego

Celem analizy problemu decyzyjnego (APD) jest wskazanie kierunku i zakresu analiz wchodzących w skład raportu oceny technologii medycznej (HTA, ang. *health technology assessment*). Raport HTA został przygotowany w związku z procesem rozpatrywania wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Epidyolex (substancja czynna: kannabidiol).

Zakres raportu HTA określono zgodnie ze schematem PICOS, obejmującym zdefiniowanie populacji docelowej, interwencji będącej przedmiotem analizy, komparatorów, punktów końcowych i schematów badawczych.

Finalnie, na raport HTA składać się będą: analiza problemu decyzyjnego, analiza kliniczna, analiza ekonomiczna, analiza wpływu na system ochrony zdrowia oraz analiza racjonalizacyjna.

### Populacja docelowa

Populacja docelowa obejmuje drugie wskazanie do stosowania zawarte w charakterystyce produktu leczniczego Epidyolex:

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

Komisja Europejska przyznała dla kannabidiolu (produkt leczniczy Epidyolex) status leku sierociego stosowanego w chorobach rzadkich – w TSC, a także w zespole Lennox-Gastauta (LGS) oraz zespole Dravet (DS) [100, 101, 102]. Choroby rzadkie to choroby zagrażające życiu lub przewlekle wyniszczające, które występują u bardzo małej liczby chorych – z rozpowszechnieniem nie większym niż 5 przypadków na 10 000 ludności [103]. Z powyższej definicji wynika, że mała liczba chorych nie jest wystarczająca do stwierdzenia, że dana choroba jest rzadka. Choroba rzadka musi również być chorobą zagrażającą życiu lub przewlekle wyniszczającą.

Przeprowadzone oszacowania wskazują, że w Polsce liczba chorych na zespół stwardnienia guzowatego (TSC) kształtuje się na poziomie około 2 730 przypadków. U 80% chorych występują napady padaczkowe, co oznacza, że około 2 180 chorych na TSC wymaga leczenia przeciwpadaczkowego. W ponad połowie (56,8%) przypadków stwierdza się padaczkę lekooporną, czyli u około 1 230 chorych leki stosowane w monoterapii lub terapii dodanej (wspomagającej) nie przynoszą oczekiwanych efektów zdrowotnych i wymagana jest czasem wielokrotna modyfikacja farmakoterapii. W związku z powyższym ważne jest wprowadzanie leków o nowych mechanizmach działania, zapewniając chorym możliwość kontroli napadów padaczkowych.

### Oceniana interwencja

Ocenianą interwencją jest produkt leczniczy Epidyolex, zawierający substancję czynną kannabidiol, w postaci roztworu doustnego.

W dniu 16 kwietnia 2021 r. Komisja Europejska zatwierdziła pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Epidyolex (kannabidiol) w napadach padaczkowych związanych z zespołem stwardnienia guzowatego (TSC). [98, 99]

Podmiotem odpowiedzialnym posiadającym pozwolenie na dopuszczenie do obrotu jest: GW Pharma (International) B.V., Databankweg 26 3821AL Amersfoort, Holandia. [5]

Dzienna dawka produktu leczniczego Epidyolex w zespole stwardnienia guzowatego (TSC) jest ustalana indywidualnie dla każdego pacjenta i zależy przede wszystkim od osiągniętej redukcji częstości napadów oraz ewentualnego występowania zdarzeń niepożądanych. Maksymalna dopuszczalna zarejestrowana dawka wynosi 25 mg/kg mc./dobę, przy czym w praktyce klinicznej stosowana dawka najczęściej oscyluje wokół 12 mg/kg mc./dobę. [5, 110]

Produkt leczniczy Epidyolex znajduje się na wykazie technologii lekowych o wysokiej wartości klinicznej, przy czym dotyczy to wskazań nie rozpatrywanych w bieżącej analizie, tj. LGS i DS. Wykaz został przygotowany przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) w 2021 r. [8, 9, 10, 11] W wykazie technologii lekowych o wysokiej wartości klinicznej nie rozpatrywano produktu leczniczego Epidyolex stosowanego u chorych na TSC, co wynikało z ram czasowych ujętych w wykazie. Wskazanie obejmujące stosowanie produktu leczniczego Epidyolex w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem stwardnienia guzowatego (TSC) zostało zarejestrowane na początku 2021 r. [108], podczas gdy wykaz technologii lekowych o wysokiej wartości klinicznej obejmował leki dla których decyzja o pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu w procedurze centralnej w Unii Europejskiej została wydana pomiędzy dniem 1 stycznia 2017 r. i 31 grudnia 2020 r. [109]



Również w 2021 r. Prezes AOTMiT i Rada Przejrzystości przy AOTMiT pozytywnie zaopiniowali wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Epidyolex w ramach importu docelowego dla wszystkich zarejestrowanych wskazań [13, 14, 16, 17].

### Technologie alternatywne (komparatory)

Komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania, który w warunkach rzeczywistej opieki medycznej może zostać zastąpiony przez ocenianą technologię medyczną.

W ramach analizy problemu decyzyjnego przeprowadzono przegląd wytycznych i rekomendacji klinicznych, rekomendacji finansowych oraz opublikowanych analiz praktyki klinicznej. Wnioski z przeglądu wskazują, że nie istnieje jedna ani nawet kilka głównych, zalecanych ścieżek terapeutycznych w leczeniu wspomagającym (tj. w jednoczesnym skojarzonym stosowaniu dwóch lub więcej leków). Leczenie jest spersonalizowane i zależy od następujących czynników:

- skuteczności leku lub kombinacji leków, gdzie skuteczność mierzona jest kontrolą napadów padaczkowych;
- ewentualnego wystąpienia działań niepożądanych niepozwalających na kontynuowanie terapii lekiem lub kombinacją leków.

Wobec powyższego jako technologię alternatywną wybrano dowolne standardowe postępowanie terapeutyczne (SoC, ang. *standard of care*).

Wybrana technologia alternatywna jest zgodna z wyborem technologii alternatywnych przeprowadzonym przez AOTMiT w ramach prac nad wnioskami dotyczącymi produktu leczniczego Epidyolex we wskazaniach TSC, LGS i DS [12, 13, 14, 15, 16, 17].

### Punkty końcowe

Przeprowadzona została analiza problemu zdrowotnego, z uwzględnieniem szczegółowych zaleceń dotyczących leczenia oraz ze zwróceniem uwagi na obciążenie chorobą, w tym również – z wpływem objawów choroby na jakość życia chorego oraz jego rodziny lub opiekunów.

Analiza problemu zdrowotnego wskazała, że kluczowe w leczeniu napadów padaczkowych jest osiągnięcie kontroli napadów, tj. odpowiednia redukcja liczby lub częstotliwości napadów padaczkowych. Należy zaznaczyć, że napady padaczkowe wpływają na jakość życia oraz mogą przyczynić się do przedwczesnej śmierci.

**Wobec powyższego do istotnych punktów końcowych, których analiza dostarczy niezbędnych danych do oceny skuteczności i bezpieczeństwa, zalicza się w analizie klinicznej:**

- Punkty końcowe związane z kontrolą napadów padaczkowych, np. zmiana liczby napadów względem wartości wyjściowych; zmiana częstotliwości napadów względem wartości wyjściowych; odsetek pacjentów, u których nastąpiła redukcja częstości napadów o ustaloną wartość graniczną (np. z redukcją częstości napadów o 50% w stosunku do wartości wyjściowych); liczba dni bez napadu padaczkowego (ang. *seizure-free days*); ocena badacza, opiekuna lub chorego w zakresie wpływu terapii na przebieg choroby; inne wyszczególnione w badaniach klinicznych punkty końcowe związane z oceną kontroli napadów padaczkowych.
- Ocena jakości życia.
- Punkty końcowe związane z bezpieczeństwem, np. odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia lub działania niepożądane; przerwanie terapii w związku z niekorzystnym profilem bezpieczeństwa; wystąpienie zdarzeń niepożądanych (poważnych, ciężkich, umiarkowanych lub łagodnych); zgony; inne wyszczególnione w badaniach klinicznych punkty końcowe związane z bezpieczeństwem.

**Do wyników w analizie ekonomicznej zalicza się:**

- Koszty wynikające ze stosowania interwencji oraz technologii alternatywnej.
- Lata życia skorygowane o jakość (QALY, ang. *quality-adjusted life years*) wynikające ze stosowania interwencji oraz technologii alternatywnej.
- Inkrementalny współczynnik koszt/żyteczność (ICUR, ang. *incremental cost-utility ratio*) wyrażający koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (PLN/QALY) przy zastąpieniu technologii alternatywnej przez interwencję.

**Do wyników w analizie wpływu na budżet zalicza się:**

- Całkowite wydatki płatnika publicznego w scenariuszu istniejącym (bez refundacji produktu leczniczego Epidyolex) oraz przyszłym (zakładającym refundację produktu leczniczego Epidyolex).
- Koszt inkrementalny, będący różnicą pomiędzy całkowitymi wydatkami w scenariuszu przyszłym i istniejącym.

**Do wyników w analizie racjonalizacyjnej zalicza się:**

- Oszczędności wydatków płatnika publicznego wynikające z proponowanych rozwiązań dotyczących refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych.

### Typy badań

W analizie klinicznej do analizy głównej (przeglądu systematycznego) zgodnie z polskimi wytycznymi HTA, planowane jest włączenie badań pierwotnych o najwyższej wiarygodności zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych, tj. randomizowane badania typu *head-to-head* z losowym przydziałem pacjentów do grupy (RCT, ang. *randomized clinical trial*). W przypadku braku badań typu RCT, włączone zostaną badania kliniczne o niższej wiarygodności. [1]

W dodatkowej ocenie bezpieczeństwa zostaną uwzględnione dane z następujących źródeł: charakterystyka produktu leczniczego (ChPL); publikowane przez URPLiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) informacje dotyczące stosowania ocenianej interwencji skierowane do osób wykonujących zawody medyczne; EMA (Europejska Agencja Leków, ang. *European Medicines Agency*); WHO-UMC (ang. *WHO Uppsala Monitoring Centre*); FDA (Agencja Żywności i Leków, ang. *Food and Drug Administration*).

Do analizy klinicznej zostaną również włączone opublikowane przeglądy systematyczne, spełniające kryterium włączenia w zakresie populacji oraz ocenianej interwencji. Włączone zostać mogą również prospektywne i retrospektywne badania obserwacyjne oceniających efektywność praktyczną interwencji (ang. *real world data*, RWD).

## 2. CEL I METODYKA ANALIZY PROBELMU DECYZYJNEGO

Celem niniejszej analizy problemu decyzyjnego (APD) jest wskazanie kierunku i zakresu analiz wchodzących w skład raportu oceny technologii medycznej (HTA, ang. *health technology assessment*). Raport HTA zostanie przygotowany w związku z procesem rozpatrywania wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Epidyolex (substancja czynna kannabidiol).

Problem decyzyjny zdefiniowano zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), w schemacie PICOS, określającym populację docelową, interwencję, technologie opcjonalne (komparatory), wyniki zdrowotne i rodzaj włączanych badań, które będą przedmiotem oceny w ramach analizy klinicznej [1].

Określając poszczególne elementy PICOS przestrzegano obowiązujących w Polsce wymogów formalno-prawnych w zakresie zawartości uzasadnienia wniosków o refundację, tj. minimalnych wymagań, dotyczących przedstawienia: opisu problemu zdrowotnego z uwzględnieniem przeglądu wskaźników epidemiologicznych, opisu opcjonalnych technologii medycznych, w tym opcjonalnych technologii refundowanych oraz wyboru technologii alternatywnej do porównania w ramach przeglądu systematycznego. [1, 2, 4]

W celu obiektywnego i wiarygodnego sformułowania problemu decyzyjnego w ramach APD przeprowadzono przegląd polskich i zagranicznych wytycznych praktyki klinicznej opisujących standardy leczenia w docelowej grupie chorych, rekomendacji refundacyjnych dotyczących ocenianej technologii medycznej, a także interwencji finansowanych w Polsce ze środków publicznych we wnioskowanej populacji pacjentów.

### 3. ZDEFINIOWANIE POPULACJI DOCELOWEJ

Populacja docelowa obejmuje jedno ze wskazań do stosowania zawartych w charakterystyce produktu leczniczego Epidyolex:

- Epidyolex jest wskazany jako lek wspomagający w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem stwardnienia guzowatego (TSC, ang. *tuberous sclerosis complex*) u pacjentów w wieku 2 lat lub starszych [5].

## 4. OPIS PROBLEMU ZDROWOTNEGO

### 4.1. Ogólna definicja padaczki i rodzaje napadów

Padaczka definiowana jest jako choroba mózgu, w której spełniony jest jeden z niżej wymienionych warunków:

- co najmniej dwa niesprowokowane (lub odruchowe) napady występujące w odstępie większym niż 24 godziny;
- jeden niesprowokowany (lub odruchowy) napad, jeśli istnieje prawdopodobieństwo kolejnych napadów zbliżone do ogólnego ryzyka (co najmniej 60%) po dwóch napadach niesprowokowanych, występujące w ciągu następnych 10 lat;
- diagnoza zespołu padaczkowego (na podstawie obrazu klinicznego, encefalografii i innych badań dodatkowych). [41, 55, 56]

Napad padaczkowy definiowany jest jako przejściowe wystąpienie oznak i/lub objawów, będących wynikiem pierwotnej zmiany aktywności elektrycznej (nieprawidłowo nadmiernej lub synchronicznej) w mózgu. [43]

Zgodnie z definicją Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, ang. *World Health Organization*) padaczka to przewlekła niezakaźna choroba mózgu, która dotyka około 50 milionów ludzi na całym świecie. Charakteryzuje się nawracającymi napadami, które są krótkimi epizodami mimowolnych ruchów, mogącymi obejmować część ciała lub całe ciało, a czasami towarzyszy im utrata przytomności i kontroli czynności jelit lub pęcherza. Epizody napadowe są wynikiem nadmiernych wyładowań elektrycznych w grupie komórek mózgowych. Miejscami takich wyładowań mogą być różne części mózgu. Napady mogą być różne, od krótkich przerw w koncentracji lub szarpnięć mięśni do ciężkich i długotrwałych konwulsji. Napady mogą również różnić się częstotliwością, od mniej niż jednego rocznie do kilku dziennie [42].

Napady padaczkowe można podzielić na:

- Napady ogniskowe, będące napadami, w których wyładowania padaczkowe mają miejsce w obszarze jednej półkuli mózgowej. Inne spotykane nazwy to: napady częściowe i napady związane z lokalizacją.
- Napady uogólnione, mające swój początek w obu półkulach równocześnie. Dwustronne sieci objęte wyładowaniem padaczkowym mogą obejmować struktury korowe i podkorowe, ale niekoniecznie obejmują całą korę. [43]

Napady padaczkowe uogólnione dzielimy na:

- Napady toniczne, charakteryzujące się nagłym uogólnionym usztywnieniem mięśni, mogącym spowodować upadek.
- Napady toniczno-kloniczne, charakteryzujące się początkowym uogólnionym usztywnieniem mięśni, po którym następuje rytmiczny (przypominający szarpania) ruch kończyn. Osoba może gryźć się w język i może wystąpić nietrzymanie moczu. Po napadzie osoba może czuć się zdezorientowana lub senna, a pełny powrót do stanu wyjściowego może wymagać trochę czasu.
- Napady atoniczne, charakteryzujące się nagłą utratą napięcia mięśniowego, co może prowadzić do upadku chorego.
- Napady miokloniczne definiuje się jako nagłe, krótkie (<100 ms) i prawie przypominające wstrząs, mimowolne pojedyncze lub wielokrotne szarpnięcia spowodowane nieprawidłową, nadmierną lub synchroniczną aktywnością neuronów i związane z wieloskokami w EEG.
- Napady kloniczne charakteryzujące się drgawkami całego ciała. [43]

Stan padaczkowy (ang. *status epilepticus*) jest nagłym przypadkiem medycznym charakteryzującym się nieprawidłowo przedłużającymi się napadami padaczkowymi. Jest stanem wynikającym albo z niewydolności mechanizmów odpowiedzialnych za wygaśnięcie napadu, albo z uruchomienia mechanizmów prowadzących do nieprawidłowo, przedłużających się napadów (po punkcie czasowym t1). Jest to stan, który może mieć długoterminowe konsekwencje (po punkcie czasowym t2), w tym śmierć neuronów, uszkodzenie neuronów i zmianę sieci neuronalnych, w zależności od rodzaju i czasu trwania napadów. Pierwszy punkt czasowy to długość napadu i punkt czasowy (t1) po przekroczeniu, którego napad należy uznać za „ciągłą aktywność napadową”. Drugi punkt czasowy (t2) to czas trwającej aktywności napadowej, po którym istnieje ryzyko długotrwałych konsekwencji. [80]

Inna spotykana w literaturze definicja stanu padaczkowego, definiuje ten stan jako zmianę stanu psychicznego lub zachowania w stosunku do wartości wyjściowej, związana z ciągłą aktywnością napadową w zapisie EEG, która jest również postrzegana jako zmiana w stosunku do wartości wyjściowej. [43]

Nagła niespodziewana śmierć u pacjentów z epilepsją (SUDEP, ang. *sudden unexpected death in epilepsy*) to nagła, niewyjaśniona, nieurazowa i nie związana z utonięciem śmierć u osób z padaczką, z dowodami napadu lub bez napadu, z wyłączeniem udokumentowanego stanu padaczkowego, przy czym sekcja zwłok nie ujawnia toksykologicznej lub anatomicznej przyczyny śmierci [43].

Padaczkę przypisany jest kod G40 według klasyfikacji ICD-10 [44].

Zgodnie z rekomendacjami Polskiego Towarzystwa Neurologicznego przyjmuje się następującą definicję padaczki lekoopornej:

*„Padaczka lekooporna jest rozpoznawana wtedy, gdy dwie kolejne próby interwencji lekowych w monoterapii lub terapii dodanej (dobrze tolerowanych, właściwie dobranych i odpowiednio użytych) nie doprowadzą do osiągnięcia utrwalonej i pełnej kontroli napadów.”* [55].

## 4.2. Zespół stwardnienia guzowatego (TSC)

### 3.4.1. Definicja

Zespół stwardnienia guzowatego (TSC, ang. *tuberous sclerosis complex*; łac. *sclerosis tuberosa*) jest rzadkim, genetycznie uwarunkowanym, wieloukładowym schorzeniem charakteryzującym się powstawaniem łagodnych guzów typu hamartomy, zwłaszcza w mózgu, skórze, nerkach, płucach i sercu. [65, 66]

W literaturze chorobę można spotkać również pod nazwą choroby Bourneville’a-Pringle’a (łac. *morbus Bourneville-Pringle*).

Zespołowi stwardnienia guzowatego przypisane są kody Q85.1 według klasyfikacji ICD-10 [46] oraz LD2D.2 według klasyfikacji ICD-11 [47].

### 3.4.2. Etiologia i patogeneza

W około 90% przypadków zespół stwardnienia guzowatego jest spowodowany mutacjami w genie TSC1 (kodującym białko hamartynę) i/lub genie TSC2 (kodującym białko tuberynę) [48, 49, 50, 52].

Białka hamartyna i tuberyna wpływają na hamowanie aktywności szlaku mTOR (ang. *mammalian target of rapamycin*), będącego szlakiem komórkowym, który reguluje proliferację, wzrost dojrzewanie i różnicowanie komórek. Brak czynnego kompleksu białek hamartyna-tuberyna skutkuje aktywacją szlaku mTOR, co prowadzi do uruchomienia procesów translacji, która z kolei prowadzi do nowotworzenia. Nieprawidłowe aktywności mTOR oraz hamartyny i tuberyny wpływają również na wzrost ekspresji VEGF (naczyniowo-śródbłonkowy czynnik

wzrostu, ang. *vascular endothelial growth factor*) i rozwój nieprawidłowego unaczynienia, zaburzenia regulacji apoptozy, nieprawidłowe dojrzewanie układów neuroprzekaźników, kanałów jonowych oraz nieprawidłowe migracje komórek, co jest ważne w prawidłowym funkcjonowaniu ośrodkowego układu nerwowego. [52]

### 3.4.3. Rozpoznanie

W procesie diagnostycznym należy uwzględnić niezależne genetyczne oraz kryteria diagnostyczne TSC. Niezależnie od obrazu klinicznego, identyfikacja mutacji genów TSC1 lub TSC2 jest wystarczająca do rozpoznania lub przewidywania zespołu stwardnienia guzowatego. Jest to o tyle ważne, że wiadomo, iż objawy zespołu stwardnienia guzowatego pojawiają się w różnym wieku. [52, 65]

W zakresie klinicznych kryteriów diagnostycznych rozróżnia się kryteria większe (ang. „*major criteria*”) i mniejsze (ang. „*minor criteria*”). Listę kryteriów przedstawia Tabela 1. Diagnozę zespołu stwardnienia guzowatego stawia się, gdy spełnione są 2 kryteria większe lub 1 kryterium większe z jednoczesnymi co najmniej dwoma kryteriami mniejszymi. Mówi się o prawdopodobnym zespole stwardnienia guzowatego, gdy stwierdzone jest spełnienie albo 1 kryterium większego albo co najmniej 2 kryteriów mniejszych. [52, 65]

Tabela 1. Kryteria kliniczne diagnozy zespołu stwardnienia guzowatego

Kryteria większe		Kryteria mniejsze	
Lokalizacja	Objaw	Lokalizacja	Objaw
Skóra	Plamki odbarwieniowe (>=3 plamki; średnica co najmniej 5 mm)	Skóra	Zmiany skórne typu „confetti”
Głowa	Naczyniakowłókniaki twarzy (>=3 naczyniakowłókniaki) lub włókniaki płaskie czoła	Zęby	Ubytki szkliwa zębów (>=3 ubytki)
Palce dłoni i stóp	Włókniaki okołopaznokciowe, niepourazowe (>=2 włókniaki)	Dziąsła	Włókniaki dziąseł (>=2 włókniaki)
Skóra	Plamy szagrynowe	Oczy	Zmiany achromatyczne w siatkówce (ubytki barwnika na dnie oka)
Oczy	Mnogie hamartoma siatkówki	Nerki	Liczne torbiele nerek
Mózg	Guzy korowe mózgu	Wątroba, śledziona i inne narządy	Hamartoma w lokalizacji pozanerkowej
Mózg	Guzki podwysięciolkowe mózgu (>=2 guzki)	Kości	Sklerotyczne zmiany kostne
Mózg	Olbrzymiokomórkowy gwiaździak podwysięciolkowy		
Serce	Mięśniak prążkowanokomórkowy serca		
Płuca	Limfangioleiomiomatoza*		
Nerki	Naczyniakomięśniakotfuszcaki (>=2)*		

\* Połączenie 2 głównych cech klinicznych limfangioleiomiomatozy i naczyniakomięśniakotfuszcaków bez innych cech nie spełnia kryteriów ostatecznej diagnozy. [52, 65]

Opiekunowie chorych powinni być szkoleni w rozpoznawaniu napadów padaczkowych, nawet jeśli napady nie zostały zgłoszone w procesie diagnostycznym. Dodatkowo, po postawieniu diagnozy, dzieci z zespołem stwardnienia guzowatego powinny zostać poddane rutynowej elektroencefalografii (EEG), w razie potrzeby przedłużonej, aby w badaniu uwzględnić zarówno fazę czuwania, jak i fazy snu, nawet jeśli pacjent wcześniej nie zgłaszał klinicznych napadów padaczkowych. [65]

Dzieci z zespołem stwardnienia guzowatego powinny być początkowo kierowane do pediatry neurologa z doświadczeniem w padaczce związanej z zespołem stwardnienia guzowatego. Podobnie osoby dorosłe z zespołem stwardnienia guzowatego powinny być oceniane przez dorosłego neurologa z doświadczeniem w padaczce związanej z zespołem stwardnienia guzowatego. [65]

#### **3.4.4. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie**

Zespół stwardnienia guzowatego jest chorobą przewlekłą, trwająca całe życie. Objawy zależą od lokalizacji zmian charakterystycznych dla zespołu stwardnienia guzowatego. Padaczka jest najczęstszym objawem, który występuje nawet u około 85% chorych z zespołem stwardnienia guzowatego [52, 65, 66].

Padaczka związana z zespołem stwardnienia guzowatego jest rzadką, negatywnie wpływającą na życie, a nawet zagrażającą życiu postacią padaczki, która pojawia się we wczesnym dzieciństwie i wiąże się ze złymi rokowaniami oraz z opornością na leczenie. U około 80% pacjentów z napadami związanymi z zespołem stwardnienia guzowatego padaczka jest zdiagnozowana przed trzecim rokiem życia [51]. U części pacjentów z napadami w przebiegu zespołu stwardnienia guzowatego napady nie występują przed osiągnięciem dorosłości, jednak ryzyko wystąpienia padaczki pozostaje u nich przez całe życie [51].

Pacjenci z zespołem stwardnienia guzowatego i napadami, których początek występowania przypadł na wczesne lata życia doświadczają większego upośledzenia rozwoju intelektualnego niż osoby bez napadów, a wczesne pojawienie się napadów zwykle skutkuje ciężkimi postaciami niepełnosprawności intelektualnej [73].

Pacjenci z padaczką związaną z zespołem stwardnienia guzowatego są narażeni na ryzyko uszkodzenia mózgu i śmierci spowodowanej stanem padaczkowym. Długofalowe konsekwencje stanu padaczkowego obejmują uszkodzenie neuronów, śmierć neuronów i deficyty funkcjonalne [80].

Odpowiednio wczesna diagnoza i kontrola napadów istotnie skutkują poprawą wyników rozwojowych i neurologicznych. Wczesne rozpoznanie i kontrola napadów są silnie skorelowane z poprawą wyników rozwojowych i neurologicznych [65].

Celem leczenia padaczki w stwardnieniu guzowatym jest zapobieganie lub kontrolowanie napadów tak szybko, jak to możliwe po rozpoznaniu, co może poprawić rozwój neurologiczny poznawczy i poprawić jakość życia [66]. Jednocześnie zespół stwardnienia guzowatego jest jedną z najczęstszych przyczyn padaczki lekoopornej u dzieci [52]. Szacuje się, że nawet u 2/3 pacjentów z zespołem stwardnienia guzowatego i napadami padaczkowymi może rozwijać się oporność na leki [73, 75, 76].

#### **Schorzenia neuropsychiatryczne powiązane z zespołem stwardnienia guzowatego (TAND)**

Termin TAND (zaburzenia neuropsychiatryczne związane z zespołem stwardnienia guzowatego, ang. *TSC-associated neuropsychiatric disorders*) obejmuje szereg objawów psychiatrycznych, poznawczych i behawioralnych. Zaburzenia te stanowią istotne dodatkowe wyzwania zarówno dla chorego, jak i opiekunów lub rodziny oraz zwiększają obciążenia związane z opieką. [66]

Zaburzenia psychiczne zgłaszane w rejestrze TOSCA (ang. *TuberOus SCLerosis registry to increase disease Awareness*) obejmowały nasiloną agresję (u 24% pacjentów), zaburzenia ze spektrum autyzmu (21%) oraz zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (19%). Niepełnosprawność intelektualną stwierdzono u 55% pacjentów. Ponadto trudności akademickie zidentyfikowano u 59% pacjentów, a deficyty neuropsychologiczne u 56%. [82]

Tabela 2 przedstawia częstości występowania zaburzeń neuropsychiatrycznych związanych z zespołem stwardnienia guzowatego (TAND) według badania TOSCA (n= 2 216) [82].



Tabela 2. Zestawienie częstości występowania zaburzeń neuropsychiatrycznych związanych z zespołem stwardnienia guzowatego (TAND) według badania TOSCA

Obszar zachowań i umiejętności	Objawy
Poziom behawioralny	<ul style="list-style-type: none"><li>Nadaktywność: 45%</li><li>Trudności ze snem: 43,9%</li><li>Impulsywność: 42,7%</li><li>Niepokój: 33,3%</li><li>Wahania nastroju: 29,8%</li><li>Nasilona agresja: 24,3%</li><li>Nastój depresyjny: 19,2%</li><li>Samookaleczanie: 15,5%</li><li>Obsesje: 14%</li><li>Psychoza: 5,5%</li><li>Halucynacje: 3,6%</li></ul>
Poziom psychiatryczny	<ul style="list-style-type: none"><li>Zaburzenia ze spektrum autyzmu: 21,1%</li><li>Zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD): 19,1%</li><li>Zaburzenia lękowe: 9,7%</li><li>Zaburzenie depresyjne: 6,1%</li></ul>
Poziom intelektualny	<ul style="list-style-type: none"><li>Normalne IQ (IQ &gt;70): 44,4%</li><li>Lekka niepełnosprawność intelektualna (IQ 51-70): 28,1%</li><li>Umiarkowana niepełnosprawność intelektualna (IQ 36-50): 15,1%</li><li>Poważna niepełnosprawność intelektualna: 9,3%</li><li>Głęboka niepełnosprawność intelektualna (IQ &lt;20): 3,1%</li></ul>
Poziom akademicki/szkolny	Dotyczy następujących aspektów: czytanie, pisanie, ortografia, matematyka <ul style="list-style-type: none"><li>Trudności z opanowaniem zdolności: 58,6%</li></ul>
Poziom neuropsychologiczny	Dotyczy następujących aspektów: utrzymana uwaga, wykonywanie dwóch zadań, przełączanie uwagi, przywoływanie pamięci, przestrzenna pamięć robocza, elastyczność poznawcza itp. <ul style="list-style-type: none"><li>Pacjenci z umiejętnościami &lt;5. percentyla: 55,7%</li></ul>

Tabela sporządzona w oparciu o dane z badania TOSCA [82].

Niekontrolowane napady padaczkowe u chorych w zespole stwardnienia guzowatego wpływają na rozwój dziecka. Chorzy z napadami padaczkowymi związanymi z zespołem stwardnienia guzowatego doświadczają większego upośledzenia rozwoju intelektualnego i osiągają gorsze wyniki neurorozwojowe niż pacjenci z zespołem stwardnienia guzowatego bez napadów [66, 83, 84, 85, 86].

Ponieważ niekontrolowane napady padaczkowe mogą prowadzić do uszkodzenia mózgu (a tym samym do większej liczby objawów zaliczanych do TAND), wiele badań podkreśla znaczenie wczesnego i skutecznego leczenia padaczki związanej z zespołem stwardnienia guzowatego:

- Badanie wpływu kontroli napadów na zdolność intelektualną u pacjentów z napadami związanymi z zespołem stwardnienia guzowatego z rejestru TOSCA wykazało, że odsetek pacjentów z prawidłową zdolnością intelektualną był znacznie wyższy u pacjentów, u których napady padaczkowe były kontrolowane za pomocą leczenia [51].
- Retrospektywne badanie niemowląt z padaczką związaną z zespołem stwardnienia guzowatego, które były obserwowane przez co najmniej 3,5 roku, wykazało, że wcześniejsze leczenie padaczki wiązało się z poprawą wyników neuropsychiatrycznych, takich jak zaburzenia ze spektrum autyzmu i zdolności intelektualne [87].
- Badanie longitudinalne pacjentów z zespołem stwardnienia guzowatego w punktach czasowych od 6 miesięcy do 2 lat wykazało, że chorzy z napadami w wywiadzie osiągnęli gorsze wyniki we wszystkich

ocenach rozwoju i we wszystkich punktach czasowych w porównaniu z chorymi bez napadów. Co również ważne, wyższa częstotliwość napadów korelowała z gorszymi wynikami testów rozwojowych we wszystkich punktach czasowych. [83]

- Wczesna i skuteczna kontrola napadów wiąże się z lepszymi wynikami poznawczymi [77] i zapobieganiem uszkodzeniom mózgu [88].

### Śmiertelność

Padaczka związana z zespołem stwardnienia guzowatego zagraża życiu. Śmiertelność jest istotnie zwiększona w porównaniu z populacją ogólną [77, 78, 79]. Niekontrolowana padaczka jest jedną z najczęstszych przyczyn zgonów w zespole stwardnienia guzowatego, a śmierć występuje przede wszystkim w wyniku stanu padaczkowego lub nagłego niespodziewanego zgonu w padaczce (SUDEP) [77].

SUDEP jest główną przyczyną zgonów pacjentów z padaczką lekooporną. Metaanaliza randomizowanych, kontrolowanych placebo badań klinicznych dotyczących leczenia padaczki wykazała, że leczenie wspomagające lekami przeciwpadaczkowymi w skutecznych dawkach u pacjentów z wcześniejszymi niekontrolowanymi napadami mogło zmniejszyć częstość występowania pewnego lub prawdopodobnego SUDEP ponad 7-krotnie w porównaniu z placebo. [81]

Najskuteczniejszą strategią zapobiegania zgonom związanym z padaczką, zwłaszcza SUDEP, jest zmniejszenie częstości napadów [45, 54]. To podkreśla potrzebę leczenia napadów u pacjentów z padaczką związaną z zespołem stwardnienia guzowatego.

### Monitorowanie

Zespół stwardnienia guzowatego wpływa na wiele narządów, dlatego diagnoza oraz monitorowanie przebiegu choroby wymaga zaangażowania multidyscyplinarnego zespołu lekarzy specjalistów.

W zakresie postępowania z osobami, u których postawiono diagnozę zespołu stwardnienia guzowatego i napady padaczkowe, należy przeprowadzić odpowiednie badania w zależności od narządów lub obszaru [52, 65]:

- Mózg:
  - Badanie obrazowe mózgu (MRI lub CT) należy przeprowadzić u każdego dziecka i młodego dorosłego do 25. roku życia co 1-3 lata, w zależności od wyniku wcześniejszego badania.
  - W przypadku pacjentów z napadami padaczkowymi należy wykonywać badanie EEG, którego częstotliwość przeprowadzania powinna zależeć od wskazań klinicznych.
  - U niemowląt należy przeprowadzać badanie wideo EEG, które obejmuje zasypiania, sen oraz fazy czuwania.
  - U starszych pacjentów badanie EEG należy przeprowadzać głównie w czuwaniu.
- TAND:
  - U dzieci badanie psychologiczne należy przeprowadzać okresowo co 1-2 lata. U pacjentów starszych badanie powinno być przeprowadzane w zależności od sytuacji klinicznej.

### 3.4.5. Epidemiologia

Orphanet podaje, że według danych historycznych chorobowość na zespół stwardnienia guzowatego szacowana jest na poziomie 1/10 000, przy czym nowsze dane z Wielkiej Brytanii i Tajwanu szacują chorobowość odpowiednio na 1/20-25 000 i 1/100 000. Jednak obecne szacunki są prawdopodobnie zaniżone, biorąc pod uwagę zmienność ekspresji fenotypowej, nasilenie i wiek zachorowania. [104]

Europejska Agencja Leków (EMA) określiła rozpowszechnienie zespołu stwardnienia guzowatego na poziomie około 1/10 000 do 1/5 000 żywych urodzeń. Częstość występowania może być niedoszacowana, ale w Europie zwykle podaje się chorobowość w przedziale od 1/25 000 do 1/5 000. [74]

Nie odnaleziono danych epidemiologicznych dotyczących występowania stwardnienia guzowatego w Polsce. Zgodnie z przeglądem danych epidemiologicznych, zespół stwardnienia guzowatego występuje średnio u 1/21 522 osób (przy zakresie od 1/63 290 do 1/7 872 osób; dane zagraniczne) [106]. W przeglądzie nie odnaleziono danych epidemiologicznych dotyczących rozpowszechnienia zespołu stwardnienia guzowatego w Polsce, wobec czego za punkt wyjścia przyjęto dane (wartości średnie) z przeprowadzonego przeglądu systematycznego [106]. W związku z nieodnalezieniem polskich danych epidemiologicznych przeprowadzono konsultacje z polskimi ekspertami klinicznymi. W ramach konsultacji eksperci zostali poproszeni o ocenę czy wartości w wyjściowe (wartości średnie z przeglądu) odpowiadają polskim realiom. [REDACTED]

Dane epidemiologiczne wskazują, że napady epilepsji występują średnio u około 79,6% pacjentów z TSC (przy zakresie 16,1% - 100%; mediana 83%) [106]. [REDACTED]

Według danych z piśmiennictwa padaczka lekooporna dotyczy średnio 53,6% (przy zakresie 20% - 72,5%; mediana 58,8%) z pacjentów z napadami padaczki w przebiegu TSC [106]. [REDACTED]

Oдноśnie zapadalności przegląd wskazał, że liczba nowych zachorowań kształtuje się na poziomie 1/10 000 żywych urodzeń (przy zakresie od 1/15 274 do 1/5 800 żywych urodzeń; mediana 1/10 000 [106]), co oznacza około 30 nowych przypadków rocznie w Polsce. [REDACTED]

Według danych z piśmiennictwa zwiększenie śmiertelności związane z TSC szacuje się na poziomie 0,758% w skali roku [77]. [REDACTED]

Dokładny opis populacji został przedstawiony w analizie wpływu na system ochrony zdrowia [105].

### 3.4.6. Obciążenie chorobą

#### Wysokie obciążenie napadami

U chorych z padaczką związaną z zespołem stwardnienia guzowatego napady mają bardzo duży wpływ na życie i niosą ze sobą ryzyko związane m.in. z urazami, hospitalizacją i śmiertelnością. Z tego powodu zmniejszenie napadów jest istotnym i klinicznie znaczącym wynikiem u chorych z napadami padaczkowymi związanymi z zespołem stwardnienia guzowatego. Jednak zauważa się, że największe obciążenie i negatywny wpływ na jakość życia wynikają z napadów uogólnionych [73, 89].

### **Obciążenie ekonomiczne**

W przypadku dorosłych chorych z zespołem stwardnienia guzowatego, którzy są zdolni do pracy oraz opiekunów dzieci z zespołem stwardnienia guzowatego, stopa bezrobocia jest wysoka, kształtując się na poziomie, odpowiednio do 50% i 34,1% [48].

Chorzy z zespołem stwardnienia guzowatego ponoszą wysokie koszty leczenia, a ich opieka stanowi znaczne obciążenie dla systemów opieki zdrowotnej [77]. W szczególności pacjenci z napadami opornymi na leczenie wykorzystują więcej zasobów szpitalnych i ambulatoryjnych oraz wymagają większej liczby leków przeciwpadaczkowych niż osoby z lepiej kontrolowanymi napadami [91].

### **Wpływ na życie rodziny i opiekunów**

Międzynarodowe badanie wykazało, że występowanie zespołu stwardnienia guzowatego może zmniejszyć produktywność całej rodziny: 55,6% dorosłych z zespołem stwardnienia guzowatego zgłosiło negatywny wpływ ich choroby na karierę zawodową lub edukację, natomiast u 50% opiekunów dzieci z zespołem stwardnienia guzowatego choroba wpłynęła negatywnie na karierę zawodową lub wykształcenie [90].

Napady padaczkowe związane z zespołem stwardnienia guzowatego wywierają istotny wpływ na jakość życia nie tylko chorych, lecz także ich rodzin i opiekunów. Obciążenie opieką i skutki napadów padaczkowych z mogą wymusić zmiany praktycznie we wszystkich aspektach życia opiekunów i członków rodziny. Różne aspekty związane ze schorzeniami neuropsychiatrycznymi powiązаныmi z zespołem stwardnienia guzowatego (TAND) stanowią dodatkowe obciążenie dla opiekunów i rodzin.

Napady padaczkowe odporne na leczenie wiążą się z niższą jakością życia pacjentów z zespołem stwardnienia guzowatego. Retrospektywne badanie pacjentów z zespołem stwardnienia guzowatego wykazało, że napady padaczkowe wpływały na obniżenie jakości życia, zwłaszcza u pacjentów z napadami padaczkowymi lekoopornymi w dłuższym przedziale czasu, a niska częstość napadów była związana z wyższą jakością życia niż wysoka częstość napadów u chorych z padaczką związaną z zespołem stwardnienia guzowatego. [92]

Pacjenci z napadami padaczkowymi związanymi z zespołem stwardnienia guzowatego często mają zróżnicowane potrzeby, wykazują poważne upośledzenie w codziennym funkcjonowaniu, a napady mogą prowadzić do urazów [92]. Chorzy mogą wymagać stałego nadzoru, co wymaga dużego zaangażowania opiekunów lub rodzin [93]. Niektórzy pacjenci mogą wymagać opieki w wyspecjalizowanej placówce w wyniku napadów lub nasilenia aspektów TAND.

Jakość życia opiekunów i szerszej rodziny jest poważnie obniżona. Nadrzędnym tematem wyrażanym przez rodziny opiekujące się pacjentami z zespołem stwardnienia guzowatego było stwierdzenie, że „TSC rządzi naszym życiem”. Według rodzica 5-latka z zespołem stwardnienia guzowatego, napady padaczkowe miały ogromny wpływ na wszystkich, ogromny wpływ na problemy ze snem, wpływ na możliwość pójścia do pracy oraz zdolność do funkcjonowania jako rodzina [93]. Opiekunowie zgłaszają duże trudności z funkcjonowaniem oraz radzeniem sobie z chorymi cierpiącymi na TSC [94].

Ankieta przeprowadzona wśród chorych i opiekunów wykazała, że 75% respondentów uznało, iż zespół stwardnienia guzowatego negatywnie wpłynął na życie rodzinne, a 78% uważało, że choroba wpłynęła na ich relacje i osobowość. Jakość życia została oceniona jako zła lub przeciętna przez ponad 50% respondentów; 60% zgłosiło częsty smutek, 38% zgłosiło silny niepokój, a 60% uczucie przygnębienia [95].

Unikanie napadów padaczkowych i ich wyzwalaczy może kształtować życie całej rodziny. Opiekunowie opisują realizację strategii „ograniczenia doświadczeń życiowych, aby zapobiec napadom padaczkowym”: „Mojemu dziecku z TSC nie wolno się śmiać, ponieważ będzie mieć napad padaczkowy. Nie może też zjeść za dużo lodów, ponieważ będzie miało napad padaczkowy. Przebywanie w upale lub słońcu powoduje wystąpienie napadów padaczkowych”. Choroba wywiera wpływ na rodzeństwo i całe życie rodzinne. Rodzice opisują, jak zdrowe

rodzeństwo może mieć trudności ze snem, ponieważ dziecko z zespołem stwardnienia guzowatego nieustannie budzi się w środku nocy, lub relacjonują jak jako rodzice muszą ograniczać udział w zajęciach rodzeństwa ze względu na potrzebę opieki nad dzieckiem z zespołem stwardnienia guzowatego. [96]

W porównaniu z populacją ogólną, opiekunowie chorych z zespołem stwardnienia guzowatego osiągnęli niższe wyniki w ocenie jakości życia zarówno w sferze fizycznej, jak i psychicznej (narzędzie SF-12v2; skrócona wersja narzędzia SF-36) i zgłaszali więcej objawów depresyjnych niż osoby z populacji ogólnej. [97]

## 5. AKTUALNE POSTĘPOWANIE MEDYCZNE

### 5.1. Wytyczne kliniczne polskie i zagraniczne

Przeprowadzono przegląd rekomendacji i wytycznych dotyczących leczenia padaczki ze szczególnym zwróceniem uwagi na zespół stwardnienia guzowatego.

Wyszukiwanie rekomendacji i wytycznych praktyki klinicznej przeprowadzono na stronach internetowych następujących towarzystw i organizacji:

- polskie:
  - Polskie Towarzystwo Epileptologii (PTE, <http://www.epilepsy.org.pl/>);
  - Polskie Towarzystwo Neurologiczne (PTN, <https://ptneuro.pl/>);
  - Polskie Towarzystwo Neurologów Dziecięcych (PTND, <https://ptnd.pl/>);
- ogólnoeuropejskie:
  - European Academy of Neurology (EAN, <https://www.ean.org/>);
  - European Paediatric Neurology Society (EPNS, <https://www.epns.info/>);
- międzynarodowe:
  - International League Against Epilepsy (ILAE, <https://www.ilae.org/>);
  - World Health Organization (WHO, <https://www.who.int/mental-health/mhgap/evidence/epilepsy/en/>);
  - International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group (<https://www.tscinternational.org/>);
- inne, w tym krajowe zagraniczne:
  - Turning Research into Practice (TRIP, <https://www.tripdatabase.com/>);
  - American Epilepsy Society (AES, <https://www.aesnet.org/>);
  - College of Psychiatric & Neurologic Pharmacist (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/](https://www.nice.org.uk/guidance/published?type=cg;));
  - British Paediatric Neurology Association (BPNA, <https://bpna.org.uk/>);
  - Scottish Intercollegiate Guidelines Network (<http://www.sign.ac.uk>).

Przeprowadzono wyszukiwanie niesystematyczne z wykorzystaniem przeglądarki internetowej Google. Użyto następujące słowa kluczowe: *tuberous sclerosis complex, epilepsy, seizures, recommendations, guidelines*.

Wyszukiwanie objęło materiały w języku polskim lub angielskim. W celu identyfikacji aktualnych wytycznych wyszukiwano opracowań opublikowanych w 2018 roku i nowszych. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 28.03 – 06.04.2022.

Odnaleziono 13 opracowań, w tym 3 opracowania polskie. Tabela 3 przedstawia polskie, zagraniczne krajowe oraz międzynarodowe wytyczne i rekomendacje leczenia pacjentów z zespołem TSC. W przypadku braku wskazań dla TSC podano wytyczne dotyczące stanów ogólniejszych, do których TSC może być zaliczone w całości lub częściowo (np. napady toniczne lub atoniczne; napady uogólnione). Wytyczne podano w podziale na wytyczne polskie, międzynarodowe oraz zagraniczne krajowe, w porządku chronologicznym, a w przypadku tego samego roku publikacji – w kolejności alfabetycznej (według nazwiska pierwszego autora albo nazw organizacji opracowującej wytyczne).

W zakresie polskich wytycznych, kannabidiol jest wskazany jako skuteczna opcja terapeutyczna w przypadku padaczki lekoopornej w przebiegu TSC [52]. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Neurologicznego (PTN) oraz

Polskiego Towarzystwa Epileptologii (PTE) z 2020 roku nie wymieniają kannabidiolu ani nie wyodrębniają zaleceń szczegółowych dla TSC (wytyczne PTN nie wyodrębniają również LGS ani DS) [55, 56].

W zakresie wytycznych międzynarodowych, kannabidiol jest zalecany lub potencjalnie możliwy do zastosowania w drugiej lub w kolejnych liniach leczenia napadów padaczkowych związanych z TSC [65, 66].

W dwóch opracowaniach zawarto stanowiska dotyczące stosowania konopi indyjskich w leczeniu pacjentów z napadami padaczkowymi [61, 64].

Wyniki randomizowanych badań klinicznych doprowadziły do zatwierdzenia przez FDA preparatu farmaceutycznego oczyszczonego kannabidiolu do leczenia osób z padaczką (Epidiolex<sup>®</sup>). Autorzy stanowiska zaznaczyli, że osoby z padaczką muszą zachować ostrożność, ponieważ istnieje wiele innych produktów wytwarzanych z konopi indyjskich, jednak oczyszczonej, farmaceutycznej postaci kannabidiolu (za wyjątkiem produktu leczniczego Epidiolex<sup>®</sup>) nie można uzyskać z marihuany dostępnej w aptekach. Kiedy pacjenci kupują produkty na bazie konopi w aptece, niezwykle ważne jest, aby zrozumieć, że wybrany przez nich produkt może zawierać nie tylko kannabidiol, ale także inne fitokannabinoidy, takie jak THC (który jest środkiem psychoaktywnym), pestycydy i inne niebezpieczne zanieczyszczenia, których stężenia są nieznanne. [61]

Stanowisko wydane przez *British Paediatric Neurology Association* (Brytyjskie Towarzystwo Pediatrów – Neurologów) wskazują, że oczyszczony produkt na bazie konopi (produkt leczniczy Epidiolex<sup>®</sup>) powinien być domyślnym wyborem przy rozważaniu stosowania produktów na bazie konopi do użytku medycznego w padaczkę odpornej na leczenie u dzieci [64].

Nie odnaleziono opracowań, w których stwierdzono by, że kannabidiol nie powinien być stosowany w leczeniu padaczek.

W przypadku leczenia przeciwpadaczkowego zalecane lub możliwe do zastosowania są następujące terapie (wymieniono terapie dla wyraźnie zaznaczonego wskazania TSC):

- farmakoterapie: hormon adrenokortykotropowy (ACTH), karbamazepina, okskarbazepina, topiramata, wigabatryna; w przypadku napadów lekoopornych: ewerolimus i **kannabidiol (w przypadku napadów lekoopornych)**; inne leki stosowane w innych rodzajach padaczek;
- dieta ketogeniczna;
- stymulacja nerwu błędnego;
- leczenie operacyjne.

Tabela 3. Wytyczne kliniczne i rekomendacje polskie oraz zagraniczne

Organizacja, rok, kraj	Rekomendowane interwencje
<b>Wytyczne polskie</b>	
<b>Józwiak 2020 (Polska)</b> [52]	<p>Wytyczne dotyczą postępowania diagnostycznego oraz leczenia i monitorowania <b>pacjentów z zespołem stwardnienia guzowatego (TSC)</b>.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Lek pierwszego wyboru: wigabatryna.</li><li>• W przypadku niepowodzenia terapii wigabatryną: kwas walproinowy, topiramata, lewetyracetam.</li><li>• W przypadku napadów lekoopornych: ACTH (hormon adrenokortykotropowy, ang. <i>adrenocorticotropic hormone</i>).</li><li>• U starszych dzieci dobrą skutecznością może cechować się dieta ketogenna.</li><li>• Możliwe jest leczenie stymulatorem nerwu błędnego.</li><li>• W przypadku odogniskowych napadów padaczkowych wskazane jest rozważenie wczesnej resekcji ogniska drgawkowego (guzka korowego). W przypadku zmian wielogniskowych stosowanie chirurgicznych metod jest ograniczone, jednak w przypadku napadów lekoopornych metody chirurgiczne powinny być rozważane.</li></ul>

Organizacja, rok, kraj	Rekomendowane interwencje
<p><b>PTN 2020</b> <b>(Polska)</b> [55]</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>W przypadku napadów lekoopornych:</b> skuteczne mogą być ewerolimus, <b>kannabidiol</b>. Stosowanie łączne ewerolimusu i kannabidiolu nie jest zalecane.</li> </ul> <p>Wytyczne dotyczą postępowania w diagnostyce i leczeniu padaczki u dorosłych pacjentów.</p> <p>Napady uogólnione toniczno-kloniczne Leki I linii: Fenytoina, Lamotrygina, Lewetyracetam, Topiramát, Walproinian, Karbamazepina <sup>a</sup>, Okskarbazepina <sup>a</sup> Terapia opcjonalna: Fenobarbital, Klobazam, Klonazepam, Prymidon</p> <p>Napady nieświadomości Leki I linii: Etosuksymid, Lamotrygina, Lewetyracetam, Topiramát, Walproinian Terapia opcjonalna: Klonazepam, Klobazam</p> <p>Napady miokloniczne Leki I linii: Lewetyracetam <sup>a</sup>, Walproinian, Topiramát Terapia opcjonalna: Klonazepam, Klobazam, Piracetam</p> <p>Napady toniczne lub atoniczne: Leki I linii: Lamotrygina, Lewetyracetam, Topiramát, Walproinian Terapia opcjonalna: Rufinamid <sup>**</sup></p> <p>Napady ogniskowe Leki I linii: Fenytoina, Karbamazepina, Lamotrygina, Lewetyracetam, Okskarbazepina, Walproinian, Gabapentyna, Topiramát, Lakozamid, Zonisamid <sup>**</sup> Terapia opcjonalna: Brywaracetam <sup>b</sup>, Fenobarbital, Klobazam, Prymidon, Pregabalina, Tiagabina, Wigabatryna <sup>c</sup>.</p> <p>Kolejność leków w poszczególnych grupach przedstawiono w porządku alfabetycznym, wybór zależy od doświadczenia lekarza oraz indywidualnego profilu pacjenta. 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 padaczkowych). W przypadku braku skuteczności farmakoterapii konieczne jest rozważenie leczenia alternatywnego (przede wszystkim leczenie operacyjne).</p> <p>Kannabidiol nie został wymieniony przez wytyczne.</p> <p>Wytyczne nie wyodrębniają zaleceń szczegółowych dla TSC.</p> <p>Nie przedstawiono opisu poziomu dowodów naukowych.</p> <p><sup>a</sup> Nie podawać w przypadku współistnienia napadów nieświadomości i mioklonicznych. <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 napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu &gt; 3 prób terapii dodanej. <sup>c</sup> Konieczne rozważenie stosunku korzyści do ryzyka; ryzyka. <sup>*</sup> W ChPL dopuszcza się stosowanie lewetyracetamu w terapii dodanej. <sup>**</sup> Leki, które nie są refundowane w Polsce w tym wskazaniu lub są dostępne tylko w ramach importu docelowego.</p>
<p><b>PTE 2019</b> <b>(Polska)</b> [56]</p>	<p>Wytyczne dotyczą postępowania w stanach padaczkowych u dorosłych pacjentów.</p> <p>Napady ogniskowe (napady z ogniskowym początkiem)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Monoterapia/monoterapia alternatywna, leki I rzutu: karbamazepina, gabapentyna, lewetyracetam, lamotrygina, okskarbazepina, walproinian;</li> <li>• Terapie dodane, leki II rzutu: karbamazepina, gabapentyna, lakozamid, lewetyracetam, lamotrygina, pregabalina, okskarbazepina, topiramát, walproinian;</li> <li>• Terapie dodane, leki III rzutu: brywaracetam, eslikarbazepina, fenobarbital, fenytoina, perampanel, rufinamid, tiagabina, wigabatryna, zonisamid.</li> </ul> <p>Pierwotnie uogólnione napady toniczno-kloniczne (napady z uogólnionym początkiem ruchowe toniczno-kloniczne)</p>



Organizacja, rok, kraj	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"><li>• Monoterapia/monoterapia alternatywna, leki I rzutu: lewetyracetam, lamotrygina, walproiniiany, do rozważenia: karbamazepina i okskarbazepina;</li><li>• Terapia dodana, leki II rzutu: klobazam, lewetyracetam, lamotrygina, topiramát, walproiniiany, zonisamid;</li></ul> <p>Napady miokloniczne (napady z uogólnionym początkiem ruchowe miokloniczne)</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Monoterapia/monoterapia alternatywna, leki I rzutu: walproiniiany, do rozważenia: lewetyracetam, lamotrygina;</li><li>• Terapia dodana, leki II rzutu: lewetyracetam, lamotrygina, topiramát, walproiniiany;</li><li>• Terapia dodana, leki III rzutu: klobazam, klonazepam, zonisamid, piracetam; w zespole Dravet do rozważenia kannabidiol i styrypentol.</li></ul> <p>Napady atoniczne i/lub toniczne (napady z uogólnionym początkiem ruchowe atoniczne i/lub toniczne)</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Monoterapia/monoterapia alternatywna, leki I rzutu: walproiniiany;</li><li>• Terapia dodana, leki II rzutu: lamotrygina; do rozważenia topiramát;</li><li>• Terapia dodana, leki III rzutu: rufinamid; w zespole Lennox-Gastaut do rozważenia: kannabidiol.</li></ul> <p>Napady nieświadomości</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Monoterapia/monoterapia alternatywna, leki I rzutu: walproiniiany i etosuksymid; do rozważenia lamotrygina;</li><li>• Terapia dodana, leki II rzutu: ESM, lamotrygina, topiramát, walproiniiany;</li><li>• Terapia dodana, leki III rzutu: klobazam, klonazepam, lewetyracetam, zonisamid.</li></ul> <p>Terapia dodana jest zalecana, gdy monoterapia lekiem przeciwpadaczkowym nie przyniosła ustąpienia napadów. Jeśli terapia dodana jest nieskuteczna lub źle tolerowana, można rozważyć inne leki II rzutu lub leki III rzutu. Zwłaszcza w tej ostatniej sytuacji należy rozważyć konsultację w ośrodku specjalistycznym.</p> <p>Wytyczne nie wyodrębiają zaleceń szczegółowych dla TSC.</p> <p>Nie przedstawiono opisu poziomu dowodów naukowych.</p>
Wytyczne międzynarodowe	<p>Rekomendacje opracowane przez <i>International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group</i>.</p> <p>W przypadku napadów zgięciowych zalecaną terapią pierwszego rzutu jest wigaabtryna.</p> <p>Hormon adrenokortykotropowy (ACTH), syntetyczny ACTH lub prednizolon można zastosować, jeśli leczenie pełną dawką wigaabtryny przez 2 tygodnie nie koreluje z poprawą kliniczną i poprawą w zapisie EEG.</p> <p>W przypadku napadów innych niż z napady zgięciowe, leki przeciwpadaczkowe stosowane w innych typach napadów w TSC powinny być zgodne z terapiami w analogicznych innych rodzajach padaczek.</p> <p><b>Northrup 2021 (rekomendacje międzynarodowe) [65]</b></p> <p>Ewerolimus i <b>kannabidiol są zatwierdzone przez organy regulacyjne do leczenia napadów padaczkowych związanych z TSC</b>. Nie istnieją porównawcze dane dotyczące skuteczności, pozwalające zalecać leki przeciwpadaczkowe, ewerolimus, kannabidiol lub terapie dietetyczne względem siebie w określonych podgrupach pacjentów. Leczenie operacyjne padaczki należy rozważyć u pacjentów z TSC z napadami opornymi na leczenie, zwłaszcza po niepowodzeniu stosowania trzech leków. Szczególną uwagę należy zwrócić na dzieci w młodszym wieku doświadczające regresji neurologicznej, a ocenę pod kątem operacji należy przeprowadzać w ośrodkach posiadających doświadczenie i wiedzę w zakresie TSC.</p> <p>Lekarze powinni mieć świadomość, że zarówno ewerolimus, jak i kannabidiol mają istotne interakcje z innymi lekami przeciwpadaczkowymi, w tym między sobą.</p> <p>Postępowanie dietetyczne, w tym dieta ketogeniczna lub dieta o niskim indeksie glikemicznym, mogą być skuteczną terapią nefarmakologiczną u pacjentów z TSC z nieuleczalną padaczką, w tym w leczeniu napadów zgięciowych w przypadku oporności na wigaabtrynę i terapię hormonalne.</p>

Organizacja, rok, kraj	Rekomendowane interwencje
<p><b>Curatolo 2018</b> (rekomendacje międzynarodowe) [66]</p>	<p>Rekomendacje dotyczące TSC opracowane przez 15 ekspertów klinicznych z 11 krajów europejskich.</p> <p>Wigabatryna jest zalecana jako monoterapia w pierwszej linii leczenia w przypadku napadów zgięciowych związanych z TSC i/lub napadów ogniskowych w pierwszym roku życia.</p> <p>ACTH (naturalny lub syntetyczny) lub prednizolon są skuteczne w skurczach niemowląt związanych z TSC i są stosowane jako terapia skojarzona.</p> <p>Leki przeciwpadaczkowe GABA-ergiczne inne niż wigabatryna, takie jak topiramata, karbamazepina i okskarbazepina, są również stosowane jako terapia drugiego rzutu w napadach ogniskowych.</p> <p>Terapia skojarzona jest odpowiednia, gdy monoterapia wigabatryną nie powiodła się. Wymagany jest staranny dobór leków przeciwpadaczkowych, częściowo w oparciu o rodzaj napadu (np. GABA-ergika w przypadku napadów zgięciowych).</p> <p>Ewerolimus może być stosowany jako terapia dodana, w przypadku, gdy nie powiodła się terapia co najmniej dwoma lekami.</p> <p><b>Kannabidiol jest wymieniany jako potencjalnie możliwy do zastosowania.</b> Jednocześnie eksperci podkreślali, że badania RCT jeszcze nie zostały ukończone (stan na 2017/2018 rok), a ostateczne rekomendacje powinny uwzględniać końcowe wyniki tych badań klinicznych.</p> <p>W ramach standardowej opieki („usual-care”) może być zastosowane leczenie nefarmakologiczne w przypadku napadów padaczkowych związanych z TSC. Należą do nich dieta ketogeniczna i stymulacja nerwu błędnego.</p> <p>Dieta ketogeniczna:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Należy rozważyć w przypadku pacjentów, którzy nie kwalifikują się do zabiegu chirurgicznego, u których operacja nie powiodła się lub u pacjentów z napadami wieloogniskowymi.</li> <li>• Może być stosowana w połączeniu z wigabatryną lub ACTH.</li> <li>• Stosowanie zamiast innych leków przeciwpadaczkowych po niepowodzeniu wigabatryny nie jest jednoznacznie zalecane.</li> </ul> <p>Stymulacja nerwu błędnego może być pierwszą zastosowaną opcją terapeutyczną, gdy dieta ketogeniczna nie jest akceptowana lub może być stosowana w połączeniu z dietą ketogeniczną. Jest opcją dla pacjentów, którzy nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego.</p> <p>Wczesna ocena przedoperacyjna zalecana jest po niepowodzeniu dwóch leków przeciwpadaczkowych lub nawet wcześniej u niemowląt z dużymi zmianami dysplastycznymi.</p> <p>Wczesna operacja znacznie zwiększa prawdopodobieństwo, że pacjenci będą wolni od napadów.</p>
<p><b>Wytyczne zagraniczne/krajowe</b></p>	<p>Wytyczne obejmują leczenie padaczki u dzieci i dorosłych.</p> <p>Możliwości leczenia w wybranych zespołach padaczkowych u dzieci:</p> <p>Zespół Dravet Pierwsza linia: walproinian + styrypentol + klobazam Druga linia: topiramata, kannabidiol, fenfluramina, dieta ketogeniczna Należy unikać stosowania: blokery kanału sodowego (np. karbamazepina)</p> <p>Zespół Lennox-Gastaut Pierwsza linia: walproinian, rufinamid, klobazam Druga linia: kannabidiol, dieta ketogeniczna Należy unikać stosowania: karbamazepina, okskarbazepina, fenytoina, tiagabina</p> <p>Leczenie napadów o podłożu ogniskowym:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pierwsza linia: karbamazepina, lamotrygina (≥12 r.ż.), lewetyracetam (≥16 r.ż.), okskarbazepina (≥6 r.ż.);</li> <li>• Pierwsza linia, wybór alternatywny: topiramata (≥6 r.ż.) lub walproinian sodu;</li> <li>• Leczenie skojarzone: brywaracetam (≥4 r.ż.), karbamazepina, gabapentyna (≥6 r.ż.), lakozamid (≥4 r.ż.), lamotrygina (≥2 lat), lewetyracetam (≥1 mies.), okskarbazepina (≥6 lat), perampnel (≥12 lat), pregabalina (≥18 r.ż.), tiagabina (≥12 r.ż.), topiramata (≥2 r.ż.), walproinian sodu.</li> </ul> <p>Leczenie napadów toniczno-kloniczne o uogólnionym podłożu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pierwsza linia: walproinian sodu;</li> <li>• Pierwsza linia, wybór alternatywny: topiramata (≥6 r.ż.) karbamazepina, lamotrygina (≥12 r.ż.);</li> </ul>

Organizacja, rok, kraj	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"><li>• Leczenie skojarzone: karbamazepina, lamotrygina (≥2 r.ż.) lewetyracetam (≥12 r.ż.), topirammat (≥2 r.ż.) walproinian sodu.</li></ul> <p>Leczenie napadów nieświadomości:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Pierwsza linia: etosuksymid lub walproinian sodu;</li><li>• Pierwsza linia, wybór alternatywny: lamotrygina (≥2 r.ż.);</li><li>• Leczenie skojarzone: leki wymienione w 1. i 2. linii.</li></ul> <p>Leczenie napadów mioklonicznych:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Pierwsza linia: walproinian sodu;</li><li>• Leczenie skojarzone: lewetyracetam (≥12 r.ż.), walproinian sodu.</li></ul> <p><b>Wytyczne nie wyodrębniają zaleceń szczegółowych dla TSC.</b></p> <p>Nie przedstawiono oceny siły rekomendacji i poziomu dowodów naukowych, wskazując, że rekomendacje opracowano na podstawie konsensusu autorów rekomendacji.</p>
	<p>W leczeniu pierwszej linii zespołu Lennox-Gastauta</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Należy rozważyć walproinian sodu u chłopców i dziewcząt oraz mężczyzn i kobiet, którzy nie są w wieku rozrodczym.</li><li>• Nie należy podawać walproinianu sodu kobietom i dziewczętom w wieku rozrodczym (w tym młodym dziewczętom, które prawdopodobnie będą wymagały leczenia w wieku rozrodczym), chyba że inne opcje są nieskuteczne lub nie tolerowane, i jednocześnie wdrożony został program zapobiegania ciąży.</li></ul> <p>Leczenie wspomagające dzieci, młodzieży i dorosłych z zespołem Lennox-Gastauta</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Jeśli leczenie pierwszej linii walproinianem sodu jest nieodpowiednie, nieskuteczne lub nietolerowane, należy rozważyć lamotryginę jako leczenie wspomagające u dzieci, młodzieży i dorosłych.</li><li>• Jeśli leczenie wspomagające było nieskuteczne lub nietolerowane, należy skonsultować się ze specjalistą zajmującym się padaczką w ramach opieki specjalistycznej trzeciego stopnia. Inne leki przeciwpadaczkowe, które może rozważyć specjalista zajmujący się padaczką trzeciego stopnia, to rufinamid i topirammat.</li><li>• Nie należy rozważać karbamazepiny, gabapentyny, okskarbazepiny, pregabaliny, tiagabiny ani wigabatryny.</li><li>• Należy rozważyć felbamat, stosowany tylko pod kontrolą ośrodka zapewniającego specjalistyczną opiekę trzeciego stopnia padaczki i gdy leczenie wszystkimi lekami przeciwpadaczkowymi wymienionymi we wcześniejszych podpunktach okazało się nieskuteczne lub nietolerowane.</li></ul> <p>Leczenie pierwszej linii zespołu Dravet</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Należy rozważyć stosowanie topiramatu u kobiet i dziewcząt w wieku rozrodczym (w tym młodych dziewcząt, które mogą wymagać leczenia w wieku rozrodczym).</li><li>• Należy rozważyć stosowanie walproinianu sodu lub topiramatu u chłopców, mężczyzn i kobiet, którzy nie są w wieku rozrodczym.</li><li>• Nie jest rekomendowane stosowanie walproinianu sodu jako leczenia pierwszego rzutu kobietom i dziewczętom w wieku rozrodczym (w tym młodym dziewczętom, które prawdopodobnie będą wymagały leczenia w wieku rozrodczym), chyba że inne opcje są nieskuteczne lub nie tolerowane, i jednocześnie wdrożony został program zapobiegania ciąży.</li></ul> <p>Leczenie wspomagające u dzieci, młodzieży i dorosłych z zespołem Dravet</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Jeśli leczenie w pierwszej linii u dzieci, młodzieży i dorosłych z zespołem Dravet jest nieskuteczne lub nietolerowane należy rozważyć klobazam lub styrypentol.</li><li>• Nie jest rekomendowane stosowanie karbamazepiny, gabapentyny, lamotryginy, okskarbazepiny, fenytoiny, pregabaliny, tiagabiny ani wigabatryny.</li></ul> <p>Leczenie wspomagające u dzieci, młodzieży i dorosłych z opornymi napadami ogniskowymi</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Jeśli leczenie nowozdiagnozowanej choroby u dzieci, młodzieży i dorosłych z napadami ogniskowymi jest nieskuteczne lub nietolerowane należy rozważyć stosowanie lamotryginy, lewetyracetamu, karbamazepiny, klobazamu, gabapentyny, okskarbazepiny lub topiramatu, jako leczenie wspomagającego kobietom i dziewczętom w wieku rozrodczym (w tym młodym dziewczętom, które mogą wymagać leczenia w wieku rozrodczym).</li></ul>

NICE 2021  
(Wielka Brytania)  
[57]

Organizacja, rok, kraj	Rekomendowane interwencje
SIGN 2021 (Szkocja) [58]	<ul style="list-style-type: none"><li>• Nie należy stosować walproinianu sodu kobietom i dziewczętom w wieku rozrodczym (w tym młodym dziewczętom, które prawdopodobnie będą wymagały leczenia w wieku rozrodczym) z napadami ogniskowymi, chyba że inne opcje są nieskuteczne lub nie tolerowane, i jednocześnie wdrożony został program zapobiegania ciąży.</li><li>• Należy rozważyć stosowanie karbamazepiny, klobazamu, gabapentyny, lamotryginy, lewetyracetamu, okskarbazepiny, walproinianu sodu lub topiramatu, jako leczenie wspomagające dla chłopców, mężczyzn i kobiet, którzy nie są w wieku rozrodczym.</li><li>• Inne leki przeciwpadaczkowe, które może rozważyć, to octan eslikarbazepiny, lakozamid, fenobarbital, fenytoina, pregabalina, tiagabina, wigabatryna i zonisamid.</li><li>• Należy rozważyć stosunek ryzyka do korzyści podczas stosowania wigabatryny ze względu na ryzyko nieodwracalnego wpływu na pola widzenia.</li></ul> <p>Rekomendowane jest, aby terapię skojarzoną (terapię wspomagającą lub terapię dodaną) rozważyć wtedy, gdy próby monoterapii lekami przeciwpadaczkowymi nie prowadziły do ustąpienia napadów. Jeśli próby terapii skojarzonej nie przyniosą oczekiwanej korzyści terapeutycznej, zalecany jest powrót do schematu leczenia (monoterapia lub terapia skojarzona), który był najbardziej akceptowalny dla pacjenta i zapewniał najlepszą równowagę między skutecznością w zmniejszaniu częstotliwości napadów i tolerancją skutków ubocznych.</p> <p><b>Kannabidiol nie został wymieniony przez wytyczne.</b></p> <p><b>Wytyczne nie wyodrębniają zaleceń szczegółowych dla TSC.</b></p> <p>Nie przedstawiono opisu poziomu dowodów naukowych.</p> <p>Wytyczne obejmują leczenie padaczek u dzieci i młodych dorosłych.</p> <p>Terapię należy dostosować, uwzględniając indywidualne preferencje oraz ryzyko wystąpienia działań niepożądanych.</p> <p>Farmakoterapia w przypadku zespołu Lennox-Gastauta</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• W pierwszej linii należy rozważyć walproinian sodu; stosowany w celu zmniejszenia napadów padaczkowych.</li><li>• Rufinamid u pacjentów od 4 r.ż. (1++), oraz klobazam (1+++), lamotryginę (1++) lub topiramat (1++) u pacjentów od 2 r.ż. można rozważyć jako terapię wspomagającą.</li><li>• Kannabidiol można rozważyć jako terapię wspomagającą w połączeniu z klobazamem u pacjentów od 2 r.ż. (1++)</li></ul> <p>Farmakoterapia w przypadku zespołu Dravet</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• W pierwszej linii należy rozważyć stosowania walproinianu sodu lub topiramatu (4).</li><li>• Styrypentol (1++) lub klobazam można rozważyć jako terapię wspomagającą u dzieci u pacjentów od 3 r.ż., u których napady padaczkowe są słabo kontrolowane za pomocą walproinianu sodu.</li><li>• Kannabidiol można rozważyć jako terapię wspomagającą w połączeniu z klobazamem u pacjentów od 2 r.ż. (1++)</li></ul> <p>Farmakoterapia w przypadku stwardnienia guzowatego:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Ewerolimus (1++) należy rozważyć jako leczenie wspomagające u dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z napadami opornymi na leczenie, gdy inne metody leczenia zawiodły. Dzieci, którym podawany jest ewerolimus należy ściśle monitorować pod kątem zdarzeń niepożądanych.</li></ul> <p>Farmakoterapia w przypadku padaczki ogniskowej:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• należy rozważyć stosowanie karbamazepiny lub lamotryginy (4);</li><li>• lewetyracetam (4), okskarbazepina (1++) lub walproinian sodu (4) mogą być rozważone, w przypadku nietolerancji karbamazepiny lub lamotryginy;</li><li>• jako terapia uzupełniająca mogą być rozważane: karbamazepina, klobazam, gabapentyna, lamotrygina, lewetyracetam, okskarbazepina, walproinian sodu, topiramat lub zonisamid (powyżej 6 lat);</li><li>• u pacjentów od 12 roku życia można również rozważyć zastosowanie perampanelu (1++);</li><li>• kannabidiol można rozważyć jako terapię wspomagającą w połączeniu z klobazamem u pacjentów od 2 r.ż. (1++);</li><li>• walproinianu sodu nie należy stosować u dziewcząt w wieku rozrodczym, chyba że nie ma odpowiedniej alternatywy i został wdrożony program zapobiegania ciąży.</li></ul>

Organizacja, rok, kraj	Rekomendowane interwencje
	<p>Złożone leczenie padaczki, w tym padaczki odpornej na leczenie:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Dostępne są dowody o niższej jakości dotyczące skuteczności kortykosteroidów podawanych w schemacie hybrydowym (metylprednizolon, prednizolon) w napadach padaczkowych opornych na leczenie u dzieci (2-);</li><li>• brak dobrych dowodów stosowanie immunoglobulin.</li></ul> <p>Siła rekomendacji: silna rekomendacja – interwencję należy zastosować (ang. <i>should be used</i>), a twórcy wytycznych są przekonani, że dla zdecydowanej większości pacjentów interwencja przyniesie więcej korzyści niż szkód lub interwencji nie należy stosować, a twórcy wytycznych są przekonani, że dla zdecydowanej większości pacjentów interwencja przyniesie więcej szkód niż korzyści; warunkowa rekomendacja – interwencję należy rozważyć (ang. <i>should be considered</i>) 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 te opcje leczenia z pacjentem; dobra praktyka – rekomendowana najlepsza praktyka oparta na klinicznym doświadczeniu autorów wytycznych.</p> <p>Poziom dowodów naukowych: 1+: wysokiej jakości metaanalizy, przeglądy systematyczne badań RCT lub badania RCT z bardzo niskim ryzykiem błędu systematycznego; 1+: prawidłowo przeprowadzone metaanalizy, przeglądy systematyczne lub badania RCT z niskim ryzykiem błędu systematycznego; 1-: metaanalizy, przeglądy systematyczne lub badania RCT z wysokim ryzykiem błędu systematycznego; 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; 2+: prawidłowo przeprowadzone badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe z niskim ryzykiem błędu; 2-: badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe z wysokim ryzykiem błędu; 3: badania nieanalityczne (ang. <i>non-analytic studies</i>), opisy i serie przypadków; 4: opinia ekspercka.</p>
<b>Snead 2020</b> <b>(Kanada, Ontario)</b> [63]	<p>Wytyczne kliniczne dotyczą postępowania w padaczce u dorosłych i dzieci.</p> <p>Wytyczne zostały opracowane przez <i>Epilepsy Implementation Task Force</i> (ETIF)</p> <p>Zespół Lennox-Gastaut</p> <p>Pierwsza linia: rufinamid, kwas walproinowy.</p> <p>Leki wspomagające: klobazam, lamotrygina, perampnel, rufinamid, topiramet</p> <p>Nie powinny być zalecane do stosowania: karbamazepina, gabapentyna, okskarbazepina, pregabalina, tiagabina, wigabatryna</p> <p>Zespół Dravet</p> <p>Pierwsza linia: topiramet, kwas walproinowy.</p> <p>Leki wspomagające: klobazam, styrypentol.</p> <p>Nie powinny być zalecane do stosowania: karbamazepina, gabapentyna, lamotrygina, okskarbazepina, fenytoina, pregabalina, tiagabina, wigabatryna.</p> <p><b>Kannabidiol nie został wymieniony przez wytyczne.</b></p> <p><b>Wytyczne nie wyodrębniają zaleceń szczegółowych dla TSC.</b></p> <p>Nie przedstawiono oceny siły rekomendacji i poziomu dowodów naukowych.</p>
<b>AES 2019</b> <b>USA</b> [61]	<p>Dokument przedstawia <b>stanowisko wydane przez American Epilepsy Society (Amerykańskie Stowarzyszenie Padaczki) dotyczące stosowania konopi indyjskich w leczeniu pacjentów z napadami padaczkowymi.</b></p> <p>Do niedawna istniały tylko anegdotyczne dowody na poparcie stosowania kannabidiolu w leczeniu padaczki. Ostatnio pojawiły się ważne dane badawcze w postaci naukowo rygorystycznych, podwójnie ślepych randomizowanych badań klinicznych dotyczących stosowania preparatu farmaceutycznego oczyszczonego, wysoce stężonego kannabidiolu w leczeniu padaczki odpornej na leczenie. Badania te wykazały, że oczyszczony kannabidiol jest umiarkowanie skuteczniejszy niż placebo w leczeniu napadów padaczkowych zarówno w zespole Lennox-Gastaut (LGS), jak</p>

Organizacja, rok, kraj	Rekomendowane interwencje
	<p>i w zespole Dravet. Jednocześnie badania te wykazały, że kannabidiol ma więcej skutków ubocznych niż placebo i ujawniły wcześniej nierozpoznane interakcje między lekami.</p> <p>Wyniki tych naukowo rygorystycznych randomizowanych badań klinicznych doprowadziły do zatwierdzenia przez FDA preparatu farmaceutycznego oczyszczonego kannabidiolu do leczenia osób z padaczką (Epidyolex<sup>®</sup>). Ten lek jest produktem leczniczym dostępnym wyłącznie na receptę i dostarczany przez apteki specjalistyczne. Osoby z padaczką muszą zachować ostrożność, ponieważ istnieje wiele innych produktów z konopi indyjskich, a ich dostępność zależy od przepisów poszczególnych stanów. Co ważne, opisanej powyżej oczyszczonej, farmaceutycznej postaci kannabidiolu nie można uzyskać z marihuany dostępnej w aptekach. Kiedy pacjenci kupują produkty na bazie konopi w aptece, niezwykle ważne jest, aby zrozumieć, że wybrany przez nich produkt może zawierać nie tylko kannabidiol, ale także inne fitokannabinoidy, takie jak THC (który jest środkiem psychoaktywny), pestycydy i inne niebezpieczne zanieczyszczenia, których stężenia są nieznane. Niezależne testy laboratoryjne próbek produktów z konopi wykazały, że etykiety na produktach, twierdzące, że zawierają pewien procent CBD lub THC, są często nieprawdziwe. Wytyczne nie wyodrębniają zaleceń szczegółowych dla LGS, DS i TSC.</p> <hr/> <p>Wytyczne obejmują leczenie padaczki odpornej na leczenie.</p> <p>Leczenie zespołu Lennox-Gastaut u dzieci i dorosłych</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. Klobazam jest prawdopodobnie skuteczny jako terapia dodana.</li><li>• Zalecane jest również stosowanie lamotryginy.</li></ul> <p>Padaczka ogniskowa; leki skuteczne w zmniejszaniu częstości napadów:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• pregabalina i perampanel o natychmiastowym uwalnianiu (A);</li><li>• wigabatryna jako lek dalszej linii;</li><li>• lakozamid, eslikarbazepina i topiramam o przedłużonym uwalnianiu (B);</li><li>• lewetyracetam, okskarbazepina i zonisamid (terapia dodatkowa) w przypadku dziecięcej padaczki ogniskowej.</li></ul> <p><b>AAN 2018</b> <b>USA</b> [62]</p> <p>Uogólnione napady padaczkowe odporne na leczenie:</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 oraz młodzieńczą padaczką miokloniczną.</li><li>• Lamotrygina o uwalnianiu natychmiastowym (2 badania klasy II) oraz o przedłużonym uwalnianiu jest najprawdopodobniej skuteczna jako terapia dodana w leczeniu opornych na leczenie napadów toniczno-klonicznych.</li></ul> <p><b>Kannabidiol nie został wymieniony przez wytyczne.</b></p> <p><b>Wytyczne nie wyodrębniają zaleceń szczegółowych dla TSC.</b></p> <p>Sifa rekomendacji: A: leczenie uznane za skuteczne. B: leczenie uznawane za najprawdopodobniej skuteczne.</p> <hr/>
<p><b>BPNA 2018</b> <b>(Wielka Brytania)</b> [64]</p>	<p><b>Wytyczne dotyczą stosowania produktów na bazie konopi do celów leczniczych u dzieci i młodzieży z padaczką.</b> Wytyczne zostały opracowane przez Brytyjskie Towarzystwo Pediatrów – Neurologów (<i>British Paediatric Neurology Association</i>).</p> <p>Nielicencjonowane produkty na bazie konopi do użytku medycznego powinny być stosowane w ostateczności u dzieci, które spełniają następujące trzy kryteria:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Chorują na padaczkę, która okazała się nieuleczalna w leczeniu konwencjonalnymi zarejestrowanymi lekami przeciwpadaczkowymi podawanymi w dawkach terapeutycznych.</li><li>• Nie zareagowali na dietę ketogeniczną lub dieta jest nieodpowiednia.</li><li>• Nie kwalifikują się do operacji.</li></ul>

Organizacja, rok, kraj	Rekomendowane interwencje
	<p>Obecnie najlepsze dowody na stosowanie produktów na bazie konopi do użytku medycznego wskazują na skuteczność i krótkoterminowe bezpieczeństwo produktu leczniczego Epidyolex<sup>®</sup> w dwóch encefalopatiach padaczkowych (zespoły Dravet i Lennox-Gastauta). Istnieją również wyniki z badań otwartych, wskazujące na skuteczność w innych padaczkach wieku dziecięcego. Rekomenduje się, aby czysty produkt na bazie konopi (produkt leczniczy Epidyolex<sup>®</sup>) był domyślnym wyborem przy rozważaniu stosowania produktów na bazie konopi do użytku medycznego w padaczce odpornej na leczenie u dzieci. Produkt leczniczy Epidyolex<sup>®</sup> nie posiada jeszcze licencji EMA i jest w trakcie procesu aplikacyjnego. Posiada już licencję od amerykańskiej administracji ds. żywności i leków (FDA).</p>
SIGN 2018 (Szkocja) [59]	<p>Wytyczne obejmują leczenie padaczek u dorosłych.</p> <p>Postępowania farmakologiczne w monoterapii:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• (A) U pacjentów z napadami ogniskowymi lek z wyboru stanowi lamotrygina. Gdy lamotrygina jest źle tolerowana, alternatywami mogą być karbamazepina i lewetyracetam.</li><li>• (A) W genetycznie uogólnionej padaczce lub padaczce niesklasyfikowanej najskuteczniejszym lekiem przeciwpadaczkowym jest walproinian sodu.</li><li>• (A) Gdy walproinian sodu jest źle tolerowany lub przeciwwskazany, odpowiednimi alternatywami są lamotrygina i topiramant.</li><li>• (D) U kobiet w wieku rozrodczym alternatywą mogą być lewetyracetam lub lamotrygina.</li><li>• (C) Należy unikać rutynowej zamiany leków przeciwpadaczkowych różnych producentów.</li><li>• Profil działań niepożądanych i interakcji powinien ukierunkować wybór leku dla indywidualnego pacjenta.</li><li>• Walproinianu sodu nie należy stosować u kobiet i dziewcząt w wieku rozrodczym, chyba że nie ma odpowiedniej alternatywy i został wdrożony program zapobiegania ciąży.</li></ul> <p>Postępowania farmakologiczne w padaczce lekoopornej:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• (C) Brak odpowiedzi na odpowiednie leki przeciwpadaczkowe powinien skłonić do oceny rozpoznania padaczki i przestrzegania zaleceń lekarskich.</li><li>• (D) Leczenie skojarzone należy rozważyć w przypadku niepowodzenia leczenia dwoma lekami przeciwpadaczkowymi pierwszego rzutu lub w przypadku poprawy kontroli podczas procesu stopniowej substytucji.</li><li>• (A) W leczeniu wspomagającym padaczki ogniskowej można stosować karbamazepinę, gabapentynę, lakozamid, lamotryginę, lewetyracetam, okskarbazepinę, perampnel, pregabalinę, topiramant, walproinian sodu i zonisamid.</li><li>• (A) W leczeniu wspomagającym padaczki uogólnionej można stosować lamotryginę, lewetyracetam, etosuksymid, walproinian sodu i topiramant.</li><li>• (B) Wybór leków skojarzonych powinien być dostosowany do typu/typów napadu i, jeśli to możliwe, powinien być ograniczony do dwóch lub najwyżej trzech leków przeciwpadaczkowych.</li><li>• Walproinianu sodu nie należy stosować u kobiet i dziewcząt w wieku rozrodczym, chyba że nie ma odpowiedniej alternatywy i został wdrożony program zapobiegania ciąży.</li></ul> <p>Napady upadkowe u pacjentów z zespołem Lennox-Gastauta mogą być leczone lekiem rufinamid.</p> <p><b>Wytyczne nie wyodrębniają zaleceń szczegółowych dla TSC.</b></p> <p><b>Kannabidiol nie został wymieniony przez wytyczne. Wytyczne wspominają, że brak jest dobrej jakości badań dla kannabidiolu powołując się na przegląd z 2012 roku, co oznacza, że wytyczne nie uwzględniają najaktualniejszych wyników badań RCT (opublikowanych w 2017 roku i w latach następujących), uwzględnionych w rekomendacjach SIGN 2021 [58].</b></p> <p>Siła rekomendacji:</p> <p>A - Przynajmniej jedna metaanaliza, przegląd systematyczny badań RCT lub badanie RCT ocenione na 1++, i bezpośrednio odnoszące się do populacji docelowej; lub materiał dowodowy składający się głównie z badań ocenionych na 1+, bezpośrednio stosowane do populacji docelowej i wykazujące ogólną spójność wyników;</p> <p>B - zbiór dowodów, w tym badania ocenione na 2++, bezpośrednio odnoszące się do populacji docelowej i wykazujące ogólną spójność wyników; lub ekstrapolowane dowody z badań ocenionych na 1++ lub 1+;</p> <p>C - zbiór dowodów, w tym badania ocenione na 2+, bezpośrednio odnoszące się do populacji docelowej i wykazujące ogólną spójność wyników; lub ekstrapolowane dowody z badań ocenionych na 2++;</p> <p>D - Poziom dowodowy 3 lub 4; lub ekstrapolowane dowody z badań ocenionych na 2+.</p> <p>Poziom dowodów naukowych:</p>

Organizacja, rok, kraj	Rekomendowane interwencje
	1++: wysokiej jakości metaanalizy, systematyczne przeglądy badań RCT lub badania RCT z bardzo niskim ryzykiem błędu systematycznego; 1+: poprawnie przeprowadzone metaanalizy, przeglądy systematyczne lub badania RCT z niskim ryzykiem błędu systematycznego; 1-: metaanalizy, przeglądy systematyczne lub badania RCT o wysokim ryzyku błędu systematycznego 2++: wysokiej jakości przeglądy systematyczne badań kliniczno-kontrolnych lub badań kohortowych; wysokiej jakości badania kliniczno-kontrolne lub badania kohortowe o bardzo niskim ryzyku błędów lub stronniczości i wysokim prawdopodobieństwie, że istnieje związek przyczynowy; 2+: dobrze przeprowadzone badania kliniczno-kontrolne lub badania kohortowe o niskim ryzyku błędów lub stronniczości i umiarkowanym prawdopodobieństwie, że związek jest przyczynowy; 2-: badania kliniczno-kontrolne lub badania kohortowe o wysokim ryzyku błędów lub stronniczości oraz znaczącym ryzyku, że związek nie jest przyczynowy; 3: badania nieanalityczne (ang. <i>non-analytic studies</i> ), np. opisy przypadków, serie przypadków; 4: opinia ekspercka.

## 5.2. Konsultacje eksperckie dotyczące polskiej praktyki klinicznej

Przeprowadzono konsultacje eksperckie z polskimi ekspertami posiadającymi duże doświadczenie w terapii napadów padaczkowych związanych z TSC [110]. Tabela 4 przedstawia stanowiska eksperckie dotyczące aktualnej polskiej praktyki klinicznej.

Tabela 4. Polska praktyka kliniczna według konsultacji eksperckich

Aktualna praktyka kliniczna leczenia napadów padaczkowych związanych z TSC	
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

Eksperci wskazali, że nie istnieją ścisłe schematy terapeutyczne w leczeniu napadów padaczkowych związanych z TSC. Wybór leków – zwłaszcza w ramach terapii wspomagającej – zależy od rodzaju napadów oraz od skuteczności.



Ogólnie eksperci wskazali terapie wymienione przez polskie i zagraniczne wytyczne i rekomendacje leczenia napadów padaczkowych związanych z TSC.

## 6. OPCJE TERAPEUTYCZNE FINANSOWANE ZE ŚRODKÓW PUBLICZNYCH W POLSCE

Aktualnie w wykazie leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym, znajdują się następujące substancje (poniżej wypisano: numery grup limitowych, nazwy grup limitowych zawierające informację o substancji czynnej oraz postaci farmaceutycznej [7]):

- 155.2, *Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - fenobarbital - postaci do podawania doustnego*
- 156.0, *Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - fenytoina*
- 157.0, *Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - etosuksymid*
- 158.1, *Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - benzodiazepiny*
- 159.1, *Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - karbamazepina - stałe postaci farmaceutyczne*
- 159.2, *Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - karbamazepina - płynne postaci farmaceutyczne*
- 160.1, *Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - oksykarbazepina - stałe postaci farmaceutyczne*
- 160.2, *Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - oksykarbazepina - płynne postaci farmaceutyczne*
- 161.1, *Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postaci farmaceutyczne o normalnym uwalnianiu*
- 161.2, *Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postaci farmaceutyczne o przedłużonym uwalnianiu*
- 162.1, *Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - wigabatryna - płynne postaci farmaceutyczne*
- 162.2, *Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - wigabatryna - stałe postaci farmaceutyczne*
- 162.3, *Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - tiagabina - stałe postaci farmaceutyczne*
- 163.1, *Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - stałe postaci farmaceutyczne*
- 163.2, *Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - płynne postaci farmaceutyczne*
- 164.0, *Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - topiramata*
- 165.0, *Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna*
- 166.1, *Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetiracetam - stałe postaci farmaceutyczne*
- 166.2, *Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetiracetam - płynne postaci farmaceutyczne*
- 181.1, *Leki przeciwlękowe - diazepam do podawania doodbytniczego (wlewki)*
- 244.0, *Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lakoamid - stałe postaci farmaceutyczne*
- 244.1, *Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - styrypental*
- 244.2, *Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lakoamid - płynne postaci farmaceutyczne*
- 249.0, *Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - briwaracetam*

## 7. NIEZASPOKOJONE POTRZEBY

Skuteczność leków przeciwpadaczkowych mierzona jest stopniem zmniejszenia napadów padaczkowych. Ważne jest również, aby terapia nie powodowała zbyt dużych objawów niepożądanych [55, 56].

Europejska Agencja Leków (EMA) podkreśliła, że w leczeniu LGS i DS (tj. części wskazań rejestracyjnych dla produktu leczniczego Epidyolex) dostateczna kontrola napadów może być trudna do osiągnięcia. Większość pacjentów z LGS doświadcza padaczki lekoopornej, która może sięgać nawet 90% pacjentów. W związku z tym istnieje potrzeba nowych terapii o innym mechanizmie działania [53]. Podobnie sytuacja wygląda u pacjentów z TSC. Pomimo dostępności szerokiej gamy leków przeciwpadaczkowych, interwencji nefarmakologicznych oraz inwazyjnych operacji, u wielu pacjentów z padaczką związaną z TSC nadal występują napady padaczkowe. Szacuje się, że ponad połowa pacjentów nie osiąga kontroli napadów. [72, 73, 74]

Obecne leki przeciwpadaczkowe często wiążą się z działaniami niepożądanymi, które mogą nasilać się w przypadku stosowania terapii skojarzonej wieloma lekami. W przypadku każdej padaczki odpornej na leczenie, lekarze zazwyczaj testują kilka leków przeciwpadaczkowych w celu uzyskania kontroli nad padaczką. Jednak terapia skojarzona wieloma lekami często prowadzi do dużego obciążenia zdarzeniami niepożądanymi, a zatem odpowiednia równowaga pomiędzy tolerancją i skutecznością ma kluczowe znaczenie dla osiągnięcia kontroli napadów.

W związku z dużymi odsetkami pacjentów, u których nie jest możliwa kontrola napadów lub występują nieakceptowalne działania niepożądane dostęp do terapii o odmiennych mechanizmach działania należy uznać za bardzo ważny z punktu widzenia zarówno pacjentów, jak i lekarzy.

Na potrzebę zapewnienia dostępu do nowych terapii wskazują również charakterystyki wyjściowe pacjentów z badań klinicznych. W randomizowanych badaniach klinicznych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo kannabidiolu liczba leków wcześniej stosowanych, których podawanie przerwano była relatywnie duża. Mediana liczby wcześniej stosowanych leków, których stosowanie zostało zakończone wyniosła 4 do 6 leków z zakresem od 0 do 28 leków. Natomiast mediana liczby leków stosowanych w skojarzeniu w trakcie trwania badań wyniosła od 3 do 5 z zakresem od 1 do 5 leków. [67, 68, 69, 70, 71]

W związku z powyższym istnieje znacząca niezaspokojona potrzeba dostępu do dobrze tolerowanej terapii, która zapewni odpowiednio wczesną i skuteczną kontrolę napadów u pacjentów z oporną na leczenie padaczką związaną z TSC.

## 8. OPIS INTERWENCJI

### 8.1. Status rejestracyjny produktu leczniczego Epidyolex

W dniu 16 kwietnia 2021 r. Komisja Europejska zatwierdziła pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Epidyolex (kannabidiol) w napadach związanych z zespołem stwardnienia guzowatego (TSC). [98]

Podmiotem odpowiedzialnym posiadającym pozwolenie na dopuszczenie do obrotu jest: GW Pharma (International) B.V., Databankweg 26 3821AL Amersfoort, Holandia. [5]

### 8.2. Status leku sierocego dla produktu leczniczego Epidyolex

Komisja Europejska przyznała dla kannabidiolu (produkt leczniczy Epidyolex) status leku sierocego stosowanego w chorobach rzadkich – TSC, a także DS i LGS [100, 101, 102].

Choroby rzadkie to choroby zagrażające życiu lub przewlekłe wyniszczające, które występują nie częściej niż 5 przypadków na 10 000 ludności [103]. Z powyższej definicji wynika, że chorobami rzadkimi nie są choroby statystycznie rzadkie, które jednocześnie nie zagrażają życiu, nie są przewlekłe wyniszczające lub są niewłaściwie leczone.

### 8.3. Charakterystyka produktu leczniczego Epidyolex

Tabela 5 przedstawia podstawowe informacje dotyczące wnioskowanego produktu leczniczego Epidyolex.

Tabela 5. Podstawowe informacje rejestracyjne o produkcie leczniczym Epidyolex w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego

Informacje o produkcie leczniczym Epidyolex	
Nazwa handlowa [5]	Epidyolex 100 mg/ml roztwór doustny
Postać farmaceutyczna [5]	Roztwór doustny
Skład jakościowy i ilościowy [5]	Każdy ml roztworu doustnego zawiera 100 mg kannabidiolu. Substancje pomocnicze o znanym działaniu Każdy ml roztworu zawiera: <ul style="list-style-type: none"><li>• 79 mg etanolu bezwodnego;</li><li>• 736 mg oleju sezamowego rafinowanego;</li><li>• 0,0003 mg alkoholu benzylowego.</li></ul>
Postać farmaceutyczna [5]	Roztwór doustny. Klarowny, bezbarwny lub jasnożółty roztwór.
Rodzaj i zawartość opakowania [6]	Zarejestrowana jest jedna następująca prezentacja Numer Pozwolenia EU: EU/1/19/1389/001 Nazwa (własna): Epidyolex Moc: 100 mg/ml Postać farmaceutyczna: Roztwór doustny Droga podania: Podanie doustne Rodzaj opakowania: Butelka (szkło) Zawartość (stężenie): 100 ml Wielkość opakowania:

### Informacje o produkcie leczniczym Epidyolex

1 butelka + 2 strzykawki o pojemności 1 ml + 2 strzykawki o pojemności 5 ml + 2 łączniki do butelki  
Butelka ze szkła bursztynowego (typu III) z zakrętką (polipropylen) zabezpieczającą przed dostępem dzieci i plombą. Butelka jest zapakowana w pudełko tekturowe wraz z dwiema skalibrowanymi strzykawkami doustnymi o pojemności 5 ml i dwiema strzykawkami doustnymi o pojemności 1 ml (tłok z HDPE i cylinder z polipropylenu) oraz dwoma łącznikami butelki (LDPE). Strzykawki o pojemności 5 ml mają podziałkę co 0,1 ml, a strzykawki o pojemności 1 ml mają podziałkę co 0,05 ml.

#### Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i data przedłużenia pozwolenia [5]

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19 września 2019 r.

#### Zarejestrowane wskazania [5]

Epidyolex jest wskazany do stosowania 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.  
Epidyolex jest wskazany jako lek wspomagający w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem stwardnienia guzowatego (TSC) u pacjentów w wieku 2 lat lub starszych.

#### Nazwa i adres podmiotu odpowiedzialnego [5]

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

Stosowanie produktu leczniczego Epidyolex powinien wprowadzać i nadzorować lekarz z doświadczeniem w leczeniu padaczki.

#### Dawkowanie

##### LGS i DS

Zalecana dawka początkowa kannabidiolu wynosi 2,5 mg/kg mc. przyjmowana dwa razy na dobę (5 mg/kg mc./dobę) przez jeden tydzień. Po pierwszym tygodniu dawkę należy zwiększyć do dawki podtrzymującej wynoszącej 5 mg/kg mc. dwa razy na dobę (10 mg/kg mc./dobę). Na podstawie indywidualnej odpowiedzi klinicznej i tolerancji, każdą dawkę można dodatkowo zwiększać w odstępach tygodniowych o 2,5 mg/kg mc. podawane dwa razy na dobę (5 mg/kg mc./dobę) do maksymalnej zalecanej dawki 10 mg/kg mc. dwa razy na dobę (20 mg/kg mc./dobę).

Każde zwiększanie dawki powyżej 10 mg/kg mc./dobę, aż do maksymalnej zalecanej dawki 20 mg/kg mc./dobę, należy podejmować po indywidualnej ocenie stosunku korzyści i ryzyka oraz zgodnie z pełnym harmonogramem monitorowania (patrz punkt 4.4 ChPL).

##### TSC

Zalecana dawka początkowa kannabidiolu wynosi 2,5 mg/kg mc. przyjmowana dwa razy na dobę (5 mg/kg mc./dobę) przez jeden tydzień. Po tym czasie dawkę należy zwiększyć do dawki 5 mg/kg mc. dwa razy na dobę (10 mg/kg/dobę), a także ocenić odpowiedź kliniczną i tolerancję leczenia. Na podstawie indywidualnej odpowiedzi klinicznej i tolerancji, każdą dawkę można dalej zwiększać w odstępach tygodniowych o 2,5 mg/kg mc. podawane dwa razy na dobę (5 mg/kg mc./dobę) aż do maksymalnej zalecanej dawki 12,5 mg/kg mc. dwa razy na dobę (25 mg/kg mc./dobę).

Każde zwiększanie dawki powyżej 10 mg/kg mc./dobę, aż do maksymalnej zalecanej dawki 25 mg/kg mc./dobę, należy podejmować z uwzględnieniem indywidualnej korzyści i ryzyka oraz zgodnie z pełnym harmonogramem monitorowania (patrz punkt 4.4 ChPL).

Zalecenia dawkowania w przypadku LGS, DS i TSC podsumowano w poniższej tabeli:

	Zespół Lennox-Gastaut (LGS) i zespół Dravet (DS)	Zespół stwardnienia guzowatego (TSC)
Dawka początkowa – pierwszy tydzień	2,5 mg/kg mc. przyjmowana dwa razy na dobę (5 mg/kg mc./dobę)	
Drugi tydzień	Dawka podtrzymująca 5 mg/kg mc. dwa razy na dobę (10 mg/kg mc./dobę)	5 mg/kg mc. dwa razy na dobę (10 mg/kg mc./dobę)
Dalsze dobieranie dawki, jeśli właściwe (etapy zwiększenia)	cotygodniowe zwiększenia dawki o 2,5 mg/kg mc. podawane dwa razy na dobę (5 mg/kg/dobę)	
Maksymalna zalecana dawka	10 mg/kg mc. dwa razy na dobę (20 mg/kg mc./dobę)	12,5 mg/kg mc. dwa razy na dobę (25 mg/kg mc./dobę)

Każde pudełko produktu leczniczego Epidyolex zawiera:

- Dwie strzykawki o pojemności 1 ml z podziałką co 0,05 ml (każdy przyrost między kreskami na podziałce o 0,05 ml odpowiada 5 mg kannabidiolu);
- Dwie strzykawki o pojemności 5 ml z podziałką co 0,1 ml (każdy przyrost między kreskami na podziałce o 0,1 ml odpowiada 10 mg kannabidiolu).

### Informacje o produkcie leczniczym Epidyolex

Jeśli obliczona dawka wynosi 100 mg (1 ml) lub mniej, należy użyć mniejszą strzykawkę doustną o pojemności 1 ml.  
Jeśli obliczona dawka jest większa niż 100 mg (1 ml), należy użyć większą strzykawkę doustną o pojemności 5 ml.  
Obliczoną dawkę należy zaokrąglić do najbliższego oznaczonego przyrostu objętości.

#### Odstawienie produktu leczniczego

W przypadku konieczności odstawienia kannabidiolu dawkę należy stopniowo zmniejszać. W badaniach klinicznych odstawiano kannabidiol, zmniejszając dawkę o około 10% na dobę przez 10 dni. Zgodnie ze wskazaniami klinicznymi może być wymagane wolniejsze lub szybsze zmniejszanie dawki według uznania lekarza przepisującego produkt leczniczy.

#### Pominięcie dawek

W przypadku pominięcia jednej lub kilku dawek, nie należy ich uzupełniać. Dawkowanie należy wznowić zgodnie z istniejącym schematem leczenia. Jeśli pominięto dawki przekraczające 7 dni, należy ponownie przeprowadzić dobieranie dawki terapeutycznej.

#### Szczególne grupy pacjentów

##### Pacjenci w podeszłym wieku

Badania kliniczne stosowania kannabidiolu w leczeniu LGS, DS i TSC nie obejmowały wystarczającej liczby pacjentów w wieku powyżej 55 lat, aby ustalić, czy nie występuje u nich inna odpowiedź niż u młodszych pacjentów.

Zasadniczo, dobór dawki dla pacjenta w podeszłym wieku powinien być ostrożny, zwykle należy rozpocząć od dolnego końca zakresu dawkowania, ze względu na częstsze występowanie zmniejszonej czynności wątroby, nerek lub serca oraz współistniejącą chorobę lub równoczesne stosowanie innego leku (patrz punkt 4.4, „Uszkodzenie komórek wątroby” i 5.2 ChPL).

##### Zaburzenia czynności nerek

Kannabidiol można podawać pacjentom z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek bez konieczności dostosowywania dawki (patrz punkt 5.2 ChPL). Brak doświadczenia u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek. Nie wiadomo, czy kannabidiol można usunąć za pomocą dializy.

##### Zaburzenia czynności wątroby

Kannabidiol nie wymaga dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A w skali Childa i Pugh'a).

Należy zachować ostrożność u pacjentów z umiarkowanymi (klasa B w skali Childa i Pugh'a) lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C w skali Childa i Pugh'a). Zaleca się stosowanie u nich mniejszej dawki początkowej. Dostosowywanie dawki należy przeprowadzić zgodnie ze szczegółowymi informacjami podanymi w tabeli poniżej.

#### Dostosowanie dawki u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką chorobą wątroby

Zaburzenia czynności wątroby	Dawka początkowa u pacjentów z LGS, DS i TSC	Dawka podtrzymująca u pacjentów z LGS i DS	Drugi tydzień u pacjentów z TSC	Maksymalna zalecana dawka u pacjentów z LGS i DS	Maksymalna zalecana dawka u pacjentów z TSC
Umiarkowane	1,25 mg/kg mc. dwa razy na dobę (2,5 mg/kg mc./dobę)	2,5 mg/kg mc. dwa razy na dobę (5 mg/kg mc./dobę)		5 mg/kg mc. dwa razy na dobę (10 mg/kg mc./dobę)	6,25 mg/kg mc. dwa razy na dobę (12,5 mg/kg mc./dobę)
Ciężkie	0,5 mg/kg mc. dwa razy na dobę (1 mg/kg mc./dobę)	1 mg/kg mc. dwa razy na dobę (2 mg/kg mc./dobę)		2 mg/kg mc. dwa razy na dobę (4 mg/kg mc./dobę)*	2,5 mg/kg mc. dwa razy na dobę (5 mg/kg mc./dobę)*

\*Jeśli potencjalne korzyści przewyższają ryzyko u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami wątroby można rozważyć zastosowanie większych dawek kannabidiolu.

#### Dzieci i młodzież

##### LGS i DS

Produkt leczniczy Epidyolex nie ma zastosowania u dzieci w wieku poniżej 6 miesięcy. Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Epidyolex u dzieci w wieku od 6 miesięcy do 2 lat. Dane nie są dostępne.

##### TSC

Kannabidiol nie jest stosowany u dzieci w wieku poniżej 1 miesiąca. Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności kannabidiolu u dzieci w wieku od 1 miesiąca do 2 lat. Aktualnie

### Informacje o produkcie leczniczym Epidyolex

dane dotyczące pacjentów w wieku od 1 do 2 lat przedstawiono w punkcie 5.1 ChPL, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania.

#### Dostosowanie dawki innych produktów leczniczych stosowanych w połączeniu z kannabidiolem

Lekarz doświadczony w leczeniu pacjentów kilkoma lekami przeciwpadaczkowymi (LPP) powinien ocenić potrzebę dostosowania dawki produktu z kannabidiolem lub równocześnie przyjmowanego produktu(-ów) leczniczego(-ych), aby poradzić sobie z potencjalnymi interakcjami z innymi lekami (patrz punkty 4.4 i 4.5 ChPL).

#### Sposób podawania

##### Podanie doustne

Pokarm może zwiększać stężenie kannabidiolu i dlatego należy go stosować konsekwentnie z lub bez pokarmu, w tym z dietą ketogeniczną. W przypadku przyjmowania leku z pokarmem należy, jeśli to możliwe, rozważyć przestrzeganie podobnego składu pokarmu (patrz punkt 5.2 ChPL).

Zaleca się podawanie doustne, w razie potrzeby jednak dopuszczalne może być podawanie drogą dojelitową przez zgłębnik nosowo-żołądkowy i sondę gastrostomiijną.

### Przeciwwskazania [5]

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1. ChPL. substancje pomocnicze (zgodnie z punktem 6.1. ChPL): Olej sezamowy rafinowany; Etanol bezwodny; Sukraloza (E955); Aromat truskawkowy (w tym alkohol benzylowy).

Aktywność aminotransferaz ponad 3-krotnie przekraczająca górną granicę normy (GGN) i stężenia bilirubiny ponad 2-krotnie przekraczające GGN (patrz punkt 4.4 ChPL).

### Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania [5]

#### Uszkodzenie komórek wątroby

Kannabidiol może powodować zależne od dawki zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych (aminotransferazy alaninowej [AlAT] i (lub) aminotransferazy asparaginianowej [AspAT]) (patrz punkt 4.8 ChPL). Zwiększenia aktywności zwykle występują w pierwszych dwóch miesiącach leczenia; jednakże obserwowano przypadki zwiększenia aktywności trwające do 18 miesięcy po rozpoczęciu leczenia, szczególnie u pacjentów przyjmujących jednocześnie walproinian.

W badaniach klinicznych większość przypadków zwiększenia aktywności AlAT wystąpiła u pacjentów przyjmujących jednocześnie walproinian. Jednoczesne stosowanie klobazamu również zwiększało częstość występowania zwiększonej aktywności aminotransferaz, chociaż w mniejszym stopniu niż w przypadku walproinianu. W razie zwiększenia aktywności aminotransferaz należy rozważyć dostosowanie dawki albo przerwanie leczenia walproinianem, lub dostosowanie dawki klobazamu.

W około dwóch trzecich przypadków zwiększenie aktywności aminotransferaz ustąpiło po odstawieniu kannabidiolu albo zmniejszeniu dawki kannabidiolu i (lub) jednocześnie stosowanego walproinianu. W około jednej trzeciej przypadków zwiększenie aktywności aminotransferaz ustąpiło podczas kontynuowania leczenia kannabidiolem, bez zmniejszenia jego dawki.

U pacjentów z wyjściowymi stężeniami transaminaz przekraczającymi górną granicę normy stwierdzono większe zwiększenia aktywności aminotransferaz podczas przyjmowania kannabidiolu. U niektórych pacjentów synergiczny efekt jednoczesnego leczenia walproinianem w warunkach podwyższonej aktywności aminotransferaz przed rozpoczęciem leczenia, skutkowało wzrostem ryzyka zwiększenia aktywności aminotransferaz.

W badaniu prowadzonym bez grupy kontrolnej z udziałem pacjentów z innym niż padaczka wskazaniem u 2 pacjentów w podeszłym wieku wystąpił wzrost stężenia fosfatazy alkalicznej powyżej 2-krotności GGN w połączeniu ze zwiększeniem aktywności aminotransferaz. Podwyższone stężenia ustępowały po odstawieniu kannabidiolu.

#### Monitorowanie

Ogólnie zwiększenia aktywności aminotransferaz powyżej 3-krotności górnej granicy normy (GGN) w obecności podwyższonego stężenia bilirubiny bez alternatywnego wyjaśnienia stanowią ważny czynnik rokowniczy ciężkiego uszkodzenia wątroby. Wczesne rozpoznanie zwiększonej aktywności aminotransferazy może zmniejszać ryzyko poważnych następstw. Pacjenci z podwyższonymi aktywnościami aminotransferaz powyżej 3-krotności GGN przed rozpoczęciem leczenia lub zwiększenie stężenia bilirubiny powyżej 2-krotności GGN, powinni zostać poddani ocenie przed rozpoczęciem leczenia kannabidiolem.

Przed rozpoczęciem leczenia kannabidiolem należy zbadać aktywność aminotransferaz w surowicy (aktywność AlAT i AspAT) oraz stężenia bilirubiny całkowitej.

#### Rutynowe monitorowanie:

Aktywności aminotransferaz w surowicy i stężenia bilirubiny całkowitej należy ocenić po 1 miesiącu, 3 miesiącach i 6 miesiącach od rozpoczęcia leczenia kannabidiolem, a następnie okresowo lub zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

Po zmianie dawki kannabidiolu powyżej 10 mg/kg mc./dobę lub po zmianach dotyczących produktów leczniczych (zmiana dawki lub dodatkowe leki), o których wiadomo, że wpływają na czynności wątroby, należy wznowić ten harmonogram monitorowania.

#### Wzmoczone monitorowanie:

U pacjentów ze zidentyfikowanymi podwyższonymi aktywnościami AlAT lub AspAT przed rozpoczęciem leczenia i pacjentów, którzy stosują walproinian, należy ocenić aktywność aminotransferaz w surowicy

### Informacje o produkcie leczniczym Epidyolex

i stężenie bilirubiny całkowitej po 2 tygodniach, 1 miesiącu, 2 miesiącach, 3 miesiącach i 6 miesiącach od rozpoczęcia leczenia kannabidiolem, a następnie okresowo lub zgodnie ze wskazaniem klinicznym. Po zmianie dawki kannabidiolu o więcej niż 10 mg/kg mc./dobę lub po zmianach dotyczących produktów leczniczych (zmiana dawki lub dodatkowe leki), o których wiadomo, że wpływają na czynności wątroby, należy wznowić ten harmoniogram monitorowania.

Jeśli u pacjenta wystąpią kliniczne objawy przedmiotowe lub podmiotowe sugerujące zaburzenia czynności wątroby, należy szybko ocenić aktywność aminotransferaz i bilirubiny całkowitej w surowicy, a następnie przerwać lub zakończyć leczenie kannabidiolem, zależnie od sytuacji. Kannabidiol należy odstawić u pacjentów z aktywnościami transaminaz większymi niż 3-krotność GGN i stężeniem bilirubiny większym niż 2-krotność GGN. Leczenie należy odstawić również u każdego pacjenta z utrzymującą się aktywnością aminotransferaz większą niż 5-krotność GGN. Pacjenci z długotrwałym podwyższeniem aktywności aminotransferaz w surowicy powinni być oceniani pod kątem innych możliwych przyczyn tego stanu. Należy rozważyć modyfikację dawki każdego jednocześnie stosowanego produktu leczniczego, o którym wiadomo, że wpływa na czynności wątroby (np. walproinian i klobazam) (patrz punkt 4.5 ChPL).

#### Senność i uspokojenie polekowe

Kannabidiol może powodować senność i uspokojenie polekowe, co występuje częściej na początku leczenia i może ustąpić w miarę jego kontynuacji. Objawy te występowały częściej u pacjentów przyjmujących jednocześnie klobazam (patrz punkty 4.5 i 4.8 ChPL). Inne substancje o działaniu depresyjnym na OUN, w tym alkohol, mogą nasilać senność i uspokojenie polekowe.

#### Zwiększona częstość napadów padaczkowych

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpadaczkowych podczas leczenia kannabidiolem może dojść do klinicznie istotnego zwiększenia częstości napadów padaczkowych, co może wymagać dostosowania dawki kannabidiolu i (lub) jednocześnie przyjmowanych leków przeciwpadaczkowych lub przerwania leczenia kannabidiolem, jeśli profil korzyści/ryzyka będzie niekorzystny. Podczas badań klinicznych III fazy, w których badano LGS, DS i TSC, częstość obserwowanych przypadków stanu padaczkowego była podobna w grupie pacjentów przyjmujących kannabidiol i w grupie placebo.

#### Zachowanie i myśli samobójcze

U pacjentów leczonych lekami przeciwpadaczkowymi w kilku wskazaniach zgłaszano myśli samobójcze i zachowania samobójcze. Metaanaliza randomizowanych badań produktów przeciwpadaczkowych prowadzonych z grupą kontrolną otrzymującą placebo wykazała niewielkie zwiększenie ryzyka występowania myśli i zachowań samobójczych. Mechanizm takiego ryzyka nie jest znany i dostępne dane nie wykluczają możliwości zwiększonego ryzyka w przypadku stosowania kannabidiolu. Pacjenci powinni być objęci obserwacją w zakresie myśli i zachowań samobójczych i należy rozważyć stosowanie odpowiedniego leczenia. Należy zalecić pacjentom i opiekunom pacjenta zgłoszenie się do lekarza w razie pojawienia się myśli lub zachowań samobójczych.

#### Zmniejszenie masy ciała

Kannabidiol może powodować utratę masy ciała lub zmniejszenie przyrostu masy ciała (patrz punkt 4.8 ChPL). U pacjentów z LGS, DS i TSC wydaje się to związane z wielkością dawki. W niektórych przypadkach zmniejszoną masę ciała zgłaszano jako działanie niepożądane (patrz Tabela 3 w ChPL). Zmniejszone łaknienie i zmniejszenie masy ciała może powodować niewielkie zmniejszenie przyrostu wzrostu. Należy okresowo sprawdzać, czy nie utrzymuje się zmniejszenie masy ciała/ brak przyrostu masy ciała, aby ocenić, czy można kontynuować leczenie kannabidiolem.

#### Zawartość oleju sezamowego

Ten produkt leczniczy zawiera rafinowany olej sezamowy, który rzadko może powodować ciężkie reakcje uczuleniowe.

#### Alkohol benzylowy

Ten produkt leczniczy zawiera 0,0003 mg/ml alkoholu benzylowego co odpowiada 0,0026 mg na maksymalną dawkę produktu leczniczego Epidyolex (Epidyolex 12,5 mg/kg mc. na dawkę (TSC) w przypadku osoby dorosłej o masie ciała 70 kg).

Alkohol benzylowy może powodować reakcje uczuleniowe.

#### Populacje nieobjęte badaniami

W programie badań klinicznych opracowania leku do leczenia TSC nie uwzględniono pacjentów z klinicznie istotnymi zaburzeniami układu sercowo-naczyniowego.

**Grupa terapeutyczna [5]** Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwpadaczkowe, inne leki przeciwpadaczkowe, kod ATC: N03AX24

**Mechanizm działania [5]** Nie jest znany dokładny mechanizm działania przeciwpadaczkowego kannabidiolu u ludzi. Kannabidiol nie wywiera działania przeciwdrgawkowego poprzez interakcję z receptorami kannabinoidowymi. Kannabidiol zmniejsza nadpobudliwość neuronalną poprzez modulację wewnątrzkomórkowego wapnia za pośrednictwem sprzężonego z białkiem G receptora 5S (GPR55) i kanałów receptorów przejściowego potencjału waniloidowego 1 (TRPV-1), a także modulację przekazywania sygnałów za pośrednictwem adenozyliny poprzez hamowanie wychwyty komórkowego adenozyliny przez równoważący transporter nukleozydowy 1 (ENT-1).



### Informacje o produkcie leczniczym Epidyolex

#### Działanie farmakodynamiczne [5]

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) (patrz punkty 4.5, 5.1 i 5.2 ChPL).

#### Właściwości farmakokinetyczne [5]

##### Wchłanianie

Kannabidiol pojawia się szybko w osoczu, a czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu wynosi 2,5–5 godzin w stanie stacjonarnym.

Stężenia w osoczu w stanie stacjonarnym są osiągane w ciągu 2–4 dni w schemacie podawania dwa razy na dobę na podstawie stężeń przed podaniem dawki (C<sub>trough</sub>). Szybkie osiągnięcie stanu stacjonarnego wiąże się z profilem eliminacji wielofazowej leku, w którym końcowa faza eliminacji stanowi jedynie niewielką część klirensu leku.

W badaniach z udziałem zdrowych ochotników podawanie kannabidiolu (750 mg lub 1500 mg) wraz z bardzo tłustym/wysokokalorycznym pokarmem zwiększało szybkość i zakres wchłaniania (5-krotne zwiększenie wartości C<sub>max</sub> i 4-krotne zwiększenie wartości AUC) i zmniejszało całkowite różnicowanie narażenia w porównaniu do stanu na czczo u zdrowych ochotników. Chociaż działanie jest nieco słabsze w przypadku posiłków ubogotłuszczowych/niskokalorycznych, zwiększenie narażenia jest nadal znaczne (C<sub>max</sub> czterokrotne, AUC trzykrotne). Ponadto przyjmowanie kannabidiolu z mlekiem krowim zwiększało około 3-krotnie narażenie w przypadku wartości C<sub>max</sub> i 2,5-krotnie w przypadku wartości AUC.

Przyjmowanie kannabidiolu z alkoholem również powodowało zwiększenie narażenia na kannabidol, ze zwiększeniem wartości AUC o 63%.

W badaniach randomizowanych prowadzonych z grupą kontrolną nie ograniczono czasu podawania dawki kannabidiolu nie był ograniczony do czasu posiłku. U pacjentów wykazano również, że posiłek o wysokiej zawartości tłuszczu zwiększa (3-krotnie) biodostępność kannabidiolu. Zwiększenie to było umiarkowane, gdy stan przyjęcia posiłku nie był w pełni znany, tj. 2,2-krotne zwiększenie względnej biodostępności. Aby zminimalizować zmienną biodostępność kannabidiolu u danego pacjenta, podawanie kannabidiolu powinno być znormalizowane pod względem przyjmowania pokarmu, w tym diety ketogennej (o dużej zawartości tłuszczu), tj. produkt leczniczy Epidyolex należy przyjmować konsekwentnie, albo z posiłkami, albo bez posiłków. W przypadku przyjmowania leku z pokarmem należy, jeśli to możliwe, rozważyć przestrzeganie podobnego składu pokarmu

##### Dystrybucja

W badaniu *in vitro* > 94% kannabidiolu i jego metabolity I fazy wiązały się z białkami osocza z wiązaniami preferencyjnymi z albuminą surowicy ludzkiej.

Pozorna objętość dystrybucji po podaniu doustnym była duża u zdrowych ochotników; wynosiła od 20,963 l do 42,849 l i była większa niż całkowita zawartość wody w organizmie, co wskazuje na dużą dystrybucję kannabidiolu.

##### Metabolizm i eliminacja

Okres półtrwania kannabidiolu w osoczu wynosił 56–61 godzin po podawaniu dawki dwa razy na dobę przez 7 dni u zdrowych ochotników.

##### Metabolizm

Kannabidiol jest w większości metabolizowany w wątrobie za pośrednictwem enzymów CYP450 i enzymów UGT. Główne izoformy CYP450 odpowiedzialne za metabolizm I fazy kannabidiolu to CYP2C19 i CYP3A4. Isoformy UGT odpowiedzialne za koniugację II fazy kannabidiolu to UGT1A7, UGT1A9 i UGT2B7.

Badania zdrowych uczestników wykazały, że nie ma większych różnic w narażeniu na kannabidol w osoczu u osób o umiarkowanym i ultraszybkim metabolizmie z udziałem CYP2C19 w porównaniu do osób o intensywnym metabolizmie.

Metabolity I fazy zidentyfikowane w standardowych badaniach *in vitro* to 7-COOH-CBD, 7-OH-CBD i 6-OH-CBD (nieistotny krążący metabolit).

Po podaniu wielokrotnym kannabidiolu stwierdzono na podstawie wartości AUC, że metabolit 7-OH-CBD (czynny w modelu napadów w badaniu przedklinicznym) krąży w ludzkim osoczu w mniejszych stężeniach niż lek macierzysty kannabidiol (~ 40% narażenia CBD).

##### Eliminacja

Klirens osoczowy kannabidiolu po podaniu pojedynczej dawki 1500 mg kannabidiolu wynosi około 1111 l/godzinę. Kannabidiol jest głównie usuwany na drodze metabolicznej za pośrednictwem metabolizmu w wątrobie i jelitach i jest wydalany z kałem, a klirens nerkowy leku macierzystego stanowi nieistotny szlak. Kannabidiol nie wykazuje interakcji z głównymi nerkowymi i wątrobowymi transporterami w sposób, który mógłby powodować istotne interakcje z innymi lekami.

##### Liniaowość

W zakresie terapeutycznych dawek (10–25 mg/kg mc./dobę) wartości C<sub>max</sub> i AUC kannabidiolu są zbliżone do proporcjonalnych do dawki. Po podaniu pojedynczej dawki narażenie w zakresie 750–6000 mg wzrasta w sposób mniej proporcjonalny do dawki, sugerując, że wchłanianie kannabidiolu może ulegać wysyceniu. Wielokrotne podawanie dawki u pacjentów z TSC wykazało również, że wchłanianie ulega wysyceniu w dawkach powyżej 25 mg/kg mc./dobę.

Farmakokinetyka w specjalnych grupach pacjentów

#### Informacje o produkcie leczniczym Epidyolex

##### Wpływ wieku, masy ciała, płci i rasy

Populacyjna analiza farmakokinetyki wykazała, że nie było klinicznie istotnego wpływu wieku, masy ciała, płci ani rasy na narażenie na kannabidiol.

##### Pacjenci w podeszłym wieku

Nie prowadzono badań farmakokinetyki kannabidiolu u uczestników w wieku powyżej 74 lat.

##### Dzieci i młodzież

Nie prowadzono badań farmakokinetyki kannabidiolu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 2 lat. Podczas badań klinicznych i programu rozszerzonego dostępu niewielka liczba pacjentów w wieku < 2 lat z padaczką oporną na leczenie (w tym TSC, LGS i DS) otrzymywała kannabidiol.

##### Zaburzenia czynności nerek

Nie obserwowano wpływu kannabidiolu na wartość C<sub>max</sub> ani AUC po podaniu pojedynczej dawki 200 mg kannabidiolu uczestnikom z łagodnym, umiarkowanym lub ciężkim zaburzeniem czynności nerek w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością nerek. W badaniu nie uczestniczyli pacjenci ze schyłkową niewydolnością nerek.

##### Zaburzenia czynności wątroby

Nie obserwowano wpływu na narażenie na kannabidiol lub jego metabolity po podaniu pojedynczej 200 mg dawki kannabidiolu u uczestników z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby.

U badanych z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby stwierdzono większe stężenia kannabidiolu w osoczu (około 2,5-5,2-krotnie większa wartość AUC w porównaniu do zdrowych uczestników z prawidłową czynnością wątroby). Epidyolex należy stosować ostrożnie u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Zaleca się stosowanie mniejszej dawki początkowej u pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim zaburzeniem czynności wątroby. Należy przeprowadzić dobieranie dawki zgodnie ze szczegółowymi informacjami podanymi w punkcie 4.2. ChPL.

Czas trwania terapii ocenianą technologią medyczną (bezterminowo/ograniczony) [5]

Stosowanie bezterminowe (terapia ciągła).

Kompetencje niezbędne do zastosowania technologii [5]

Stosowanie produktu leczniczego Epidyolex powinien wprowadzać i nadzorować lekarz z doświadczeniem w leczeniu padaczki.

## 8.4. Aktualny stan finansowania

Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2022 r. produkt leczniczy Epidyolex nie jest refundowany w ramach tego wykazu. Powyższe oznacza, że produkt leczniczy Epidyolex nie jest refundowany w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę ani w ramach wykazu leków i środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego dostępnych w ramach programu lekowego. [7]

### Informacje o imporcie docelowym

Według danych Ministerstwa Zdrowia, w roku 2020 złożono łącznie 7 wniosków (7 unikatowych numerów PESEL) na sprowadzenie produktu leczniczego Epidyolex w ramach procedury importu docelowego we wskazaniu napady padaczkowe związane z zespołem Lennox-Gastauta. Każdy z tych wniosków został rozpatrzony negatywnie, tj. w przypadku każdego wniosku nie wydano zgody na refundację tego produktu leczniczego w ramach importu docelowego w 2020 roku. [12, 15]

Inne dane przedstawione przez AOTMIT wskazują na 59 pacjentów, dla których złożono wnioski o refundację w ramach importu docelowego produktu leczniczego Epidyolex we wskazaniach „padaczka lekooporna, zespół Lennox-Gastauta”, przy czym w każdym przypadku odmówiono refundacji. Nie podano informacji pozwalających jednoznacznie stwierdzić jakiemu okresowi odpowiada przytoczona liczba wniosków. [15, 17]

Zgodnie z rekomendacjami z dnia 8 października 2021 r. Prezes AOTMiT rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Epidyolex (kannabidiol) we wskazaniach określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego [14, 17]. Powyższe oznacza, że od momentu wydania Rekomendacji Prezesa AOTMiT produkt leczniczy Epidyolex mógł być zrefundowany w ramach importu docelowego.

**Produkt leczniczy Epidyolex w wykazie technologii lekowych o wysokiej wartości klinicznej**

Wykaz technologii lekowych o wysokiej wartości klinicznej stanowi listę technologii lekowych, które będą mogły zostać refundowane w ramach Funduszu Medycznego zgodnie z zapisami Ustawy o refundacji oraz Ustawy o Funduszu Medycznym [2, 107].

Na podstawie art. 40a ust. 5 w związku z art. 40a ust. 8 Ustawy o refundacji po zasięgnięciu opinii Rady Przejrzystości przy AOTMiT, Konsultantów Krajowych oraz Rzecznika Praw Pacjenta Minister Zdrowia publikuje listę technologii o wysokiej wartości klinicznej na podstawie wykazu technologii lekowych o wysokiej wartości klinicznej przygotowanego przez AOTMiT.

Produkt leczniczy Epidyolex w zakresie wskazań LGS i DS znajduje się w wykazie technologii lekowych o wysokiej wartości klinicznej ogłoszonym przez Ministra Zdrowia [3].

## 9. REKOMENDACJE DOTYCZĄCE FINANSOWANIA INTERWENCJI

### 9.1. Rekomendacje polskie

Przeprowadzono przegląd polskich rekomendacji dotyczących finansowania produktu leczniczego Epidyolex. Przeszukano strony internetowe AOTMiT [18]. Przegląd przeprowadzono w dniu 19.09.2022 r. Wyszukiwano rekomendacji dla wszystkich wskazań rejestracyjnych produktu leczniczego Epidyolex, tj. dla TSC oraz LGS i DS.

Odnosnie do wniosków Ministra Zdrowia w sprawie zbadania zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu, zarówno Prezes AOTMiT, jak i Rada Przejrzystości przy AOTMiT rekomendowali refundację produktu leczniczego Epidyolex, zwracając uwagę na pozytywne wyniki z wysokiej jakości badań klinicznych oraz akceptowalny i dobry profil bezpieczeństwa [12, 13, 14, 15, 16, 17].

Produkt leczniczy Epidyolex został również umieszczony na wykazie leków o wysokiej wartości klinicznej we wskazaniach LGS i DS, co argumentowano jakością i dojrzałością wyników badań naukowych oraz poziomem zaspokojenia potrzeb zdrowotnych [10].

W wykazie technologii lekowych o wysokiej wartości klinicznej nie rozpatrywano produktu leczniczego Epidyolex stosowanego u chorych na TSC, co wynikało z ram czasowych ujętych w wykazie. Wskazanie obejmujące stosowanie produktu leczniczego Epidyolex w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem stwardnienia guzowatego (TSC) zostało zarejestrowane na początku 2021 r. [108], podczas gdy wykaz technologii lekowych o wysokiej wartości klinicznej obejmował leki dla których decyzja o pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu w procedurze centralnej w Unii Europejskiej została wydana pomiędzy dniem 1 stycznia 2017 r. i 31 grudnia 2020 r. [109]

Szczegółowe wyniki przeglądu polskich rekomendacji przedstawia Tabela 6.

Tabela 6. Rekomendacje Polskie dotyczące refundacji produktu leczniczego Epidyolex

Nazwa organizacji	Rok	Interwencja	Wskazanie	Rekomendacja	Uzasadnienie rekomendacji
<b>Zlecenia Ministra Zdrowia odnośnie zbadania zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego</b>					
AOTMIT. Prezes AOTMIT [14]	2021	Epidyolex (kannabidiol)	Napady padaczkowe związane z zespołem Lennox-Gastaut – pacjent pediatriczny	Pozytywna	<i>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.</i>
AOTMIT. Rada Przejrzystości [13]	2021	Epidyolex (kannabidiol)	Napady padaczkowe związane z zespołem Lennox-Gastaut – pacjent pediatriczny.	Pozytywna	<i>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.</i>
AOTMIT. Prezes AOTMIT [17]	2021	Epidyolex (kannabidiol)	Padaczka lekooporna	Negatywna dla wskazań „padaczka lekooporna”. Pozytywna dla wskazań określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego	<i>Wskazanie „padaczka lekooporna”: Ze względu na bardzo szeroki zakres rozpoznanych objętych wskazaniem: padaczka lekooporna, brak jednoznacznych efektów, ograniczoną możliwość ekstrapolowania wyników odnalezionych badań na wszystkie przypadki padaczki lekoopornej, a także ze względu na szeroką populację (szacuje się populację do 120-130 tys. osób) oraz związany z tym wpływ na budżet płatnika, w oparciu o odnalezione dowody naukowe nie rekomenduje się finansowania leku Epidyolex we wskazaniu: padaczka lekooporna. Wskazania określone w charakterystyce produktu leczniczego: Biorąc pod uwagę, że dane pochodzące z badań wysokiej jakości potwierdzają użyteczność kliniczną kannabidiolu w leczeniu napadów padaczkowych w przebiegu zespołu Lennox Gastaut, zespołu Dravet oraz w przebiegu stwardnienia guzowatego, a profil bezpieczeństwa jest akceptowalny w ww. wskazaniach, zasadnym jest wydanie rekomendacji pozytywnej w odniesieniu do wskazań określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL).</i>
AOTMIT. Rada Przejrzystości [16]	2021	Epidyolex (kannabidiol)	Padaczka lekooporna	Pozytywna	<i>Dostępne dane o zróżnicowanej jakości wskazują na możliwość korzystnego działania kannabidiolu w populacji pacjentów z lekooporną padaczką przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa.</i>

Nazwa organizacji	Rok	Interwencja	Wskazanie	Rekomendacja	Uzasadnienie rekomendacji
<b>Ocena w ramach tworzenia wykazu leków o wysokiej wartości klinicznej</b>					
MZ, AOTMIT, Rada Przejrzystości [8, 10, 11]	2021	Epidyolex (kannabidiol)	Napady padaczkowe związane z zespołem Lennox-Gastauta u osób w wieku 2 lat lub starszych w skojarzeniu z klobazamem	Pozytywna	Rada Przejrzystości rekomendowała rozważenie umieszczenia w wykazie technologii lekowych o wysokiej wartości klinicznej uwzględniając przede wszystkim: <ul style="list-style-type: none"> <li>• dużą skuteczność kliniczną,</li> <li>• akceptowalny profil bezpieczeństwa,</li> <li>• niezaspokojoną potrzebę zdrowotną.</li> </ul> Technologia lekowa, oceniana pod kątem ich umieszczenia w wykazie, charakteryzuje się dużą różnorodnością chorób, jakością i dojrzałością wyników badań naukowych oraz poziomem zaspokojenia potrzeb zdrowotnych. [10]
MZ, AOTMIT, Rada Przejrzystości [9, 10, 11]	2021	Epidyolex (kannabidiol)	Napady padaczkowe związane z zespołem Dravet u osób w wieku 2 lat lub starszych w skojarzeniu z klobazamem	Pozytywna	

## 9.2. Rekomendacje zagraniczne

Przeprowadzono przegląd zagranicznych rekomendacji dotyczących finansowania produktu leczniczego Epidyolex we wskazaniu obejmującym leczenie wspomagające napadów padaczkowych związanych z zespołem stwardnienia guzowatego (TSC) u pacjentów w wieku 2 lat lub starszych.

Przeszukano i przeanalizowano dane następujących organizacji oraz agencji:

- Zorginstituut Nederland, Holandia [19],
- PTAC (*Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee*), Nowa Zelandia [20],
- SBU (*Swedish Council on Technology Assessment in Health Care*), Szwecja [21],
- IQWiG (*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*), Niemcy [22],
- G-BA (*Der Gemeinsame Bundesausschuss*), Niemcy [23],
- HAS (*Haute Autorité de Santé*), Francja [24],
- AWMSG (*All Wales Medicines Strategy Group*), Walia [25],
- SMC (*Scottish Medicines Consortium*), Szkocja [26],
- NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*), Wielka Brytania [27],
- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*), Kanada [28],
- PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*), Australia [29],
- NCPE (*National Centre for Pharmacoeconomics*), Irlandia [30].

Wyszukiwano następujących słów: *Epidyolex, Epidiolex, Cannabidiol, Cannabinoid, Cannabidiolum*.

Przegląd przeprowadzono w dniu 29.04.2022 r. oraz zaktualizowano w dniu 19.09.2022 r.

Odnaleziono 5 rekomendacji, z czego 4 rekomendacje były pozytywne (SMC, Szkocja [38, 39]; G-BA, Niemcy [34]; AWMSG, Walia [36, 37]; NCPE, Irlandia [40]) a jedna była negatywna (HAS, Francja [35]). W rekomendacjach pozytywnych wskazano na skuteczność kannabidiolu wykazaną w badaniach klinicznych [34, 36, 37, 38, 39, 40]. W jedynej rekomendacji negatywnej zwrócono uwagę na brak danych dotyczących jakości życia oraz brak danych dotyczących długoterminowej skuteczności i tolerancji kannabidiolu, szczególnie pod względem wpływu na pogorszenie neuropoznawcze i rozwój psychomotoryczny pacjentów w kontekście przewlekłej choroby (Francja [35]).

Szczegółowe wyniki przeglądu przedstawia Tabela 7.

Tabela 7. Rekomendacje zagraniczne dotyczące refundacji produktu leczniczego Epidyolex w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem stwardnienia guzowatego (TSC)

Kraj, nazwa organizacji	Rok	Interwencja	Wskazanie	Rekomendacja	Komentarz, uzasadnienie rekomendacji
SMC, Szkocja [38,39]	2022	Epidyolex (kannabidiol)	Lek wspomagający w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem stwardnienia guzowatego (TSC) u pacjentów w wieku 2 lat lub starszych	Pozytywna warunkowa	Wskazano na skuteczność kannabidiolu wykazaną w badaniu RCT. Komentarz: Decyzja pozytywna dotyczy sytuacji, gdy zastosowane zostanie porozumienie podziału ryzyka (PAS, Ang. <i>Patient Access Scheme</i> ) zapewniającego kosztową efektywność lub gdy cena będzie równa lub niższa cenie wynikającej z PAS.
G-BA, Niemcy [34]	2021	Epidyolex (kannabidiol)	Leczenie napadów padaczkowych związanych z zespołem stwardnienia guzowatego (TSC) u pacjentów w wieku 2 lat lub starszych	Pozytywna	Wyniki wskazują na niewymierną dodatkową korzyść. Dostępne dane naukowe nie pozwalają na ocenę ilościową korzyści.
HAS, Francja [35]	2021	Epidyolex (kannabidiol)	W leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem stwardnienia guzowatego (TSC) u pacjentów w wieku 2 lat lub starszych, w przypadku lekooporności.	Pozytywna w przypadku pacjentów z lekoopornością. Negatywna w przypadku pacjentów bez lekooporności.	Wykazano wyższą skuteczność kannabidiolu w porównaniu z placebo w pierwszorzędnym punkcie końcowym zmniejszenia całkowitej częstości napadów padaczkowych związanych z krótkoterminowym TSC (16 tygodni). Istnieje również znaczna potrzeba medyczna, ze względu na ograniczoną liczbę alternatywnych opcji terapeutycznych. Jednocześnie w rekomendacji HAS zwrócono uwagę na następujące aspekty: <ul style="list-style-type: none"> <li>• brak wykazanej statystycznie istotnej różnicy w porównaniu z placebo w odsetku pacjentów z co najmniej 50% redukcją liczby napadów (drugorzędowy punkt końcowy);</li> <li>• brak danych dotyczących jakości życia;</li> <li>• brak danych dotyczących długoterminowej skuteczności i tolerancji kannabidiolu, szczególnie pod względem wpływu na pogorszenie neuropoznawcze i rozwój psychomotoryczny pacjentów w kontekście przewlekłej choroby.</li> </ul>
AWMSG, Walia [36, 37]	2021	Epidyolex (kannabidiol)	Leczenie napadów padaczkowych związanych z zespołem stwardnienia guzowatego (TSC) u pacjentów w wieku 2 lat lub starszych.	Pozytywna warunkowa	Wskazano na skuteczność kannabidiolu wykazaną w badaniu RCT. Komentarz: Decyzja pozytywna dotyczy sytuacji, gdy zastosowane zostanie porozumienie podziału ryzyka (PAS, Ang. <i>Patient Access Scheme</i> ) lub gdy cena będzie równa lub niższa cenie wynikającej z PAS.



*Epidyolox (kannabidiol) w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem stwardnienia guzowatego (TSC)*  
 - analiza problemu decyzyjnego.

Kraj, nazwa organizacji	Rok	Interwencja	Wskazanie	Rekomendacja	Komentarz, uzasadnienie rekomendacji
NCPE, Irlandia [40]	2021	Epidyolox (kannabidiol)	Lek wspomagający w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem stwardnienia guzowatego (TSC) u pacjentów w wieku 2 lat lub starszych.	Pozytywna	Zarząd Służby Zdrowia zatwierdził refundację po poufnych negocjacjach cerowych w grudniu 2021 r. W 2021 roku przeprowadzono szybką ocenę, w której rekomendowano przeprowadzenie pełnego raportu HTA.

## 10. TECHNOLOGIE ALTERNATYWNE (KOMPARATORY)

### Definicja technologii alternatywnej

Wyboru komparatora dokonano w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków [2, 4] oraz Wytyczne HTA [1].

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT analizy wchodzące w skład raportu oceny technologii medycznej (HTA) opierają się na porównaniu efektywności klinicznej ocenianej interwencji z wynikami innych opcji terapeutycznych stosowanych w docelowej populacji pacjentów. Komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być zatem istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania, który w warunkach rzeczywistej opieki medycznej może zostać zastąpiony przez badaną technologię medyczną. [1]

Podejmując decyzję o wyborze komparatora należy rozpatrzyć kwestie takie jak: częstość stosowania technologii medycznej, jej koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego. Ponadto obowiązujące regulacje prawne (*Wymagania minimalne*) wskazują na priorytet porównania wnioskowanej technologii medycznej z procedurami medycznymi finansowanymi ze środków publicznych [2, 4].

Wymagania minimalne definiują komparator (czyli technologię alternatywną) jako „*procedurę medyczną w rozumieniu art. 5 pkt 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku*”, gdzie wniosek dotyczy m.in. wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej. *Wymagania minimalne* obligują do uwzględnienia refundowanej technologii opcjonalnej, którą definiuje się jako „*technologię opcjonalną finansowaną ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku*”. [4]

### Analiza dostępnych technologii alternatywnych – wytyczne leczenia

W rozdziale 5 (*Aktualne postępowanie medyczne*) przedstawiono informacje o zalecanych technologiach medycznych. Ogólny wniosek z przeglądu tych informacji wskazuje, że 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 i jest spersonalizowane zależąc od następujących czynników:

- skuteczności leku lub kombinacji leków (leczenie wspomagające), przy czym skuteczność mierzona jest kontrolą napadów padaczkowych;
- ewentualnego wystąpienia działań niepożądanych niepozwalających na kontynuowanie terapii lekiem lub kombinacją leków.

### Analiza dostępnych technologii alternatywnych – konsultacje eksperckie

W celu zidentyfikowania technologii alternatywnych przeprowadzono konsultacje eksperckie z polskimi ekspertami posiadającymi duże doświadczenie w terapii napadów padaczkowych związanych z TSC [110]. Tabela 8 przedstawia stanowiska eksperckie dotyczące analizy czy aktualnie na polskim rynku istnieją terapie wspomagające odpowiadające na potrzeby medyczne pacjentów z przedmiotowej populacji, które mogłyby zostać zastąpione przez kannabidiol.

Tabela 8. Technologie alternatywne dla kannabidiolu według konsultacji eksperckich, w leczeniu napadów padaczkowych związanych z TSC

Technologie alternatywne dla kannabidiolu	
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

#### Analiza dostępnych technologii alternatywnych – wybór dokonany przez AOTMiT

W raportach i rekomendacjach opracowanych przez AOTMiT w sprawie oceny zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Epidyolex (kannabidiol) w ramach importu jako alternatywną opcję terapeutyczną dla kannabidiolu przyjęto najlepsze leczenie wspomagające (ang. *best supportive care*). W argumentacji podkreślano, że odpowiedź na leczenie w padaczcze lekoopornej jest kwestią indywidualną, co stanowiło uzasadnienie, aby jako alternatywną opcję terapeutyczną dla kannabidiolu we wskazaniu padaczka lekooporna przyjąć najlepsze leczenie wspomagające. Jednocześnie nie zostało sprecyzowano jakie technologie medyczne zawierają się w ramach najlepszego leczenia wspomagającego, jednak z argumentacji oraz przytoczonych badań klinicznych wynika, że do najlepszego leczenia wspomagającego zaliczono technologie lekowe. [15, 16, 17]

#### Wybór technologii alternatywnej

W związku z leczeniem spersonalizowanym i mogącym cechować się bardzo różnym przebiegiem, jako technologię alternatywną wybrano dowolne standardowe postępowanie terapeutyczne (SoC, ang. *standard of care*).

Wybór technologii alternatywnej w niniejszej analizie problemu decyzyjnego jest zgodny z wyborem technologii alternatywnej dokonany przez AOTMiT.

## 11. EFEKTY ZDROWOTNE (PUNKTY KOŃCOWE)

W opisie problemu zdrowotnego wskazano, że kluczowe w leczeniu napadów padaczkowych jest osiągnięcie kontroli napadów, tj. odpowiednia redukcja liczby lub częstotliwości napadów padaczkowych. Należy zauważyć, że napady padaczkowe wpływają na jakość życia oraz mogą przyczynić się do przedwczesnej śmierci. Wobec powyższego do istotnych punktów końcowych, których analiza dostarczy niezbędnych danych do oceny skuteczności i bezpieczeństwa, zalicza się:

- Punkty końcowe związane z kontrolą napadów padaczkowych:
  - zmiana liczby napadów względem wartości wyjściowych;
  - zmiana częstotliwości napadów względem wartości wyjściowych;
  - odsetek pacjentów, u których nastąpiła redukcja częstości napadów o ustaloną wartość graniczną (np. z redukcją częstości napadów o 50% w stosunku do wartości wyjściowych);
  - liczba dni bez napadu padaczkowego (ang. *seizure-free days*);
  - ocena badacza, opiekuna lub chorego w zakresie wpływu terapii na przebieg choroby;
  - inne wyszczególnione w badaniach klinicznych punkty końcowe związane z oceną kontroli napadów padaczkowych.
- Ocena jakości życia.
- Punkty końcowe związane z bezpieczeństwem:
  - odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia lub działania niepożądane;
  - przerwanie terapii w związku z niekorzystnym profilem bezpieczeństwa;
  - wystąpienie poważnych/ciężkich/umiarkowanych/łagodnych zdarzeń niepożądanych;
  - zgony;
  - inne wyszczególnione w badaniach klinicznych punkty końcowe związane z bezpieczeństwem.

## 12. ZAKRES ANALIZ WCHODZĄCYCH W SKŁAD RAPORTU OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNEJ

### 11.1. Analiza kliniczna

Celem analizy klinicznej będzie porównanie efektywności klinicznej, tj. skuteczności i bezpieczeństwa, produktu leczniczego Epidyolex (substancja czynna kannabidiol) względem zdefiniowanego w analizie problemu decyzyjnego komparatora dla wnioskowanego wskazania.

W ramach analizy klinicznej przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny źródeł informacji medycznej, obejmującym internetowe bazy informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library), materiały konferencyjne, rejestry badań klinicznych oraz inne źródła wymienione w wytycznych AOTMiT [1]. Przegląd systematyczny dostarczy aktualnych i wiarygodnych danych o skuteczności i bezpieczeństwie.

Do analizy efektywności klinicznej (przeglądu systematycznego) zgodnie z polskimi wytycznymi HTA [1], zaplanowano włączenie badań pierwotnych o najwyższej wiarygodności, zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych: badania z losowym przydziałem pacjentów do grupy (ang. *randomized clinical trial*, RCT). W przypadku braku badań typu RCT zaplanowano włączyć badania o niższym poziomie wiarygodności, tj. badania z grupą kontrolną bez randomizacji, badania obserwacyjne.

Ponadto zaplanowano, że do analizy zostaną włączone przeglądy systematyczne, spełniające kryterium włączenia dla populacji i ocenianej interwencji. Przewidziano również możliwość poszerzenia zakresu analizy poprzez uwzględnienie badań obserwacyjnych oceniających efektywność praktyczną interwencji (ang. *real world data*, RWD).

Aby możliwie całościowo i najpełniej ocenić bezpieczeństwo, włączeniu do dodatkowej (poszerzonej) analizy bezpieczeństwa będą podlegały:

- Dane z charakterystyki produktu leczniczego wnioskowanego produktu leczniczego;
- Informacje skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, publikowane przez EMA, FDA i URPL;
- Badania pierwotne niespełniające kryteriów włączenia w ramach analizy głównej, zawierające informacje istotne dla oceny bezpieczeństwa;
- Inne źródła danych, zawierające dodatkowe, wiarygodne informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania wnioskowanego produktu leczniczego;
- Informacje kierowane do osób wykonujących zawody medyczne, publikowane na stronach organizacji zajmujących się rejestracją produktów leczniczych w Polsce i na świecie.

Analiza kliniczna zostanie przeprowadzona zgodnie z:

- obowiązującymi w Polsce przepisami dotyczącymi analiz załączanych do wniosków o refundację leków, tj. zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [4];
- wytycznymi oceny technologii medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [1];
- zasadami przeglądu systematycznego w oparciu o wytyczne Cochrane Collaboration (*Cochrane Reviewer's Handbook*) [32, 33].

## 11.2. Analiza ekonomiczna

Celem analizy ekonomicznej będzie ocena opłacalności terapii z użyciem produktu leczniczego Epidyolex (substancja czynna kannabidiol) względem zdefiniowanego w analizie problemu decyzyjnego komparatora dla wnioskowanego wskazania.

Wybór metodyki analizy ekonomicznej uzależniony będzie od wyników przeglądu systematycznego i danych przedstawionych w analizie klinicznej, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa porównywanej interwencji oraz komparatora w populacji docelowej. W przypadku wykazania istotnych klinicznie różnic pomiędzy ocenianą technologią medyczną a komparatorem analiza ekonomiczna zostanie przeprowadzona w formie analizy użyteczności kosztów. Wynikiem analizy ekonomicznej będzie wówczas koszt uzyskania jednego dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY, ang. *Quality-Adjusted Life Years*) bądź dodatkowego zyskanego roku życia (LYG), gdy nie będzie możliwe uwzględnienie jakości życia związanej z przebiegiem choroby. W przypadku stwierdzenia w ramach analizy klinicznej równorzędności klinicznej porównywanych technologii medycznych lub gdy różnice między nimi nie będą istotne klinicznie analiza ekonomiczna zostanie przeprowadzona w formie analizy minimalizacji kosztów, której wynikiem będzie koszt inkrementalny porównywanych opcji terapeutycznych. Natomiast w przypadku braku możliwości opracowania analizy użyteczności kosztów, efektywności kosztów lub minimalizacji kosztów zostanie przeprowadzona jedynie analiza konsekwencji kosztów.

Zgodnie z wytycznymi AOTMIT w analizie ekonomicznej zostanie przyjęty wystarczająco długi horyzont czasowy, aby możliwa była ocena istotnych różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatora.

Analiza ekonomiczna zostanie przeprowadzona z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ). Uwzględniona zostanie kategoria kosztów bezpośrednich powiązanych z problemem zdrowotnym [4]. W przypadku, gdy istotna część wydatków ponoszona będzie przez pacjentów (świadczeniobiorców) zasadne będzie przeprowadzenie analizy ekonomicznej z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorców (NFZ+pacjent). Dodatkowo, wskazane będzie przeprowadzenie analizy z perspektywy społecznej, w sytuacji, gdy zastosowanie wnioskowanej interwencji będzie prowadzić do zwiększenia produktywności [1].

Jeśli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmować będą instrument dzielenia ryzyka (RSS, ang. *Risk Sharing Scheme*), analiza ekonomiczna zostanie przeprowadzona w dwóch wariantach: z uwzględnieniem RSS i bez uwzględnienia RSS.

Analiza ekonomiczna zostanie zaprezentowana w ramach analizy podstawowej, a zmiana wartości kluczowych parametrów (danych wejściowych do analizy ekonomicznej) zostanie przetestowana w analizie wrażliwości. Dla wyników analizy podstawowej oraz analizy wrażliwości zostanie wyznaczona cena progowa technologii wnioskowanej. Przeprowadzona zostanie również probabilistyczna analiza wrażliwości, w ramach której oszacowane zostanie prawdopodobieństwo opłacalności produktu leczniczego Epidyolex, tj. prawdopodobieństwo, że koszt uzyskania jednego dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, nie będzie wyższy od ustawowej wysokości progu opłacalności, aktualnie wynoszącej 175 926 zł [31].

Analiza ekonomiczna zostanie przeprowadzona zgodnie z:

- obowiązującymi w Polsce przepisami dotyczącymi analiz załączanych do wniosków o refundację leków, tj. zgodnie z Rozporządzeniem 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 [4];

- wytycznymi oceny technologii medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [1].

### **11.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia**

Analiza wpływu na budżet (BIA, ang. *budget impact analysis*) zostanie wykonana w celu oszacowania skutków finansowych dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w przypadku refundacji produktu leczniczego produktu leczniczego Epidyolex (substancja czynna kannabidiol) na wnioskowanych warunkach.

Przeprowadzona zostanie również ocena wpływu na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz analiza aspektów etycznych i społecznych w przypadku wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Epidyolex na wnioskowanych warunkach.

W ramach analizy zostanie określona liczebność populacji docelowej oraz udział w rynku produktu leczniczego Epidyolex w populacji docelowej w przypadku pozytywnej decyzji o jego refundacji.

W analizie wpływu na budżet zostaną rozpatrzone dwa scenariusze: „istniejący” oraz „nowy”. Scenariusz „istniejący” zobrazuje obecną sytuację, tj. brak produktu leczniczego Epidyolex w wykazie leków refundowanych. W scenariuszu „nowym” analizie zostanie poddana sytuacja, w której leczenie produktem leczniczym Epidyolex będzie finansowane ze środków publicznych w ramach wykazu leków refundowanych, w ramach kategorii dostępności refundacyjnej „lek stosowany w ramach programu lekowego”.

Analiza zostanie przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w co najmniej 2-letnim horyzoncie czasowym [1, 4]. Wybrany horyzont czasowy pozwoli na ujęcie w analizie czasu do ustalenia równowagi na rynku (tj. osiągnięcia docelowej stabilnej liczby leczonych pacjentów).

Jeśli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmować będą instrument dzielenia ryzyka (RSS), analiza zostanie przeprowadzona w dwóch wariantach: z uwzględnieniem RSS i bez uwzględnienia RSS. [1, 4]

### **11.4. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia**

Zgodnie z art. 25. 14 lit. c tiret 4 Ustawy o refundacji analizę racjonalizacyjną należy przeprowadzić w przypadku, gdy analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji [2].

W analizie racjonalizacyjnej zostaną przedstawione rozwiązania dotyczące refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, których objęcie refundacją spowoduje uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z analizy wpływu na budżet

### 13. SCHEMAT PICOS - PODSUMOWANIE

Tabela 9 przedstawia podsumowanie kluczowych wniosków z analizy problemu decyzyjnego. Podsumowanie przedstawiono w formie schematu PICOS (ang. *Population, Intervention, Comparators, Outcomes, Studies*), określającego populację docelową, interwencję, komparatory, wyniki oraz rodzaje włączanych badań dla raportu oceny technologii medycznej dla produktu leczniczego Epidyolex.

Tabela 9. Schemat PICOS - podsumowanie

Składowa schematu PICOS		Opis
(P) Populacja		Chorzy wymagający leczenia napadów padaczkowych związanych z zespołem stwardnienia guzowatego (TSC) u pacjentów w wieku 2 lat lub starszych, gdzie Epidyolex jest wskazany jako lek wspomagający.
(I) Interwencja		Produkt leczniczy Epidyolex, zawierający substancje czynną kannabidiol.
(C) Technologie alternatywne (komparator)		Dowolne standardowe postępowanie terapeutyczne (SoC, ang. <i>standard of care</i> ).
(O) Punkty końcowe (wyniki)		<p><b>Punkty końcowe w analizie klinicznej:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Punkty końcowe związane z kontrolą napadów padaczkowych: <ul style="list-style-type: none"> <li>– zmiana liczby napadów względem wartości wyjściowych;</li> <li>– zmiana częstotliwości napadów 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. <i>seizure-free days</i>);</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> </li> <li>• Ocena jakości życia.</li> <li>• Punkty końcowe związane z bezpieczeństwem. <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/lagodnych zdarzeń niepożądanych;</li> <li>– zgony;</li> <li>– inne wyszczególnione w badaniach klinicznych punkty końcowe związane z bezpieczeństwem.</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Punkty końcowe w analizie ekonomicznej:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Koszty wynikające ze stosowania interwencji oraz technologii alternatywnej.</li> <li>• Lata życia skorygowane o jakość (QALY) wynikające ze stosowania interwencji oraz technologii alternatywnej.</li> <li>• Inkrementalny współczynnik koszt/użyteczność (ICUR) wyrażający koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (PLN/QALY) przy zastąpieniu technologii alternatywnej przez interwencję.</li> </ul> <p><b>Punkty końcowe w analizie wpływu na budżet:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Całkowite wydatki płatnika publicznego w scenariuszu istniejącym oraz przyszłym.</li> <li>• Wynik inkrementalny, będący różnicą pomiędzy całkowitymi wydatkami w scenariuszu przyszłym i istniejącym.</li> </ul> <p><b>Punkty końcowe w analizie racjonalizacyjnej:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Oszczędności wydatków płatnika publicznego wynikające z proponowanych rozwiązań dotyczących refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych.</li> </ul>



**Składowa schematu PICOS Opis**

(S)  
Rodzaje badań

- Randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną.
  - W ramach przeglądu badań wtórnych zostaną uwzględnione opublikowane przeglądy systematyczne.
  - W ramach analiz dodatkowych (analiza efektywności praktycznej i dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa) uwzględnione zostaną prospektywne i retrospektywne badania obserwacyjne.
- Włączone zostaną publikacje w języku polskim lub angielskim (w uzasadnionych przypadkach także w innych językach).

## 14. ZAŁĄCZNIKI

## 12.1. Informacje dotyczące finansowania alternatywnych technologii medycznych w Polsce

Tabela 10. Informacje dotyczące finansowania ze środków publicznych technologii opcjonalnej w Polsce w leczeniu padaczek

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Grupa limitowa	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności
Phenobarbitalum	Luminalum, tabl., 100 mg	10 szt.	05909990260614	2020-01-01	155.2, Lekki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - fenobarbital - postacie do podawania doustnego	6,27	6,27	Padaczka		ryczałt
Phenobarbitalum	Luminalum Unia, tabl., 100 mg	10 szt.	05909990812615	2022-01-01	155.2, Lekki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - fenobarbital - postacie do podawania doustnego	6,33	6,27	Padaczka		ryczałt
Phenytoinum	Phenytoinum WZF, tabl., 100 mg	60 szt. (4 blist. po 15 szt.)	05909990093519	2022-01-01	156.0, Lekki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - fenytoina	15,11	15,11	Padaczka		ryczałt
Ethosuximidum	Petinimid, kaps., 250 mg	100 szt.	05909990244911	2022-01-01	157.0, Lekki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - etosuksymid	61,26	61,26	Padaczka		ryczałt
Clonazepamum	Clonazepamum m TZF, tabl., 0.5 mg	30 szt.	05909990135615	2022-01-01	158.1, Lekki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - benzodiazepiny	8,16	4,46	Padaczka		ryczałt
Clonazepamum	Clonazepamum m TZF, tabl., 2 mg	30 szt.	05909990135516	2022-01-01	158.1, Lekki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - benzodiazepiny	17,83	17,83	Padaczka		ryczałt
Carbamazepinum	Amizepin, tabl., 200 mg	50 szt.	05909990043910	2022-01-01 - dla kolumny M, <1>-2022-03-01/<2>-2022-09-01 - dla kolumny N	159.1, Lekki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - karbamazepina - stałe postacie farmaceutyczne	14,31	10,34	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>-stan po epizodzie padaczkowym indukowanym przerzutami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego; ból u chorych z rozpoznaniem nowotworu - leczenie wspomagające; <2>-neuralgia w przypadkach innych niż określone w ChPL; ból neuropatyczny w	ryczałt

Epidyolox (kannabidiol) w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem stwardnienia guzowatego (TSC)  
- analiza problemu decyzyjnego.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Grupa limitowa	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności
Carbama zepinum	Amizepin, tabl., 200 mg	50 szt.	05909990043910	2022-01-01	159.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - karbamazepina - stałe postacie farmaceutyczne	14,31	10,34	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	Przykładach innych niż określone w ChPL
Carbama zepinum	Finlepsin, tabl., 200 mg	50 szt.	05909991014117	2022-01-01 - dla kolumny M, <1>2022-03-01/<2>2022-09-01 - dla kolumny N	159.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - karbamazepina - stałe postacie farmaceutyczne	14,31	10,34	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach nowotworu - leczenie wspomagające; <2>neuralgia w przypadkach innych niż określone w ChPL; ból neuropatyczny w przypadkach innych niż określone w ChPL	ryczałt
Carbama zepinum	Finlepsin, tabl., 200 mg	50 szt.	05909991014117	2022-01-01	159.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - karbamazepina - stałe postacie farmaceutyczne	14,31	10,34	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	Przykładach innych niż określone w ChPL
Carbama zepinum	Finlepsin 200 retard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	50 szt.	05909991030315	2022-01-01 - dla kolumny M, <1>2022-03-01/<2>2022-09-01 - dla kolumny N	159.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - karbamazepina - stałe postacie farmaceutyczne	14,31	10,34	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach nowotworu - leczenie wspomagające; <2>neuralgia w przypadkach innych niż określone w ChPL; ból neuropatyczny w przypadkach innych niż określone w ChPL	ryczałt

Epidyolox (kannabidiol) w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem stwardnienia guzowatego (TSC)  
- analiza problemu decyzyjnego.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Grupa limitowa	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności
Carbama zepinum	Finlepsin 200 retard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	50 szt.	05909991030315	2022-01-01	159.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - karbamazepina - stałe postacie farmaceutyczne	14,31	10,34	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	bezpłatny do limitu	
	Finlepsin 400 retard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 400 mg	30 szt.	05909991014216	2022-01-01 - dla kolumny M, <1>-2022-03-01/<2>-2022-09-01 - dla kolumny N	159.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - karbamazepina - stałe postacie farmaceutyczne	17,08	12,41	Padaczka	<1>-stan po epizodzie padaczkowym indukowanym przerzutami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego; ból u chorych z rozpoznaniem nowotworu - leczenie wspomagające; <2>-neuralgia w przypadkach innych niż określone w ChPL; ból neuropatyczny w przypadkach innych niż określone w ChPL	ryczałt
Carbama zepinum	Finlepsin 400 retard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 400 mg	30 szt.	05909991014216	2022-01-01	159.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - karbamazepina - stałe postacie farmaceutyczne	17,08	12,41	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	bezpłatny do limitu	
	Finlepsin 400 retard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 400 mg	50 szt.	05909991014223	2022-01-01 - dla kolumny M, <1>-2022-03-01/<2>-2022-09-01 - dla kolumny N	159.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - karbamazepina - stałe postacie farmaceutyczne	27,47	20,69	Padaczka	<1>-stan po epizodzie padaczkowym indukowanym przerzutami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego; ból u chorych z rozpoznaniem nowotworu - leczenie wspomagające; <2>-neuralgia w przypadkach innych niż określone w ChPL; ból neuropatyczny w przypadkach innych niż określone w ChPL	ryczałt

*Epidyolox (kannabidiol) w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem stwardnienia guzowatego (TSC)  
- analiza problemu decyzyjnego.*

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Grupa limitowa	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności
Carbama zepinum	Finlepsin 400 retard, tabl. o przedłużonym m uwalnianiu, 400 mg	50 szt.	05909991014223	2022-01-01	159.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - karbamazepina - stałe postaciace farmaceutyczne	27,47	20,69	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	bezpłatny do limitu	
Carbama zepinum	Neurotop retard 300, tabl. o przedłużonym m uwalnianiu, 300 mg	50 szt.	05909990244515	2022-01-01 - dla kolumny M, <1>-2022-03-01/<2>-2022-09-01 - dla kolumny N	159.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - karbamazepina - stałe postaciace farmaceutyczne	16,39	15,52	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	indukowanym przerzutami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego; ból u chorych z rozpoznaniem nowotworu - leczenie wspomagające; <2>-neuralgia w przypadkach innych niż określone w ChPL; ból neuropatyczny w przypadkach innych niż określone w ChPL	ryczałt
Carbama zepinum	Neurotop retard 300, tabl. o przedłużonym m uwalnianiu, 300 mg	50 szt.	05909990244515	2022-01-01	159.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - karbamazepina - stałe postaciace farmaceutyczne	16,39	15,52	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	bezpłatny do limitu	
Carbama zepinum	Neurotop retard 600, tabl. o przedłużonym m uwalnianiu, 600 mg	50 szt.	05909990244614	2022-01-01 - dla kolumny M, <1>-2022-03-01/<2>-2022-09-01 - dla kolumny N	159.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - karbamazepina - stałe postaciace farmaceutyczne	31,03	31,03	Padaczka	<1>-stan po epizodzie padaczkowym indukowanym przerzutami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego; ból u chorych z rozpoznaniem nowotworu - leczenie wspomagające; <2>-neuralgia w przypadkach innych niż określone w ChPL; ból neuropatyczny w przypadkach innych niż określone w ChPL	ryczałt

*Epidyolex (kannabidiol) w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem stwardnienia guzowatego (TSC)  
- analiza problemu decyzyjnego.*

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Grupa limitowa	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności
Carbama zepinum	Neurotop retard 600, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 600 mg	50 szt.	05909990244614	2022-01-01	159.1. Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - karbamazepina - stałe postaciace farmaceutyczne	31,03	31,03	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	bezpłatny do limitu	
	Tegretol CR 200, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 200 mg	50 szt.	05909990120215	2022-01-01 - dla kolumny M, <1>2022-03-01/<2>2022-09-01 - dla kolumny N	159.1. Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - karbamazepina - stałe postaciace farmaceutyczne	13,19	10,34	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dleń wydana decyzji	<1>stan po epizodzie padaczkowym indukowanym przeczutami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego; ból u chorych z rozpoznaniem nowotworu - leczenie wspomagające; <2>neuralgia w przypadkach innych niż określone w ChPL; ból neuropatyczny w przypadkach innych niż określone w ChPL	ryczałt
Carbama zepinum	Tegretol CR 200, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 200 mg	50 szt.	05909990120215	2022-01-01	159.1. Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - karbamazepina - stałe postaciace farmaceutyczne	13,19	10,34	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	bezpłatny do limitu	
	Tegretol CR 400, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 400 mg	30 szt.	05909990120116	2022-01-01 - dla kolumny M, <1>2022-03-01/<2>2022-09-01 - dla kolumny N	159.1. Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - karbamazepina - stałe postaciace farmaceutyczne	15,80	12,41	Padaczka	<1>stan po epizodzie padaczkowym indukowanym przeczutami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego; ból u chorych z rozpoznaniem nowotworu - leczenie wspomagające; <2>neuralgia w przypadkach innych niż określone w ChPL; ból neuropatyczny w	ryczałt

Epidyolox (kannabidiol) w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem stwardnienia guzowatego (TSC)  
- analiza problemu decyzyjnego.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Grupa limitowa	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności
										przypadkach innych niż określone w ChPL
Carbama zepinum	Tegretol CR 400, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 400 mg	30 szt.	05909990120116	2022-01-01	159.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - karbamazepina - stałe postacie farmaceutyczne	15,80	12,41	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	bezpłatny do limitu	
Carbama zepinum	Tegretol, zawiesina doustna, 20 mg/ml	100 ml	05909990341917	2022-01-01 - dla kolumny M, <1>2022-03-01/<2>2022-09-01 - dla kolumny N	159.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - karbamazepina - płynne postacie farmaceutyczne	9,21	8,22	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>stan po epizodzie padaczkowym indukowanym przetutami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego; ból u chorych z rozpoznaniem nowotworu - leczenie wspomagające; <2>neuralgia w przypadkach innych niż neuropatyczny w przypadkach innych niż określone w ChPL	ryczałt
Carbama zepinum	Tegretol, zawiesina doustna, 20 mg/ml	100 ml	05909990341917	2022-01-01	159.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - karbamazepina - płynne postacie farmaceutyczne	9,21	8,22	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	bezpłatny do limitu	
Carbama zepinum	Tegretol, zawiesina doustna, 20 mg/ml	250 ml	05909990341924	2022-01-01 - dla kolumny M, <1>2022-03-01/<2>2022-09-01 - dla kolumny N	159.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - karbamazepina - płynne postacie farmaceutyczne	20,56	20,56	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>stan po epizodzie padaczkowym indukowanym przetutami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego; ból u chorych z rozpoznaniem nowotworu - leczenie wspomagające; <2>neuralgia w przypadkach innych niż określone w ChPL; ból neuropatyczny w	ryczałt



*Epidylox (kannabidiol) w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem stwardnienia guzowatego (TSC)  
- analiza problemu decyzyjnego.*

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowani a	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Grupa limitowa	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności
Carbama zepinum	Tegretol, zawiesina doustna, 20 mg/ml	250 ml	05909990341924	2022-01-01	159.2, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - karbamazepina - płynne postacie farmaceutyczne	20,56	20,56	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	bezpłatny do limitu	ryczałt
Oxcarbazepinum	Karbagen, tabl. powl., 150 mg	50 szt.	05909990048809	2020-09-01	160.1, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - oksykarmazepina - stałe postacie farmaceutyczne	23,95	23,95	Padaczka		ryczałt
Oxcarbazepinum	Karbagen, tabl. powl., 300 mg	50 szt.	05909990048823	2020-09-01	160.1, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - oksykarmazepina - stałe postacie farmaceutyczne	45,53	45,53	Padaczka		ryczałt
Oxcarbazepinum	Karbagen, tabl. powl., 600 mg	50 szt.	05909990048854	2020-09-01	160.1, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - oksykarmazepina - stałe postacie farmaceutyczne	86,82	86,82	Padaczka		ryczałt
Oxcarbazepinum	Oxcarbazepin NeuroPharma, tabl. powl., 150 mg	50 tabl.	05909991303518	2020-09-01	160.1, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - oksykarmazepina - stałe postacie farmaceutyczne	23,84	23,84	Padaczka		ryczałt
Oxcarbazepinum	Oxcarbazepin NeuroPharma, tabl. powl., 300 mg	50 tabl.	05909991300661	2020-09-01	160.1, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - oksykarmazepina - stałe postacie farmaceutyczne	45,31	45,31	Padaczka		ryczałt
Oxcarbazepinum	Oxcarbazepin NeuroPharma, tabl. powl., 600 mg	50 tabl.	05909991300739	2020-09-01	160.1, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - oksykarmazepina - stałe postacie farmaceutyczne	86,37	86,37	Padaczka		ryczałt
Oxcarbazepinum	Oxepilax, tabl., 300 mg	50 szt.	05909991057480	2022-11-01	160.1, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - oksykarmazepina - stałe postacie farmaceutyczne	48,67	47,90	Padaczka		ryczałt
Oxcarbazepinum	Oxepilax, tabl., 600 mg	50 szt.	05909991057497	2022-11-01	160.1, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - oksykarmazepina - stałe postacie farmaceutyczne	95,90	95,80	Padaczka		ryczałt

*Epidylox (kannabidiol) w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem stwardnienia guzowatego (TSC)  
- analiza problemu decyzyjnego.*

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Grupa limitowa	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności
Oxcarbazepinum	Trileptal, tabl. powł., 300 mg	50 szt.	05909990825615	2022-01-01	160.1, leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - oksykarbazepina - stałe postacie farmaceutyczne	48,67	47,90	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	ryczałt
Oxcarbazepinum	Trileptal, tabl. powł., 600 mg	50 szt.	05909990825714	2022-01-01	160.1, leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - oksykarbazepina - stałe postacie farmaceutyczne	92,73	92,73	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	ryczałt
Oxcarbazepinum	Trileptal, zawiesina doustna, 60 mg/ml	250 ml	05909990747115	2022-01-01	160.2, leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - oksykarbazepina - płynne postacie farmaceutyczne	82,81	82,81	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	ryczałt
Acidum valproicum	Convulex, kaps. miękkie, 500 mg	100 szt.	05909990023813	2022-01-01 - dla kolumny M, 2022-09-01 - dla kolumny N	161.1, leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postacie farmaceutyczne o normalnym uwalnianiu	44,49	44,49	Padaczka	neuralgia lub neuropatia w obrębie twarzy	ryczałt
Acidum valproicum	Convulex, kaps. miękkie, 500 mg	100 szt.	05909990023813	2022-01-01	161.1, leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postacie farmaceutyczne o normalnym uwalnianiu	44,49	44,49	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	bezpłatny do limitu	ryczałt
Acidum valproicum	Convulex 150, kaps. miękkie, 150 mg	100 szt.	05909990244317	2022-01-01 - dla kolumny M, 2022-09-01 - dla kolumny N	161.1, leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postacie farmaceutyczne o normalnym uwalnianiu	14,64	13,35	Padaczka	neuralgia lub neuropatia w obrębie twarzy	ryczałt
Acidum valproicum	Convulex 150, kaps. miękkie, 150 mg	100 szt.	05909990244317	2022-01-01	161.1, leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postacie farmaceutyczne o normalnym uwalnianiu	14,64	13,35	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	bezpłatny do limitu	ryczałt
Acidum valproicum	Convulex 300, kaps. miękkie, 300 mg	100 szt.	05909990244416	2022-01-01 - dla kolumny M, 2022-09-01 - dla kolumny N	161.1, leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postacie farmaceutyczne o normalnym uwalnianiu	27,78	26,69	Padaczka	neuralgia lub neuropatia w obrębie twarzy	ryczałt

*Epidylox (kannabidiol) w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem stwardnienia guzowatego (TSC)  
- analiza problemu decyzyjnego.*

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Grupa limitowa	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności
Acidum valproicum	Convulex 300, kaps. miękkie, 300 mg	100 szt.	05909990244416	2022-01-01	161.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postacie farmaceutyczne o normalnym uwalnianiu	27,78	26,69	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	bezpłatny do limitu	ryczałt
Natrii valproas	Convulex, syrop, 50 mg/ml	1 but.po 100 ml	05909990023912	2022-01-01 - dla kolumny M, 2022-09-01 - dla kolumny N	161.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postacie farmaceutyczne o normalnym uwalnianiu	10,26	4,45	Padaczka	neuralgia lub neuropatia w obrębie twarzy	ryczałt
Natrii valproas	Depakine, syrop, 288.2 mg/5 ml	150 ml	05909990307418	2022-01-01 - dla kolumny M, 2022-09-01 - dla kolumny N	161.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postacie farmaceutyczne o normalnym uwalnianiu	15,87	7,69	Padaczka	neuralgia lub neuropatia w obrębie twarzy	ryczałt
Acidum valproicum + Natrii valproas	Depakine Chrono 300, tabl. powl. o przedłużony m uwalnianiu, 87+200 mg	30 szt. (blist.)	05909990694327	2022-01-01 - dla kolumny M, 2022-09-01 - dla kolumny N	161.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - przedłużonym uwalnianiu	16,49	13,60	Padaczka	neuralgia lub neuropatia w obrębie twarzy	ryczałt
Acidum valproicum + Natrii valproas	Depakine Chrono 300, tabl. powl. o przedłużony m uwalnianiu, 87+200 mg	30 szt. (blist.)	05909990694327	2022-01-01	161.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - przedłużonym uwalnianiu	16,49	13,60	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	bezpłatny do limitu	ryczałt
Acidum valproicum + Natrii valproas	Depakine Chrono 500, tabl. powl. o przedłużony m uwalnianiu, 145+333 mg	30 szt.	05909991210328	2022-05-01 - dla kolumny M, 2022-09-01 - dla kolumny N	161.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postacie farmaceutyczne o przedłużonym uwalnianiu	21,42	21,42	Padaczka	neuralgia lub neuropatia w obrębie twarzy	ryczałt
Diazepamum	Relased, mikrowlewka doobytnicza, roztwór, 2 mg/ml	5 mikrowlewek a 2,5 ml	05909990751518	2022-01-01 - dla kolumny M, 2021-03-01 - dla kolumny N	181.1, Leki przeciwlękowe - diazepam do podawania doodbytniczego (wlewki)	26,10	16,40	Padaczka	drgawki inne niż określone w ChiPL	ryczałt

*Epidyolox (kannabidiol) w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem stwardnienia guzowatego (TSC)  
- analiza problemu decyzyjnego.*

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Grupa limitowa	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności
Diazepamum	Relсед, mikrowlewkadoodbytnicza, roztwór, 4 mg/ml	5 mikrowlewek a 2,5 ml	05909990751617	2022-01-01 - dla kolumny M, 2021-03-01 - dla kolumny N	181.1. Leki przeciwlękowe - diazepam do podawania doodbytniczego (wlewiki)	32,79	32,79	Padaczka	drgawki inne niż określone w ChiPL	ryczałt
Acidum valproicum + Natrii valproas	Depakine Chrono 500, tabl. powł. o przedłużony m uwalnianiu, 345+333 mg	30 szt.	05909991210328	2022-05-01	161.2. Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postacie farmaceutyczne o przedłużonym uwalnianiu	21,42	21,42	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	bezpłatny do limitu	
Acidum valproicum + Natrii valproas	Depakine Chrono 500, tabl. powł. o przedłużony m uwalnianiu, 345+333 mg	30 szt.	05909991229610	2022-01-01 - dla kolumny M, 2022-09-01 - dla kolumny N	161.2. Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postacie farmaceutyczne o przedłużonym uwalnianiu	21,71	21,71	Padaczka	neuralgia lub neuropatia w obrębie twarzy	ryczałt
Acidum valproicum + Natrii valproas	Depakine Chrono 500, tabl. powł. o przedłużony m uwalnianiu, 345+333 mg	30 szt.	05909991229610	2022-01-01	161.2. Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postacie farmaceutyczne o przedłużonym uwalnianiu	21,71	21,71	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	bezpłatny do limitu	
Acidum valproicum + Natrii valproas	Depakine Chrono 500, tabl. powł. o przedłużony m uwalnianiu, 345+333 mg	30 szt. (blist.)	05909990694426	2022-01-01 - dla kolumny M, 2022-09-01 - dla kolumny N	161.2. Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postacie farmaceutyczne o przedłużonym uwalnianiu	22,66	22,66	Padaczka	neuralgia lub neuropatia w obrębie twarzy	ryczałt
Acidum valproicum + Natrii valproas	Depakine Chrono 500, tabl. powł. o przedłużony m uwalnianiu, 345+333 mg	30 szt. (blist.)	05909990694426	2022-01-01	161.2. Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postacie farmaceutyczne o przedłużonym uwalnianiu	22,66	22,66	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	bezpłatny do limitu	
Acidum valproicum + Natrii valproas	Depakine Chronosphere 100, granulato	30 sasz. po 303 mg	05909990425693	2022-01-01 - dla kolumny M, 2022-09-01 - dla kolumny N	161.2. Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole -	6,68	4,53	Padaczka	neuralgia lub neuropatia w obrębie twarzy	ryczałt

*Epidyolox (kannabidiol) w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem stwardnienia guzowatego (TSC)  
- analiza problemu decyzyjnego.*

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Grupa limitowa	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności
Natrii valproas	przedłużony m uwalnianiu, 29,03+66,66 mg			01 - dla kolumny N	postacie farmaceutyczne o przedłużonym uwalnianiu					
Acidum valproicum + Natrii valproas	Depakine Chronospher e 100, granulaty o przedłużonym uwalnianiu, 29,03+66,66 mg	30 sasz. po 303 mg	05909990425693	2022-01-01	161.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postacie farmaceutyczne o przedłużonym uwalnianiu	6,68	4,53	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	bezpłatny do limitu	
Acidum valproicum + Natrii valproas	Depakine Chronospher e 1000, granulaty o przedłużonym uwalnianiu, 290,27+666,60 mg	30 sasz. po 3030 mg	05909990425754	2022-01-01 - dla kolumny M, 2022-09-01 - dla kolumny N	161.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postacie farmaceutyczne o przedłużonym uwalnianiu	52,13	45,32	Padaczka	neuralgia lub neuropatia w obrębie twarzy	ryczałt
Acidum valproicum + Natrii valproas	Depakine Chronospher e 1000, granulaty o przedłużonym uwalnianiu, 290,27+666,60 mg	30 sasz. po 3030 mg	05909990425754	2022-01-01	161.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postacie farmaceutyczne o przedłużonym uwalnianiu	52,13	45,32	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	bezpłatny do limitu	
Acidum valproicum + Natrii valproas	Depakine Chronospher e 250, granulaty o przedłużonym uwalnianiu, 72,61+166,76 mg	30 sasz. po 758 mg	05909990425709	2022-01-01 - dla kolumny M, 2022-09-01 - dla kolumny N	161.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postacie farmaceutyczne o przedłużonym uwalnianiu	16,33	11,33	Padaczka	neuralgia lub neuropatia w obrębie twarzy	ryczałt
Acidum valproicum + Natrii valproas	Depakine Chronospher e 250, granulaty o przedłużonym uwalnianiu, 72,61+166,76 mg	30 sasz. po 758 mg	05909990425709	2022-01-01	161.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postacie farmaceutyczne o przedłużonym uwalnianiu	16,33	11,33	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	bezpłatny do limitu	

*Epidyolox (kannabidiol) w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem stwardnienia guzowatego (TSC)  
- analiza problemu decyzyjnego.*

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Grupa limitowa	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności
Natrii valproas	granulat o przedłużonym uwalnianiu, 72,61+166,76 mg				postacie farmaceutyczne o przedłużonym uwalnianiu			upośledzenia umysłowe		
Acidum valproicum + Natrii valproas	Depakine Chronospher e 500, granulat o przedłużonym uwalnianiu, 145,14+333,30 mg	30 sasz. po 1515 mg	05909990425730	2022-01-01 - dla kolumny M, 2022-09-01 - dla kolumny N	161.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postacie farmaceutyczne o przedłużonym uwalnianiu	27,20	22,66	Padaczka	neuralgia lub neuropatia w obrębie twarzy	ryczałt
Acidum valproicum + Natrii valproas	Depakine Chronospher e 500, granulat o przedłużonym uwalnianiu, 145,14+333,30 mg	30 sasz. po 1515 mg	05909990425730	2022-01-01	161.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postacie farmaceutyczne o przedłużonym uwalnianiu	27,20	22,66	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	bezpłatny do limitu	ryczałt
Acidum valproicum + Natrii valproas	Depakine Chronospher e 750, granulat o przedłużonym uwalnianiu, 217,75+500,06 mg	30 sasz. po 2273 mg	05909990425747	2022-01-01 - dla kolumny M, 2022-09-01 - dla kolumny N	161.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postacie farmaceutyczne o przedłużonym uwalnianiu	39,64	33,99	Padaczka	neuralgia lub neuropatia w obrębie twarzy	ryczałt
Acidum valproicum + Natrii valproas	Depakine Chronospher e 750, granulat o przedłużonym uwalnianiu, 217,75+500,06 mg	30 sasz. po 2273 mg	05909990425747	2022-01-01	161.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postacie farmaceutyczne o przedłużonym uwalnianiu	39,64	33,99	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	bezpłatny do limitu	ryczałt
Natrii valproas	Absenor, tabl. o	100 szt.	05909990042371	2022-01-01 - dla kolumny M	161.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas	41,81	41,81	Padaczka	neuralgia lub neuropatia w obrębie twarzy	ryczałt

*Epidyolex (kannabidiol) w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem stwardnienia guzowatego (TSC)  
- analiza problemu decyzyjnego.*

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Grupa limitowa	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności
	przedłużony m uwalnianiu, 300 mg Absenor, tabl.			M, 2022-09-01 - dla kolumny N	walproinowy i jego sole - postacie farmaceutyczne o przedłużonym uwalnianiu					
Natrii valproas	przedłużony m uwalnianiu, 300 mg Absenor, tabl.	100 szt.	05909990042371	2022-01-01	161.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postacie farmaceutyczne o przedłużonym uwalnianiu	41,81	41,81	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	bezpłatny do limitu	
Natrii valproas	przedłużony m uwalnianiu, 500 mg Absenor, tabl.	100 szt.	05909990042364	2022-01-01 - dla kolumny M, 2022-09-01 - dla kolumny N	161.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postacie farmaceutyczne o przedłużonym uwalnianiu	69,35	69,35	Padaczka	neuralgia lub neuropatia w obrębie twarzy	ryczałt
Natrii valproas	przedłużony m uwalnianiu, 500 mg Convival	100 szt.	05909990042364	2022-01-01	161.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postacie farmaceutyczne o przedłużonym uwalnianiu	69,35	69,35	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	bezpłatny do limitu	
Natrii valproas	Chrono, tabl. o przedl. uwalnianiu, 500 mg Convival	50 szt.	05909990930166	2021-07-01 - dla kolumny M, 2021-07-01 - dla kolumny N	161.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postacie farmaceutyczne o przedłużonym uwalnianiu	33,67	33,67	Padaczka	neuralgia lub neuropatia w obrębie twarzy	ryczałt
Natrii valproas	Chrono, tabl. o przedl. uwalnianiu, 500 mg	50 szt.	05909990930166	2021-07-01	161.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postacie farmaceutyczne o przedłużonym uwalnianiu	33,67	33,67	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	bezpłatny do limitu	
Natrii valproas	ValproLEK 300, tabl. o przedłużony m uwalnianiu, 300 mg	30 szt.	05909990619658	<1>2022-01-01 / <2>2022-03-01 - dla kolumny M, 2022-09-01 - dla kolumny N	161.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postacie farmaceutyczne o przedłużonym uwalnianiu	13,49	13,49	<1>Padaczka	neuralgia lub neuropatia w obrębie twarzy	ryczałt
Natrii valproas	ValproLEK 300, tabl. o przedłużony	30 szt.	05909990619658	<1>2022-01-01 / <2>2022-03-01	161.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole -	13,49	13,49	<2>Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	bezpłatny do limitu	

*Epidyolex (kannabidiol) w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem stwardnienia guzowatego (TSC)  
- analiza problemu decyzyjnego.*

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Grupa limitowa	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności
	m uwalnianiu, 300 mg				postacie farmaceutyczne o przedłużonym uwalnianiu					
Natrii valproas	ValproLEK 500, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	30 szt.	05909990619672	<1>2022-01-01/<2>2022-03-01 - dla kolumny M, 2022-09-01 - dla kolumny N	161.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postacie farmaceutyczne o przedłużonym uwalnianiu	21,76	21,76	<1>Padaczka	neuralgia lub neuropatia w obrębie twarzy	ryczałt
Natrii valproas	ValproLEK 500, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	30 szt.	05909990619672	<1>2022-01-01/<2>2022-03-01	161.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postacie farmaceutyczne o przedłużonym uwalnianiu	21,76	21,76	<2>Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	bezpłatny do limitu	ryczałt
Vigabatrynum	Sabril, granulát do sporządzenia roztworu doustnego, 500 mg	50 sas.	05909990832712	<1>2022-01-01/<2>2021-09-01 - dla kolumny M, 2021-07-01 - dla kolumny N	162.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - wigabatryna - phymne postacie farmaceutyczne	140,53	140,53	<1>Padaczka oporna na leczenie	stany napadowe w przebiegu stwardnienia guzowatego - monoterapia	ryczałt
Vigabatrynum	Sabril, granulát do sporządzenia roztworu doustnego, 500 mg	50 sas.	05909990832712	<1>2022-01-01/<2>2021-09-01	162.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - wigabatryna - phymne postacie farmaceutyczne	140,53	140,53	<2>Zespół Westa		ryczałt
Vigabatrynum	Sabril, tabl. powł., 500 mg	100 szt.	05909990312818	<1>2022-01-01/<2>2021-09-01 - dla kolumny M, 2021-07-01 - dla kolumny N	162.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - wigabatryna - stale postacie farmaceutyczne	232,85	232,85	<1>Padaczka oporna na leczenie	stany napadowe w przebiegu stwardnienia guzowatego - monoterapia	ryczałt
Vigabatrynum	Sabril, tabl. powł., 500 mg	100 szt.	05909990312818	<1>2022-01-01/<2>2021-09-01	162.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - wigabatryna - stale postacie farmaceutyczne	232,85	232,85	<2>Zespół Westa		ryczałt



*Epidyolox (kannabidiol) w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem stwardnienia guzowatego (TSC)  
- analiza problemu decyzyjnego.*

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Grupa limitowa	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności
Tiagabina m	Gabitril, tabl. powł., 10 mg	50 szt.	05909990058839	2022-01-01	162.3. Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - tiagabina - stałe postacie farmaceutyczne	186,85	186,85	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	ryczałt
Tiagabina m	Gabitril, tabl. powł., 15 mg	50 szt.	05909990058846	2022-01-01	162.3. Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - tiagabina - stałe postacie farmaceutyczne	277,43	277,43	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	ryczałt
Tiagabina m	Gabitril, tabl. powł., 5 mg	50 szt.	05909990058822	2022-01-01	162.3. Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - tiagabina - stałe postacie farmaceutyczne	94,40	93,42	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	ryczałt
Lamotryginum	Epirigine 100 mg tabletki, tabl., 100 mg	30 szt.	05909990334766	<1>2022-01-01/<2>2022-07-01 - dla kolumny M, <1>2022-03-01/<2>2022-09-01 - dla kolumny N	163.1. Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - stałe postacie farmaceutyczne	24,81	23,71	<1>Padaczka oporna na leczenie; <2>Choroba afektywna dwubiegunowa	ryczałt w obrębie ośrodkowego układu nerwowego - postępowanie wspomagające; <2>neuralgia lub neuropatia w obrębie twarzy	ryczałt
Lamotryginum	Epirigine 50 mg tabletki, tabl., 50 mg	30 szt.	05909990334759	<1>2022-01-01/<2>2022-07-01 - dla kolumny M, <1>2022-03-01/<2>2022-09-01 - dla kolumny N	163.1. Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - stałe postacie farmaceutyczne	13,16	11,86	<1>Padaczka oporna na leczenie; <2>Choroba afektywna dwubiegunowa	ryczałt w obrębie ośrodkowego układu nerwowego - postępowanie wspomagające; <2>neuralgia lub neuropatia w obrębie twarzy	ryczałt
Lamotryginum	Lamilept, tabl., 100 mg	30 szt.	05909990038480	2020-09-01 - dla kolumny M, <1>2022-03-01/<2>2022-09-01 - dla kolumny N	163.1. Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - stałe postacie farmaceutyczne	25,74	23,71	Padaczka; Choroba afektywna dwubiegunowa	ryczałt w obrębie ośrodkowego układu nerwowego - postępowanie wspomagające;	ryczałt

*Epidyolex (kannabidiol) w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem stwardnienia guzowatego (TSC)  
- analiza problemu decyzyjnego.*

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Grupa limitowa	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności
Lamotryginum	Lamilept, tabl., 25 mg	30 szt.	05909990038701	2020-09-01 - dla kolumny M, <1>2022-03-01/<2>2022-09-01 - dla kolumny N	163.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - stałe postacie farmaceutyczne	7,07	5,93	Padaczka; Choroba afektywna dwubiegunowa	indukowanym przetutami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego - postępowanie wspomagające; <2>neuralgia lub neuropatia w obrębie twarzy	ryczałt
Lamotryginum	Lamilept, tabl., 50 mg	30 szt.	05909990038565	2020-09-01 - dla kolumny M, <1>2022-03-01/<2>2022-09-01 - dla kolumny N	163.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - stałe postacie farmaceutyczne	13,62	11,86	Padaczka; Choroba afektywna dwubiegunowa	indukowanym przetutami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego - postępowanie wspomagające; <2>neuralgia lub neuropatia w obrębie twarzy	ryczałt
Lamotryginum	Lamitrin, tabl., 100 mg	30 szt.	05909990346318	<1>2022-01-01/<2>2020-03-01 - dla kolumny M, <1>2022-03-01/<2>2022-09-01 - dla kolumny N	163.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - stałe postacie farmaceutyczne	30,75	23,71	<1>Choroba afektywna dwubiegunowa; <2>Padaczka	indukowanym przetutami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego - postępowanie wspomagające; <2>neuralgia lub neuropatia w obrębie twarzy	ryczałt
Lamotryginum	Lamitrin, tabl., 100 mg	60 szt.	05909990346325	<1>2022-01-01/<2>2020-03-01 - dla kolumny M, <1>2022-03-01/<2>2022-09-01 - dla kolumny N	163.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - stałe postacie farmaceutyczne	59,00	47,42	<1>Choroba afektywna dwubiegunowa; <2>Padaczka	indukowanym przetutami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego - postępowanie	ryczałt

Epidyolex (kannabidiol) w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem stwardnienia guzowatego (TSC)  
- analiza problemu decyzyjnego.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Grupa limitowa	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności
				09-01 - dla kolumny N					wspomagające; <2>neuralgia lub neuropatia w obrębie twarzy	
Lamotrygolum	Lamotrix, tabl., 100 mg	30 szt.	05909991006617	<1>2022-01-01/<2>2022-03-01 - dla kolumny M, <1>2022-03-01/<2>2022-09-01 - dla kolumny N	163.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - stałe postacie farmaceutyczne	27,64	23,71	<1>Padaczka oporna na leczenie; <2>Choroba afektywna dwubiegunowa	indukowanym przetrzucami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego - postępowanie wspomagające; <2>neuralgia lub neuropatia w obrębie twarzy	ryczałt
Lamotrygolum	Lamotrix, tabl., 100 mg	90 szt.	05909990961092	2022-09-01 - dla kolumny M, <1>2022-03-01/<2>2022-09-01 - dla kolumny N	163.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - stałe postacie farmaceutyczne	71,13	71,13	Padaczka oporna na leczenie; Choroba afektywna dwubiegunowa	indukowanym przetrzucami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego - postępowanie wspomagające; <2>neuralgia lub neuropatia w obrębie twarzy	ryczałt
Lamotrygolum	Lamotrix, tabl., 25 mg	30 szt.	05909991006419	<1>2022-01-01/<2>2022-03-01 - dla kolumny M, <1>2022-03-01/<2>2022-09-01 - dla kolumny N	163.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - stałe postacie farmaceutyczne	7,55	5,93	<1>Padaczka oporna na leczenie; <2>Choroba afektywna dwubiegunowa	indukowanym przetrzucami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego - postępowanie wspomagające; <2>neuralgia lub neuropatia w obrębie twarzy	ryczałt
Lamotrygolum	Lamotrix, tabl., 50 mg	30 szt.	05909991006518	<1>2022-01-01/<2>2022-03-01 - dla kolumny M, <1>2022-03-01/<2>2022-09-01 - dla kolumny N	163.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - stałe postacie farmaceutyczne	14,58	11,86	<1>Padaczka oporna na leczenie; <2>Choroba afektywna dwubiegunowa	indukowanym przetrzucami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego - postępowanie wspomagające; <2>neuralgia lub neuropatia w obrębie twarzy	ryczałt

*Epidyolex (kannabidiol) w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem stwardnienia guzowatego (TSC)  
- analiza problemu decyzyjnego.*

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Grupa limitowa	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności
Lamotrygina	Symla, tabl., 100 mg	30 szt.	05909990972616	01/<2>2022-09-01 - dla kolumny N	163.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - stałe postacie farmaceutyczne	25,62	23,71	afektywna dwubiegunowa	postępowanie wspomagające; <2>-neuralgia lub neuropatia w obrębie twarzy	ryczałt
Lamotrygina	Symla, tabl., 25 mg	30 szt.	05909990972418	2020-11-01 - dla kolumny M, <1>2020-11-01/<2>2022-11-01 - dla kolumny N	163.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - stałe postacie farmaceutyczne	7,03	5,93	Choroba afektywna dwubiegunowa; Padaczka	indukowanym przetrzucami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego - postępowanie wspomagające; <2>-neuralgia lub neuropatia w obrębie twarzy	ryczałt
Lamotrygina	Symla, tabl., 50 mg	30 szt.	05909990972517	2020-11-01 - dla kolumny M, <1>2020-11-01/<2>2022-11-01 - dla kolumny N	163.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - stałe postacie farmaceutyczne	13,56	11,86	Choroba afektywna dwubiegunowa; Padaczka	indukowanym przetrzucami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego - postępowanie wspomagające; <2>-neuralgia lub neuropatia w obrębie twarzy	ryczałt
Lamotrygina	Lamitrin S, tabl. do sporządzenia zawiesiny/do	30 szt.	05909990978319	2020-03-01 - dla kolumny M, <1>2022-03-	163.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - płynne postacie farmaceutyczne	63,32	63,32	Padaczka	<1>-stan po epizodzie indukowanym przetrzucami w obrębie ośrodkowego	ryczałt

*Epidyolox (kannabidiol) w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem stwardnienia guzowatego (TSC)  
- analiza problemu decyzyjnego.*

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Grupa limitowa	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności
	rozgrzyzania i żucia, 100 mg			01/<2>2022-09-01 - dla kolumny N					układu nerwowego - postępowanie wspomagające; <2>-neuralgia lub neuropatia w obrębie twarzy	
Lamotryginum	Lamitrin S, tabl. do sporządzenia zawiesiny/do rozgrzyzania i żucia, 25 mg	30 szt.	05909990787210	2020-03-01 - dla kolumny M, <1>2022-03-01/<2>2022-09-01 - dla kolumny N	163.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - płynne postacie farmaceutyczne	17,79	15,83	Padaczka	indukowanym przetutami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego - postępowanie wspomagające; <2>-neuralgia lub neuropatia w obrębie twarzy	ryczałt
Topiramatum	Epitoram, tabl. powł., 100 mg	28 szt.	05909990649594	2022-01-01 - dla kolumny M, 2021-01-01 - dla kolumny N	164.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - topiramat	36,15	33,75	Padaczka oporna na leczenie	zespół Tourette'a	ryczałt
Topiramatum	Epitoram, tabl. powł., 200 mg	28 szt.	05909990649617	2022-01-01 - dla kolumny M, 2021-01-01 - dla kolumny N	164.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - topiramat	68,93	67,50	Padaczka oporna na leczenie	zespół Tourette'a	ryczałt
Topiramatum	Epitoram, tabl. powł., 25 mg	28 szt.	05909990649556	2022-01-01 - dla kolumny M, 2021-01-01 - dla kolumny N	164.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - topiramat	9,98	8,44	Padaczka oporna na leczenie	zespół Tourette'a	ryczałt
Topiramatum	Epitoram, tabl. powł., 50 mg	28 szt.	05909990649570	2022-01-01 - dla kolumny M, 2021-01-01 - dla kolumny N	164.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - topiramat	19,04	16,88	Padaczka oporna na leczenie	zespół Tourette'a	ryczałt
Topiramatum	Etopro, tabl. powł., 100 mg	28 szt.	05909990061495	2022-01-01 - dla kolumny M, 2021-01-01 - dla kolumny N	164.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - topiramat	36,04	33,75	Padaczka oporna na leczenie	zespół Tourette'a	ryczałt

*Epidyolox (kannabidiol) w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem stwardnienia guzowatego (TSC)  
- analiza problemu decyzyjnego.*

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Grupa limitowa	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności
Topiramatum	Etopro, tabl. powł., 200 mg	28 szt.	05909990061464	2022-01-01 - dla kolumny N 2022-01-01 - dla kolumny M, 2021-01-01 - dla kolumny N	164.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - topiramat	71,92	67,50	Padaczka oporna na leczenie	zespół Tourette'a	ryczałt
Topiramatum	Etopro, tabl. powł., 25 mg	28 szt.	05909990061488	2022-01-01 - dla kolumny M, 2021-01-01 - dla kolumny N	164.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - topiramat	10,36	8,44	Padaczka oporna na leczenie	zespół Tourette'a	ryczałt
Topiramatum	Etopro, tabl. powł., 50 mg	28 szt.	05909990061471	2022-01-01 - dla kolumny M, 2021-01-01 - dla kolumny N	164.0, leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - topiramat	19,78	16,88	Padaczka oporna na leczenie	zespół Tourette'a	ryczałt
Topiramatum	Oritop, tabl. powł., 100 mg	60 szt.	05909990715169	2022-01-01 - dla kolumny M, 2021-01-01 - dla kolumny N	164.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - topiramat	69,61	69,61	Padaczka oporna na leczenie	zespół Tourette'a	ryczałt
Topiramatum	Oritop, tabl. powł., 25 mg	60 szt.	05909990715084	2022-01-01 - dla kolumny M, 2021-01-01 - dla kolumny N	164.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - topiramat	21,58	18,08	Padaczka oporna na leczenie	zespół Tourette'a	ryczałt
Topiramatum	Oritop, tabl. powł., 50 mg	60 szt.	05909990715145	2022-01-01 - dla kolumny M, 2021-01-01 - dla kolumny N	164.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - topiramat	38,85	36,16	Padaczka oporna na leczenie	zespół Tourette'a	ryczałt
Topiramatum	Topamax, tabl. powł., 100 mg	1 but.po 28 szt.	05909990759019	2022-01-01 - dla kolumny M, 2021-01-01 - dla kolumny N	164.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - topiramat	37,19	33,75	Padaczka oporna na leczenie	zespół Tourette'a	ryczałt

*Epidyolex (kannabidiol) w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem stwardnienia guzowatego (TSC)  
- analiza problemu decyzyjnego.*

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Grupa limitowa	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności
Topiramatum	Topamax, tabl. powl., 200 mg	1 but.po 28 szt.	05909990759118	2022-01-01 - dla kolumny M, 2021-01-01 - dla kolumny N	164.0, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - topiramatum	67,50	67,50	Padaczka oporna na leczenie	zespół Tourette'a	ryczałt
Topiramatum	Topamax, tabl. powl., 25 mg	1 but.po 28 szt.	05909990758814	2022-01-01 - dla kolumny M, 2021-01-01 - dla kolumny N	164.0, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - topiramatum	14,40	8,44	Padaczka oporna na leczenie	zespół Tourette'a	ryczałt
Topiramatum	Topamax, tabl. powl., 50 mg	1 but.po 28 szt.	05909990758913	2022-01-01 - dla kolumny M, 2021-01-01 - dla kolumny N	164.0, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - topiramatum	19,54	16,88	Padaczka oporna na leczenie	zespół Tourette'a	ryczałt
Topiramatum	Toramatum, tabl. powl., 100 mg	30 szt. (blister)	05909990671496	2022-01-01 - dla kolumny M, 2021-01-01 - dla kolumny N	164.0, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - topiramatum	37,28	36,16	Padaczka oporna na leczenie	zespół Tourette'a	ryczałt
Topiramatum	Toramatum, tabl. powl., 200 mg	30 szt.	05909990671502	2022-01-01 - dla kolumny M, 2021-01-01 - dla kolumny N	164.0, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - topiramatum	70,97	70,97	Padaczka oporna na leczenie	zespół Tourette'a	ryczałt
Topiramatum	Toramatum, tabl. powl., 25 mg	30 szt. (blister)	05909990671472	2022-01-01 - dla kolumny M, 2021-01-01 - dla kolumny N	164.0, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - topiramatum	10,34	9,04	Padaczka oporna na leczenie	zespół Tourette'a	ryczałt
Topiramatum	Toramatum, tabl. powl., 50 mg	30 szt.	05909990671489	2022-01-01 - dla kolumny M, 2021-01-01 - dla kolumny N	164.0, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - topiramatum	19,65	18,08	Padaczka oporna na leczenie	zespół Tourette'a	ryczałt
Gabapentinum	Gabapentin Aurovitas, kaps. twarde, 100 mg	100 szt.	05909991331108	2022-09-01 - dla kolumny M, 2022-09-01 - dla kolumny N	165.0, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna	16,69	16,47	Padaczka oporna na leczenie	ból inny niż określony w CHPL - leczenie wspomagające u chorych na nowotwory	ryczałt

*Epidyolox (kannabidiol) w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem stwardnienia guzowatego (TSC)  
- analiza problemu decyzyjnego.*

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Grupa limitowa	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności
Gabapentin	Gabapentin Aurovitas, kaps. twarde, 300 mg	100 szt.	05909991331153	2022-09-01 - dla kolumny N 2022-09-01 - dla kolumny M, 2022-09-01 - dla kolumny N	165.0, Lekki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna	46,00	46,00	Padaczka oporna na leczenie	ból inny niż określony w ChPL - leczenie wspomagające u chorych na nowotwory	ryczałt
Gabapentin	Gabapentin Aurovitas, kaps. twarde, 400 mg	100 szt.	05909991331207	2022-09-01 - dla kolumny M, 2022-09-01 - dla kolumny N	165.0, Lekki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna	59,84	59,84	Padaczka oporna na leczenie	ból inny niż określony w ChPL - leczenie wspomagające u chorych na nowotwory	ryczałt
Gabapentin	Gabapentin Teva, kaps. twarde, 100 mg	100 szt.	05909990339495	2022-01-01 - dla kolumny M, 2022-03-01 - dla kolumny N	165.0, leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna	20,66	16,47	Padaczka oporna na leczenie	ból inny niż określony w ChPL - leczenie wspomagające u chorych na nowotwory	ryczałt
Gabapentin	Gabapentin Teva, kaps. twarde, 300 mg	100 szt.	05909991425340	2020-09-01 - dla kolumny M, 2020-09-01 - dla kolumny N	165.0, Lekki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna	45,44	45,44	Padaczka oporna na leczenie	ból inny niż określony w ChPL - leczenie wspomagające u chorych na nowotwory	ryczałt
Gabapentin	Gabapentin Teva, kaps. twarde, 300 mg	100 szt.	05909990339709	2022-01-01 - dla kolumny M, 2022-03-01 - dla kolumny N	165.0, Lekki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna	49,40	49,40	Padaczka oporna na leczenie	ból inny niż określony w ChPL - leczenie wspomagające u chorych na nowotwory	ryczałt
Gabapentin	Gabapentin Teva, kaps. twarde, 400 mg	100 szt.	05909990339600	2022-01-01 - dla kolumny M, 2022-03-01 - dla kolumny N	165.0, Lekki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna	65,84	65,84	Padaczka oporna na leczenie	ból inny niż określony w ChPL - leczenie wspomagające u chorych na nowotwory	ryczałt
Gabapentin	Gabapentin Teva, tabl. powł., 600 mg	100 szt.	05909990338542	2022-01-01 - dla kolumny M, 2022-03-01 - dla kolumny N	165.0, Lekki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna	98,76	98,76	Padaczka oporna na leczenie	ból inny niż określony w ChPL - leczenie wspomagające u chorych na nowotwory	ryczałt



*Epidylox (kannabidiol) w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem stwardnienia guzowatego (TSC)  
- analiza problemu decyzyjnego.*

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Grupa limitowa	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności
Gabapentinum	Gabapentin Teva, tabl. powł., 800 mg	100 szt.	05909990338658	2022-01-01 - dla kolumny M, 2022-03-01 - dla kolumny N	165.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna	131,88	131,73	Padaczka oporna na leczenie	ból inny niż określony w ChPL - leczenie wspomagające u chorych na nowotwory	ryczałt
Gabapentinum	Neurontin 100, kaps. twarde, 100 mg	100 szt.	05909990769216	2022-01-01 - dla kolumny M, 2022-03-01 - dla kolumny N	165.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna	22,08	16,47	Padaczka oporna na leczenie	ból inny niż określony w ChPL - leczenie wspomagające u chorych na nowotwory	ryczałt
Gabapentinum	Neurontin 300, kaps. twarde, 300 mg	100 szt.	05909990769315	2022-01-01 - dla kolumny M, 2022-03-01 - dla kolumny N	165.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna	61,76	49,40	Padaczka oporna na leczenie	ból inny niż określony w ChPL - leczenie wspomagające u chorych na nowotwory	ryczałt
Gabapentinum	Neurontin 400, kaps. twarde, 400 mg	100 szt.	05909990769414	2022-01-01 - dla kolumny M, 2022-03-01 - dla kolumny N	165.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna	80,02	65,87	Padaczka oporna na leczenie	ból inny niż określony w ChPL - leczenie wspomagające u chorych na nowotwory	ryczałt
Gabapentinum	Neurontin 600, tabl. powł., 600 mg	100 szt.	05909991017422	2022-01-01 - dla kolumny M, 2022-03-01 - dla kolumny N	165.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna	115,44	98,80	Padaczka oporna na leczenie	ból inny niż określony w ChPL - leczenie wspomagające u chorych na nowotwory	ryczałt
Gabapentinum	Neurontin 800, tabl. powł., 800 mg	100 szt.	05909991017521	2022-01-01 - dla kolumny M, 2022-03-01 - dla kolumny N	165.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna	133,34	131,73	Padaczka oporna na leczenie	ból inny niż określony w ChPL - leczenie wspomagające u chorych na nowotwory	ryczałt
Levetiracetamum	Cezarius, tabl. powł., 1000 mg	50 szt.	05909990928248	2020-03-01	166.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	72,16	50,23	Padaczka oporna na leczenie	ból inny niż określony w ChPL - leczenie wspomagające u chorych na nowotwory	ryczałt
Levetiracetamum	Cezarius, tabl. powł., 250 mg	50 szt.	05909990928200	2020-03-01	166.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	19,46	12,56	Padaczka oporna na leczenie	ból inny niż określony w ChPL - leczenie wspomagające u chorych na nowotwory	ryczałt

*Epidyolex (kannabidiol) w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem stwardnienia guzowatego (TSC)  
- analiza problemu decyzyjnego.*

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Grupa limitowa	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności
Levetiracetamum	Cezarius, tabl. powł., 500 mg	50 szt.	05909990928224	2020-03-01	166.1, leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	37,37	25,12	Padaczka	Padaczka	ryczałt
Levetiracetamum	Cezarius, tabl. powł., 750 mg	50 szt.	05909990928231	2020-03-01	166.1, leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	54,81	37,67	Padaczka	Padaczka	ryczałt
Levetiracetamum	Levebon, tabl. powł., 1000 mg	50 szt.	05909990989805	2020-11-01	166.1, leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	57,34	50,23	Padaczka	Padaczka	ryczałt
Levetiracetamum	Levebon, tabl. powł., 500 mg	50 szt.	05909990989379	2020-11-01	166.1, leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	29,96	25,12	Padaczka	Padaczka	ryczałt
Levetiracetamum	Levetiraceta m Accord, tabl. powł., 1000 mg	100 szt.	05909990921751	2020-09-01	166.1, leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	95,81	95,81	Padaczka	Padaczka	ryczałt
Levetiracetamum	Levetiraceta m Accord, tabl. powł., 1000 mg	50 szt.	05909990921737	2020-09-01	166.1, leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	50,23	50,23	Padaczka	Padaczka	ryczałt
Levetiracetamum	Levetiraceta m Accord, tabletki powlekane, 250 mg	100 szt.	05909990921522	2021-09-01	166.1, leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	26,38	25,12	Padaczka	Padaczka	ryczałt
Levetiracetamum	Levetiraceta m Accord, tabl. powł., 250 mg	50 szt.	05909990921492	2020-09-01	166.1, leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	13,96	12,56	Padaczka	Padaczka	ryczałt
Levetiracetamum	Levetiraceta m Accord, tabl. powł., 500 mg	100 szt.	05909990921591	2020-09-01	166.1, leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	50,23	50,23	Padaczka	Padaczka	ryczałt
Levetiracetamum	Levetiraceta m Accord, tabl. powł., 500 mg	50 szt.	05909990921577	2020-09-01	166.1, leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	26,41	25,12	Padaczka	Padaczka	ryczałt

*Epidyolox (kannabidiol) w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem stwardnienia guzowatego (TSC)  
- analiza problemu decyzyjnego.*

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Grupa limitowa	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności
	Levetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne									
Levetiracetam	Levetiracetam Accord, tabletki powlekane, 750 mg	100 szt.	05909990921676	2021-09-01	166.1, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	73,06	73,06	Padaczka		ryczałt
Levetiracetam	Levetiracetam Accord, tabletki powlekane, 750 mg	50 szt.	05909990921652	2020-09-01	166.1, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	38,34	37,67	Padaczka		ryczałt
Levetiracetam	Levetiracetam Aurovitas, tabletki powlekane, 1000 mg	50 szt.	05909990971305	2020-01-01	166.1, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	49,87	49,87	Padaczka		ryczałt
Levetiracetam	Levetiracetam Aurovitas, tabletki powlekane, 250 mg	50 szt.	05909990970957	2020-01-01	166.1, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	13,88	12,56	Padaczka		ryczałt
Levetiracetam	Levetiracetam Aurovitas, tabletki powlekane, 500 mg	50 szt.	05909990971060	2020-01-01	166.1, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	26,22	25,12	Padaczka		ryczałt
Levetiracetam	Levetiracetam Aurovitas, tabletki powlekane, 750 mg	50 szt.	05909990971183	2020-01-01	166.1, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	38,08	37,67	Padaczka		ryczałt
Levetiracetam	Levetiracetam NeuroPharma, tabletki powlekane, 1000 mg	100 szt.	05909990959167	2022-05-01	166.1, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	114,72	100,46	Padaczka		ryczałt
Levetiracetam	Levetiracetam NeuroPharma, tabletki powlekane, 1000 mg	50 szt.	05909990959129	2022-05-01	166.1, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	59,69	50,23	Padaczka		ryczałt
Levetiracetam	Levetiracetam NeuroPharma, tabletki powlekane, 1000 mg	100 szt.	05909990959037	2022-05-01	166.1, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	59,69	50,23	Padaczka		ryczałt

*Epidylox (kannabidiol) w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem stwardnienia guzowatego (TSC)  
- analiza problemu decyzyjnego.*

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Grupa limitowa	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności
	NeuroPharma, tabl. powł., 500 mg				lewetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne					
	Levetiraceta									
Levetiracetam	NeuroPharma, tabl. powł., 500 mg	50 szt.	05909990958986	2022-05-01	166.1, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	31,14	25,12	Padaczka		ryczałt
Levetiracetam	Levetiraceta									
Levetiracetam	NeuroPharma, tabl. powł., 750 mg	100 szt.	05909990958894	2022-05-01	166.1, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	87,28	75,35	Padaczka		ryczałt
Levetiracetam	Levetiraceta									
Levetiracetam	NeuroPharma, tabl. powł., 750 mg	50 szt.	05909990958856	2022-05-01	166.1, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	45,46	37,67	Padaczka		ryczałt
Levetiracetam	Normeg, tabl. powł., 1000 mg	50 szt.	05909990998302	2022-07-01	166.1, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	56,06	50,23	Padaczka		ryczałt
Levetiracetam	Normeg, tabl. powł., 250 mg	50 szt.	05909990998135	2022-05-01	166.1, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	15,43	12,56	Padaczka		ryczałt
Levetiracetam	Normeg, tabl. powł., 500 mg	50 szt.	05909990998180	2022-05-01	166.1, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	29,32	25,12	Padaczka		ryczałt
Levetiracetam	Normeg, tabl. powł., 750 mg	50 szt.	05909990998258	2022-05-01	166.1, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	42,73	37,67	Padaczka		ryczałt
Levetiracetam	Poikepral, tabl. powł., 1000 mg	100 szt.	05909991032043	2020-01-01	166.1, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	134,95	100,46	Padaczka		ryczałt

*Epidyolex (kannabidiol) w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem stwardnienia guzowatego (TSC)  
- analiza problemu decyzyjnego.*

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Grupa limitowa	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności
Levetiracetam	Poikepral, tabl. powł., 1000 mg	50 szt.	05909991031992	2020-01-01	166.1, leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	69,80	50,23	Padaczka	Padaczka	ryczałt
Levetiracetam	Poikepral, tabl. powł., 250 mg	50 szt.	05909991031497	2020-01-01	166.1, leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	18,87	12,56	Padaczka	Padaczka	ryczałt
Levetiracetam	Poikepral, tabl. powł., 500 mg	100 szt.	05909991031640	2020-01-01	166.1, leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	69,80	50,23	Padaczka	Padaczka	ryczałt
Levetiracetam	Poikepral, tabl. powł., 500 mg	50 szt.	05909991031602	2020-01-01	166.1, leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	36,19	25,12	Padaczka	Padaczka	ryczałt
Levetiracetam	Poikepral, tabl. powł., 750 mg	50 szt.	05909991031886	2020-01-01	166.1, leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	52,48	37,67	Padaczka	Padaczka	ryczałt
Levetiracetam	Trund, tabl. powł., 1000 mg	100 szt.	05909990925957	2020-03-01	166.1, leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	126,06	100,46	Padaczka	Padaczka	ryczałt
Levetiracetam	Trund, tabl. powł., 1000 mg	50 szt.	05909990925940	2020-03-01	166.1, leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	65,36	50,23	Padaczka	Padaczka	ryczałt
Levetiracetam	Trund, tabl. powł., 250 mg	50 szt.	05909990925858	2020-03-01	166.1, leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	17,76	12,56	Padaczka	Padaczka	ryczałt
Levetiracetam	Trund, tabl. powł., 500 mg	100 szt.	05909990925889	2020-03-01	166.1, leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	65,36	50,23	Padaczka	Padaczka	ryczałt
Levetiracetam	Trund, tabl. powł., 500 mg	50 szt.	05909990925872	2020-03-01	166.1, leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	33,97	25,12	Padaczka	Padaczka	ryczałt

*Epidylox (kannabidiol) w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem stwardnienia guzowatego (TSC)  
- analiza problemu decyzyjnego.*

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Grupa limitowa	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności
					lewetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne					
Levetiracetam	Trund, tabl. powł., 750 mg	50 szt.	05909990925926	2020-03-01	166.1, leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	49,71	37,67	Padaczka		ryczałt
Levetiracetam	Vetira, tabl. powł., 1000 mg	50 szt.	05909990936250	2020-03-01	166.1, leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	72,16	50,23	Padaczka		ryczałt
Levetiracetam	Vetira, tabl. powł., 250 mg	50 szt.	05909990935956	2020-03-01	166.1, leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	19,46	12,56	Padaczka		ryczałt
Levetiracetam	Vetira, tabl. powł., 500 mg	50 szt.	05909990936052	2020-03-01	166.1, leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	37,37	25,12	Padaczka		ryczałt
Levetiracetam	Vetira, tabl. powł., 750 mg	50 szt.	05909990936151	2020-03-01	166.1, leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	54,81	37,67	Padaczka		ryczałt
Levetiracetam	Cezarius, roztwór doustny, 100 mg/ml	300 ml	05909990928149	2021-01-01	166.2, leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetiracetam - płynne postacie farmaceutyczne	73,03	72,23	Padaczka		ryczałt
Levetiracetam	Kepra, roztwór doustny, 100 mg/ml	1 butelka 300 ml + 1 strzykawka 10 ml	05909990006755	2022-01-01	166.2, leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetiracetam - płynne postacie farmaceutyczne	107,01	72,23	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	ryczałt
Levetiracetam	m Accord, roztwór doustny, 100 mg/ml	1 but-po 150 ml + strz.po 1 ml	05909991374518	2020-09-01	166.2, leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetiracetam - płynne postacie farmaceutyczne	37,74	36,12	Padaczka		ryczałt
Levetiracetam	Levetiracetam Accord, roztwór	1 but-po 300 ml + strz.po 10 ml	05909991374501	2020-09-01	166.2, leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetiracetam - płynne postacie farmaceutyczne	71,90	71,90	Padaczka		ryczałt

*Epidyolox (kannabidiol) w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem stwardnienia guzowatego (TSC)  
- analiza problemu decyzyjnego.*

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Grupa limitowa	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności
		doustny, 100 mg/ml								
Levetiracetam	Levetiracetam Aurovitas, roztwór doustny, 100 mg/ml	1 but.-po 300 ml + strz.po 10 ml	05909991361372	2020-09-01	166.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetiracetam - płynne postacie farmaceutyczne	71,73	71,73	Padaczka		ryczałt
Levetiracetam	Levetiracetam NeuroPharma, roztwór doustny, 100 mg/ml	300 ml (but.)	05909990958672	2021-05-01	166.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetiracetam - płynne postacie farmaceutyczne	69,63	69,63	Padaczka		ryczałt
Levetiracetam	Trund, roztwór doustny, 100 mg/ml	1 but.-po 300 ml ze strz.po 10 ml i łącznikiem	05909990925841	2021-01-01	166.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetiracetam - płynne postacie farmaceutyczne	72,23	72,23	Padaczka		ryczałt
Levetiracetam	Vetira, roztwór doustny, 100 mg/ml	1 but.-po 300 ml + strz.po 10 ml	05909990935901	2020-11-01	166.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetiracetam - płynne postacie farmaceutyczne	73,03	72,23	Padaczka		ryczałt
Levetiracetam	Vetira, roztwór doustny, 100 mg/ml	150 ml	05909990935895	2021-03-01	166.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetiracetam - płynne postacie farmaceutyczne	38,42	36,12	Padaczka		ryczałt
Lacosamidum	Lacosamide Accord, tabletki powlekane, 100 mg	56 tabl. w blistrze	05055565743331	2021-11-01 - dla kolumny M, 2021-11-01 - dla kolumny N	244.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lakozamid - stałe postacie farmaceutyczne	85,30	85,30	Padaczka	terapia dodana u chorych powyżej 16 roku życia z padaczką ogniskową z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej trzech prób terapii dodanej	ryczałt

*Epidyolox (kannabidiol) w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem stwardnienia guzowatego (TSC)  
- analiza problemu decyzyjnego.*

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Grupa limitowa	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności
								dwóch 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 trzech prób terapii dodanej		ryczałt
Lacosamidum	Lacosamide Accord, tabletki powlekana, 150 mg	56 tabl. w blisterze	05055565743348	2021-11-01 - dla kolumny M, 2021-11-01 - dla kolumny N	244.0. Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lakozamid - stałe postacie farmaceutyczne	124,34	124,34			
								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		
Lacosamidum	Lacosamide Accord, tabletki powlekana, 200 mg	56 tabl. w blisterze	05055565743355	2021-11-01 - dla kolumny M, 2021-11-01 - dla kolumny N	244.0. Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lakozamid - stałe postacie farmaceutyczne	162,95	162,95			ryczałt
								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		
Lacosamidum	Lacosamide Accord, tabletki powlekana, 50 mg	14 tabl. w blisterze	05055565743324	2021-11-01 - dla kolumny M, 2021-11-01 - dla kolumny N	244.0. Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lakozamid - stałe postacie farmaceutyczne	12,38	12,08			ryczałt



*Epidyolex (kannabidiol) w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem stwardnienia guzowatego (TSC)  
- analiza problemu decyzyjnego.*

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Grupa limitowa	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności
Lacosamidum	Lacosamide Glenmark, tabl. powł., 100 mg	56 szt.	05902020241591	2021-11-01 - dla kolumny M, 2021-11-01 - dla kolumny N	244.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lakozamid - stałe postacie farmaceutyczne	83,61	83,61	kontroli napadów lub nietolerancję leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej	najmniej trzech prób terapii dodanej	ryczałt
Lacosamidum	Lacosamide Glenmark, tabl. powł., 150 mg	56 szt.	05902020241607	2021-11-01 - dla kolumny M, 2021-11-01 - dla kolumny N	244.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lakozamid - stałe postacie farmaceutyczne	121,81	121,81	kontroli napadów lub nietolerancję 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	ryczałt

Epidyolox (kannabidiol) w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem stwardnienia guzowatego (TSC)  
- analiza problemu decyzyjnego.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Grupa limitowa	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności
Lacosamidum	Lacosamide Glenmark, tabl. powł., 200 mg	56 szt.	05902020241614	2021-11-01 - dla kolumny M, 2021-11-01 - dla kolumny N	244.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lakozamid - stałe postacie farmaceutyczne	159,56	159,56	Terapia dodana u chorych powyżej 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 poniżej 16 roku życia z padaczką ogniskową z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej trzech prób terapii dodanej	ryczałt
Lacosamidum	Lacosamide Glenmark, tabl. powł., 50 mg	14 szt.	05902020241584	2021-11-01 - dla kolumny M, 2021-11-01 - dla kolumny N	244.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lakozamid - stałe postacie farmaceutyczne	12,16	12,08	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	ryczałt
Lacosamidum	Lacosamide Teva, tabl. powł., 100 mg	56 szt.	05909991358358	2021-11-01 - dla kolumny M, 2020-11-01 - dla kolumny N	244.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lakozamid - stałe postacie farmaceutyczne	82,94	82,94	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	ryczałt

*Epidyolex (kannabidiol) w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem stwardnienia guzowatego (TSC)  
- analiza problemu decyzyjnego.*

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Grupa limitowa	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności
								nie tolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej		
								Terapia dodana u chorych powyżej 16 roku życia z padaczką ogniskową z brakiem kontroli napadów lub nie tolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej trzech prób terapii dodanej		
Lacosamidum	Lacosamide Teva, tabl. powł., 150 mg	56 szt.	05909991358365	2021-11-01 - dla kolumny M, 2020-11-01 - dla kolumny N	244.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lakozamid - stałe postacie farmaceutyczne	120,81	120,81	terapia dodana u chorych poniżej 16 roku życia z padaczką ogniskową z brakiem kontroli napadów lub nie tolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej trzech prób terapii dodanej		ryczałt
								Terapia dodana u chorych powyżej 16 roku życia z padaczką ogniskową z brakiem kontroli napadów lub nie tolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej		
Lacosamidum	Lacosamide Teva, tabl. powł., 200 mg	56 szt.	05909991358372	2021-11-01 - dla kolumny M, 2020-11-01 - dla kolumny N	244.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lakozamid - stałe postacie farmaceutyczne	158,24	158,24	terapia dodana u chorych poniżej 16 roku życia z padaczką ogniskową z brakiem kontroli napadów lub nie tolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej trzech prób terapii dodanej		ryczałt
								Terapia dodana u chorych powyżej 16 roku życia z padaczką ogniskową z brakiem kontroli napadów lub nie tolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej		
Lacosamidum	Lacosamide Teva, tabl. powł., 50 mg	14 szt.	05909991358341	2021-11-01 - dla kolumny M, 2020-11-	244.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego -	12,08	12,08	terapia dodana u chorych powyżej 16 roku życia z padaczką ogniskową z		ryczałt

*Epidyolox (kannabidiol) w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem stwardnienia guzowatego (TSC)  
- analiza problemu decyzyjnego.*

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Grupa limitowa	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności
Lacosamidum	Seizpat, tabl. powł., 100 mg	56 szt.	05909991376017	2020-01-01 - dla kolumny M, 2020-01-01 - dla kolumny N	lakozamid - stałe postacie farmaceutyczne	79,67	79,67	roku życia z padaczką ogniskową z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej trzech prób terapii dodanej	brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej trzech prób terapii dodanej	ryczałt
								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	
Lacosamidum	Seizpat, tabl. powł., 150 mg	56 szt.	05909991376055	2020-01-01 - dla kolumny M, 2020-01-01 - dla kolumny N	lakozamid - stałe postacie farmaceutyczne	115,91	115,91	roku życia z padaczką ogniskową z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej trzech prób terapii dodanej	brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej trzech prób terapii dodanej	ryczałt
								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	

*Epidyolox (kannabidiol) w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem stwardnienia guzowatego (TSC)  
- analiza problemu decyzyjnego.*

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Grupa limitowa	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności
Lacosamidum	Seizpat, tabl. powł., 200 mg	56 szt.	05909991376093	2020-01-01 - dla kolumny M, 2020-01-01 - dla kolumny N	244.0, leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lakozamid - stałe postacie farmaceutyczne	151,71	151,71	co najmniej dwóch 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 trzech prób terapii dodanej	ryczałt
Lacosamidum	Seizpat, tabl. powł., 50 mg	14 szt.	05909991375966	2020-01-01 - dla kolumny M, 2020-01-01 - dla kolumny N	244.0, leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lakozamid - stałe postacie farmaceutyczne	11,68	11,68	co najmniej dwóch 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 trzech prób terapii dodanej	ryczałt
Lacosamidum	Trelema, tabl. powł., 100 mg	56 tabl.	05909991384234	2022-11-01 - dla kolumny M, 2022-11-01 - dla kolumny N	244.0, leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lakozamid - stałe postacie farmaceutyczne	79,22	79,22	co najmniej dwóch 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	ryczałt

*Epidyolox (kannabidiol) w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem stwardnienia guzowatego (TSC)  
- analiza problemu decyzyjnego.*

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Grupa limitowa	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności
Lacosamidum	Trelema, tabl. powł., 150 mg	56 tabl.	05909991384241	2022-11-01 - dla kolumny M, 2022-11-01 - dla kolumny N	244.0, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lakozamid - stałe postacie farmaceutyczne	115,23	115,23	brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej	brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej	ryczałt
Lacosamidum	Trelema, tabl. powł., 200 mg	56 tabl.	05909991384258	2022-11-01 - dla kolumny M, 2022-11-01 - dla kolumny N	244.0, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lakozamid - stałe postacie farmaceutyczne	150,81	150,81	brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej	brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej	ryczałt

*Epidyolox (kannabidiol) w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem stwardnienia guzowatego (TSC)  
- analiza problemu decyzyjnego.*

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Grupa limitowa	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności
Lacosamidum	Trelema, tabl. powł., 50 mg	14 tabl.	05909991384197	2022-11-01 - dla kolumny M, 2022-11-01 - dla kolumny N	244.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lakozamid - stałe postacie farmaceutyczne	11,62	11,62	Terapia dodana u chorych powyżej 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 poniżej 16 roku życia z padaczką ogniskową z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej trzech prób terapii dodanej	ryczałt
Lacosamidum	Zilibra, tabl. powł., 100 mg	56 szt.	05909991368371	2020-09-01 - dla kolumny M, 2020-09-01 - dla kolumny N	244.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lakozamid - stałe postacie farmaceutyczne	82,91	82,91	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	ryczałt
Lacosamidum	Zilibra, tabl. powł., 150 mg	56 szt.	05909991368401	2020-09-01 - dla kolumny M, 2020-09-01 - dla kolumny N	244.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lakozamid - stałe postacie farmaceutyczne	120,78	120,78	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	ryczałt

*Epidyolex (kannabidiol) w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem stwardnienia guzowatego (TSC)  
- analiza problemu decyzyjnego.*

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Grupa limitowa	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności
Lacosamidum	Zilibra, tabl. powł., 200 mg	56 szt.	05909991368432	2020-09-01 - dla kolumny M, 2020-09-01 - dla kolumny N	244.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lakozamid - stałe postacie farmaceutyczne	158,21	158,21	nieterolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej	terapia dodana u chorych powyżej 16 roku życia z padaczką ogniskową z brakiem kontroli napadów lub nieterolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej trzech prób terapii dodanej	ryczałt
Lacosamidum	Zilibra, tabl. powł., 50 mg	14 szt.	05909991368333	2020-09-01 - dla kolumny M, 2020-09-01 - dla kolumny N	244.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lakozamid - stałe postacie farmaceutyczne	12,07	12,07	nieterolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej	terapia dodana u chorych powyżej 16 roku życia z padaczką ogniskową z brakiem kontroli napadów lub nieterolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej trzech prób terapii dodanej	ryczałt
Stiripentolium	Diacomit, proszek do sporządzenia	60 sasz.	05909990017294	2021-01-01 - dla kolumny M, 2021-05-	244.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - starypentol	738,97	731,86	Terapia wspomagająca (w skojarzeniu z	złożliwa ogniskowa migrująca padaczka niemowląt	ryczałt



*Epidyolex (kannabidiol) w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem stwardnienia guzowatego (TSC)  
- analiza problemu decyzyjnego.*

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Grupa limitowa	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności
	zawiesiny doustnej, 250 mg			01 - dla kolumny N				klobazamem i walproinianem) u pacjentów cierpiących na ciężką miokloniczną padaczkę niemowląt (zespoł Dravet) z uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi opornymi na leczenie klobazamem i walproinianem		
								Terapia		
Stiripentololum	Diacomit, kaps. twarde, 250 mg	60 szt.	05909990017232	2021-01-01	244.1, leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - styrypentol	738,97	731,86	wspomagająca (w skojarzeniu z klobazamem i walproinianem) u pacjentów cierpiących na ciężką miokloniczną padaczkę niemowląt (zespoł Dravet) z uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi opornymi na leczenie klobazamem i walproinianem	ryczałt	

Epidyolex (kannabidiol) w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem stwardnienia guzowatego (TSC)  
- analiza problemu decyzyjnego.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania <sup>a</sup>	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Grupa limitowa	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności
Stiripentolium	Diacomit, proszek do sporządzenia zawiesiny doustnej, 500 mg	60 sasz.	05909990017331	2021-01-01 - dla kolumny M, 2021-05-01 - dla kolumny N	244.1, leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - styrpentol	1463,72	1463,72	Terapia wspomagająca (w skojarzeniu z klobazamem i walproinianem) u pacjentów cierpiących na ciężką miokloniczną padaczkę niemowląt (zespół Dravet) z uogólnionymi napadami tonicznoklonicznymi opornymi na leczenie klobazamem i walproinianem	złosiłwa ogniskowa migrująca padaczka niemowląt	ryczałt
								Terapia wspomagająca (w skojarzeniu z klobazamem i walproinianem) u pacjentów cierpiących na ciężką miokloniczną padaczkę niemowląt (zespół Dravet) z uogólnionymi napadami tonicznoklonicznymi opornymi na leczenie	ryczałt	
Stiripentolium	Diacomit, kaps. twarde, 500 mg	60 szt.	05909990017263	2021-01-01	244.1, leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - styrpentol	1463,72	1463,72	Terapia wspomagająca (w skojarzeniu z klobazamem i walproinianem) u pacjentów cierpiących na ciężką miokloniczną padaczkę niemowląt (zespół Dravet) z uogólnionymi napadami tonicznoklonicznymi opornymi na leczenie	ryczałt	ryczałt

Epidyolox (kannabidiol) w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem stwardnienia guzowatego (TSC)  
- analiza problemu decyzyjnego.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Grupa limitowa	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności
Lacosamidum	Vimpat, syrop, 10 mg/ml	200 ml (but.)	05909990935505	2021-09-01 - dla kolumny M, 2022-09-01 - dla kolumny N	244.2, leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lakozamid - płynne postacie farmaceutyczne	127,57	127,57	Terapia dodana u chorych powyżej 16 roku życia z padaczką ogniskową z trakiem 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 trakiem 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	ryczałt
Brivaracetamum	Briviact, roztwór doustny, 10 mg/ml	300 ml	05909991272234	2021-09-01 - dla kolumny M, 2022-01-01 - dla kolumny N	249.0, leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - brivaracetam	381,65	381,65	Terapia dodana u chorych powyżej 16 roku życia z padaczką ogniskową z trakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu	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 Lennox-Gastauta, Zespołu Dravet, zespołu Westa i innych rzadkich genetycznie	ryczałt

Epidyolox (kannabidiol) w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem stwardnienia guzowatego (TSC)  
- analiza problemu decyzyjnego.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowani	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Grupa limitowa	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności
Brivaracetam	Briviact, tabl. powł., 50 mg	56 szt.	05909991272333	2021-09-01 - dla kolumny M, 2022-01-01 - dla kolumny N	249.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - bniwaracetam	357,04	357,04	co najmniej dwóch prób terapii dodanej	uwarunkowanych encefalopatii padaczkowych	
								Terapia dodana u chorych powyżej 16 roku życia z padaczką ogniskową z trakiem 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 postacią zespołu Lennox-Gastauta, Zespołu Dravet, zespołu Westa i innych rzadkich genetycznie uwarunkowanych encefalopatii padaczkowych	ryczałt

Tabela zawiera informacje z Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych [7].

## 15. PIŚMIENNICTWO

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Warszawa, sierpień 2016. [https://www.aotm.gov.pl/media/2020/07/20160913\\_Wytyczne\\_AOTMiT.pdf](https://www.aotm.gov.pl/media/2020/07/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf), data dostępu 19.09.2022 r.
2. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.)
3. Ministerstwo Zdrowia. Lista technologii lekowych o wysokiej wartości klinicznej. <https://www.gov.pl/attachment/9e35a345-4c02-4728-8746-fa477d3e4fff>, data dostępu 19.09.2022 r.
4. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dz.U. 2021 poz. 74.
5. Charakterystyka produktu leczniczego Epidyolex. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/epidyolex-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/epidyolex-epar-product-information_pl.pdf), data dostępu 19.09.2022 r.
6. EPAR. Epidyolex, All authorised presentations. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/all-authorised-presentations/epidyolex-epar-all-authorised-presentations\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/all-authorised-presentations/epidyolex-epar-all-authorised-presentations_pl.pdf), data dostępu 19.09.2022 r.
7. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2022 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia--20-pazdziernika-2022-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-listopada-2022-r>, data dostępu 27.10.2022 r.
8. AOTMiT. Epidyolex (kannabidiol) we wskazaniu: W leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennox-Gastaut (LGS) jako lek wspomagający w skojarzeniu z klobazamem u pacjentów w wieku 2 lat lub starszych. Opracowanie analityczne oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego. Data ukończenia: 26.08.2021. [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz\\_tlk/RAPORTY/Raport\\_TLK\\_0410.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tlk/RAPORTY/Raport_TLK_0410.pdf), data dostępu 19.09.2022 r.
9. AOTMiT. Epidyolex (kannabidiol) we wskazaniu: W leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Dravet (DS) jako lek wspomagający w skojarzeniu z klobazamem u pacjentów w wieku 2 lat lub starszych. Opracowanie analityczne oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego. Data ukończenia: 26.08.2021. [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz\\_tlk/RAPORTY/Raport\\_TLK\\_0411.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tlk/RAPORTY/Raport_TLK_0411.pdf), data dostępu 19.09.2022 r.
10. Opinia Rady Przejrzystości nr 119/2021 z dnia 23 sierpnia 2021 roku w sprawie oceny wartości klinicznej technologii lekowych pod kątem ich umieszczenia w wykazie technologii lekowych o wysokiej wartości klinicznej. [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz\\_tlk/Opinia\\_TLK.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tlk/Opinia_TLK.pdf), data dostępu 19.09.2022 r.
11. Minister Zdrowia. Lista technologii lekowych o wysokiej wartości klinicznej. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/lista-technologiei-lekow-0-wysokiej-wartosci-klinicznej>, data dostępu 19.09.2022 r.
12. AOTMiT. Epidyolex (kannabidiol) we wskazaniu: napady padaczkowe związane z zespołem Lennox-Gastaut – pacjent pediatryczny. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację. Nr: OT.4211.25.2021. [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2021/103/RPT/103\\_OT.4211.25.2021%20Epidyolex%20LGS%20BIP.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/103/RPT/103_OT.4211.25.2021%20Epidyolex%20LGS%20BIP.pdf), data dostępu 19.09.2022 r.
13. AOTMiT. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 111/2021 z dnia 13 września 2021 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Epidyolex (cannabidiolum) we wskazaniu: napady padaczkowe związane z zespołem Lennox-Gastaut – pacjent pediatryczny. [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2021/103/SRP/U\\_43\\_251\\_13092021\\_s\\_111\\_Epidyolex\\_cannabidiolum\\_import\\_doc\\_zacz\\_REOPTR.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/103/SRP/U_43_251_13092021_s_111_Epidyolex_cannabidiolum_import_doc_zacz_REOPTR.pdf), data dostępu 19.09.2022 r.
14. AOTMiT. Rekomendacja nr 111/2021 z dnia 8 października 2021 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Epidyolex (kannabidiol) we wskazaniu: napady padaczkowe związane z zespołem Lennox-Gastaut – pacjent pediatryczny. [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2021/103/REK/2021\\_10\\_08\\_BP\\_Rekomendacja\\_111-2021\\_Epidyolex\\_LGS\\_import\\_BIP.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/103/REK/2021_10_08_BP_Rekomendacja_111-2021_Epidyolex_LGS_import_BIP.pdf), data dostępu 19.09.2022 r.

15. AOTMiT. Epidyolex (kannabidiol) we wskazaniu: padaczka lekooporna. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację. Nr: OT.4211.27.2021.  
[https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2021/111/RPT/111\\_OT.4211.27.2021%20Epidyolex%20padaczka%20BIP.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/111/RPT/111_OT.4211.27.2021%20Epidyolex%20padaczka%20BIP.pdf), data dostępu 19.09.2022 r.
16. AOTMiT. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 112/2021 z dnia 13 września 2021 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Epidyolex (cannabidiolum) we wskazaniu: padaczka lekooporna.  
[https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2021/111/SRP/U\\_43\\_252\\_13092021\\_s\\_112\\_Epidyolex\\_cannabidolum\\_import\\_doc\\_zacz\\_REOPTR.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/111/SRP/U_43_252_13092021_s_112_Epidyolex_cannabidolum_import_doc_zacz_REOPTR.pdf), data dostępu 19.09.2022 r.
17. AOTMiT. Rekomendacja nr 112/2021 z dnia 8 października 2021 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Epidyolex (kannabidiol) we wskazaniu: padaczka lekooporna.  
[https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2021/111/REK/2021\\_10\\_08\\_BP\\_Rekomendacja\\_112-2021\\_Epidyolex\\_padaczka\\_lekooporna\\_import\\_BIP.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/111/REK/2021_10_08_BP_Rekomendacja_112-2021_Epidyolex_padaczka_lekooporna_import_BIP.pdf), data dostępu 19.09.2022 r.
18. AOTMiT (Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji): <http://www.aotm.gov.pl>, data dostępu 26.10.2022 r.
19. Zorginstituut Nederland. <http://www.zorginstituutnederland.nl/>, data dostępu 26.10.2022 r.
20. PTAC (Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee): <http://www.pharmac.health.nz>, data dostępu 26.10.2022 r.
21. SBU (Swedish Council on Technology Assessment in Health Care): <http://www.sbu.se/en/>, data dostępu 19.09.2022 r.
22. IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen): <https://www.iqwig.de/>, data dostępu 26.10.2022 r.
23. G-BA (Der Gemeinsame Bundesausschuss) <https://www.g-ba.de/>, data dostępu 26.10.2022 r.
24. HAS (Haute Autorité de Santé): <http://www.has-sante.fr>, data dostępu 26.10.2022 r.
25. AWMSG (All Wales Medicines Strategy Group): <http://www.awmsg.org/>, data dostępu 26.10.2022 r.
26. SMC (Scottish Medicines Consortium): <http://www.scottishmedicines.org.uk/>, data dostępu 26.10.2022 r.
27. NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence): <http://www.nice.org.uk/>, data dostępu 26.10.2022 r.
28. CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health): <http://www.cadth.ca/>, data dostępu 26.10.2022 r.
29. PBAC (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee): <http://www.health.gov.au>, data dostępu 26.10.2022 r.
30. NCPE (National Centre for Pharmacoeconomics): <http://www.ncpe.ie/>, data dostępu 26.10.2022 r.
31. Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 28 października 2022 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2018–2020.  
<https://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2018-2020-na-poziomie-makroregionow-nuts-1-regionow-nuts-2-i-podregionow-nuts-3,281,9.html>, data dostępu 31.10.2022 r.
32. Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Chichester (UK): John Wiley & Sons, March 2011. Available from [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org), 2011.
33. Deeks JJ, Higgins JPT, Statistical algorithms in Review Manager 5, Statistical Methods Group of The Cochrane Collaboration August 2010 (Supplementary material to Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0).
34. Des Gemeinsamen Bundesausschusses: Cannabidiol (neues Anwendungsgebiet: Krampfanfälle im Zusammenhang mit Tuberöser Sklerose, ≥ 2 Jahre, adjuvante Behandlung). Beschluss. Effective Date: 11/04/2021. <https://www.g-ba.de/sys/suche/?suchbegriff=Epidyolex&kategorie=beschluesse&sortierung=beschlussdatum>, data dostępu 19.09.2022 r.
35. HAS. COMMISSION DE LA TRANSPARENCE AVIS 1 ER DECEMBRE 2021. cannabidiol, EPIDYOLEX 100 mg/ml, solution buvable. En traitement adjuvant des crises d'épilepsie associées à une sclérose tubéreuse de Bourneville (STB) chez les patients de 2 ans et plus uniquement en cas d'épilepsie pharmacorésistante. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19233\\_EPIDYOLEX\\_PIC\\_EI\\_AvisDef%20Modifi%C3%A9%2009122021\\_CT19233\\_EPI740.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19233_EPIDYOLEX_PIC_EI_AvisDef%20Modifi%C3%A9%2009122021_CT19233_EPI740.pdf), data dostępu 19.09.2022 r.

36. AWMMSG. Final Appraisal Recommendation. Advice No: 1921 – December 2021. Cannabidiol (Epidyolex®) 100 mg/ml oral solution. <https://awmsg.nhs.wales/files/appraisals-asar-far/final-recommendation-cannabidiol-epidyolex-3201/>, data dostępu 12.05.2022 r.
37. AWMMSG. Secretariat Assessment Report. Cannabidiol (Epidyolex®) 100 mg/ml oral solution. Reference number 3201. <https://awmsg.nhs.wales/files/appraisals-asar-far/appraisal-report-cannabidiol-epidyolex-3201/>, data dostępu 12.05.2022 r.
38. SMC. SMC2402. cannabidiol 100mg/mL oral solution (Epidyolex®). Tuberous sclerosis complex. <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/6670/cannabidiol-epidyolex-final-jan-2022-amended-200122-for-website.pdf>, data dostępu 19.09.2022 r.
39. SMC. SMC2402. Decision Explained. Medicine: cannabidiol (brand name: Epidyolex®). Tuberous sclerosis complex. <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/6655/de-cannabidiol-epidyolex-smc2402.pdf>, data dostępu 19.09.2022 r.
40. NCPE. Cannabidiol (Epidyolex®) for the treatment of Tuberous Sclerosis Complex. HTA ID: 21024. <https://www.ncpe.ie/drugs/cannabidiol-epidyolex-for-the-treatment-of-tuberous-sclerosis-complex-hta-id-21024/>, data dostępu 19.09.2022 r.
41. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, Engel J Jr, Forsgren L, French JA, Glynn M, Hesdorffer DC, Lee BI, Mathern GW, Moshé SL, Perucca E, Scheffer IE, Tomson T, Watanabe M, Wiebe S. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014 Apr;55(4):475-82. doi: 10.1111/epi.12550. Epub 2014 Apr 14. PMID: 24730690.
42. WHO. Epilepsy. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy>, data dostępu 19.09.2022 r.
43. NICE. Epilepsies: diagnosis and management. Clinical guideline [CG137]. Published: 11 January 2012 Last updated: 12 May 2021. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg137>, data dostępu 19.09.2022 r.
44. WHO. ICD-10. <https://icd.who.int/browse10/2019/en#/G40>, data dostępu 19.09.2022 r.
45. Ruthirago D, Julayanont P, Karukote A, et al. Sudden unexpected death in epilepsy: ongoing challenges in finding mechanisms and prevention. *Int J Neurosci*. 2018 Nov;128(11):1052-1060.
46. Orpha.net. Tuberous sclerosis complex. [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Lng=GB&Expert=805](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=GB&Expert=805), data dostępu 19.09.2022 r.
47. WHO. ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics (Version: 02/2022). <https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http://id.who.int/icd/entity/1903085809>, data dostępu 19.09.2022 r.
48. Marques R, Belousova E, Benedik MP, et al. Treatment Patterns and Use of Resources in Patients With Tuberous Sclerosis Complex: Insights From the TOSCA Registry. *Front Neurol*. 2019 Oct 25;10:1144.
49. Wan MJ, Chan KL, Jastrzemski BG, Ali A. Neuro-ophthalmological manifestations of tuberous sclerosis: current perspectives. *Eye Brain*. 2019 Jun 19;11:13-23.
50. Kingswood JC, d'Augères GB, Belousova E, et al. TOSCA consortium and TOSCA investigators. Tuberous Sclerosis registry to increase disease Awareness (TOSCA) - baseline data on 2093 patients. *Orphanet J Rare Dis*. 2017 Jan 5;12(1):2.
51. Nababout R, Belousova E, Benedik MP, et al. TOSCA Consortium and TOSCA Investigators. Epilepsy in tuberous sclerosis complex: Findings from the TOSCA Study. *Epilepsia Open*. 2018 Dec 21;4(1):73-84.
52. Józwiak S, Kotulska-Józwiak K, Mandera M, Młynarski W. Zalecenia postępowania diagnostycznego i terapeutycznego w stwardnieniu guzowatym. *PRZEGLĄD PEDIATRYCZNY*, 1/2020. Vol 49, No 1, 16-25.
53. EPAR. Assessment report Epidyolex International non-proprietary name: cannabidiol Procedure No. EMEA/H/C/004675/0000. 2019. (LGS, DS) Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/epidyolex-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/epidyolex-epar-public-assessment-report_en.pdf), data dostępu 19.09.2022 r.
54. Donner EJ, Camfield P, Brooks L, Buchhalter J, Camfield C, Loddenkemper T, et al. Understanding Death in Children With Epilepsy. *Pediatric Neurology*. 2017;70:7-15.
55. Rejda K, Rola R, Mazurkiewicz-Beldzińska M, Halczuk I, Błaszczyk 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.
56. 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, Supplement 1, 5–12. <http://epilepsy.org.pl/wp-content/uploads/2019/06/zalecenia-PTE-2019.pdf>, data dostępu 19.09.2022 r.
57. National Institute for Health and Care Excellence. Epilepsies: diagnosis and management. Clinical guideline. cg137. Published: 11 January 2012. Last updated 12 May 2021. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg137/resources/epilepsies-diagnosis-and-management-pdf-35109515407813>, data dostępu 19.09.2022 r.
58. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Epilepsies in children and young people: Investigative procedures and management. 2021. <https://www.sign.ac.uk/media/1844/sign-159-epilepsy-in-children-final.pdf>, data dostępu 19.09.2022 r.
59. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Diagnosis and management of epilepsy in adults. 2015, revised 2018. [https://www.sign.ac.uk/media/1079/sign143\\_2018.pdf](https://www.sign.ac.uk/media/1079/sign143_2018.pdf), data dostępu 19.09.2022 r.
60. Boon P, Ferrao Santos S, Jansen AC, et al. Recommendations for the treatment of epilepsy in adult and pediatric patients in Belgium: 2020 update. *Acta Neurol Belg*. 2021 Feb;121(1):241-257.
61. American Epilepsy Society Position on Cannabis as a Treatment for Epileptic Seizures. February 19, 2019. <https://www.aesnet.org/about/position-statements/american-epilepsy-society-position-on-cannabis-as-a-treatment-for-epileptic-seizures>, data dostępu 19.09.2022 r.
62. Kanner AM, Ashman E, Gloss D, et al. Practice guideline update summary: Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: Treatment-resistant epilepsy: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology*. 2018 Jul 10;91(2):82-90.
63. Snead C, Burneo J, Ribaupierre SD et al. Clinical Guidelines for the Management of Epilepsy in Adults and Children. (2020). Available online at: [https://clinictocommunity.ca/wpcontent/uploads/2021/01/ManagementGuidelines\\_Nov2020.pdf](https://clinictocommunity.ca/wpcontent/uploads/2021/01/ManagementGuidelines_Nov2020.pdf), data dostępu 12.05.2022 r.
64. British Paediatric Neurology Association. Guidance on the use of cannabis-based products for medicinal use for children and young people with epilepsy. [https://bpna.org.uk/userfiles/BPNA\\_CBPM\\_Guidance\\_Oct2018.pdf](https://bpna.org.uk/userfiles/BPNA_CBPM_Guidance_Oct2018.pdf), data dostępu 19.09.2022 r.
65. Northrup H, Aronow ME, Bebin EM, et al. International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Updated International Tuberous Sclerosis Complex Diagnostic Criteria and Surveillance and Management Recommendations. *Pediatr Neurol*. 2021 Oct;123:50-66.
66. Curatolo P, Nabbout R, Lagae L, et al. Management of epilepsy associated with tuberous sclerosis complex: Updated clinical recommendations. *Eur J Paediatr Neurol*. 2018 Sep;22(5):738-748.
67. Devinsky O, Patel AD, Cross JH, Villanueva V, Wirrell EC, Privitera M, et al. Effect of cannabidiol on drop seizures in the lennox-gastaut syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2018;378(20):1888-97.
68. Thiele EA, Marsh ED, French JA, Mazurkiewicz-Beldzinska M, Benbadis SR, Lyons PD, et al. Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (GWPCARE4): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2018;391(10125):1085-96.
69. Devinsky O, Cross J, Laux L, Marsh E, Miller I, Nabbout R, et al. Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2017;376(21):2011-20.
70. Miller I, Scheffer I, Gunning B et al. Dose-ranging effect of adjunctive oral cannabidiol vs placebo on convulsive seizure frequency in Dravet Syndrome. A randomized clinical. *JAMA Neurology*. Published online March 2nd 2020.
71. Thiele EA, Bebin EM, Bhathal H, Jansen FE, Kotulska K, Lawson JA, O'Callaghan FJ, Wong M, Sahebkar F, Checketts D, Knappertz V; GWPCARE6 Study Group. Add-on Cannabidiol Treatment for Drug-Resistant Seizures in Tuberous Sclerosis Complex: A Placebo-Controlled Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2021 Mar 1;78(3):285-292.
72. Chu-Shore CJ, Major P, Camposano S, Muzykewicz D, Thiele EA. The natural history of epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Epilepsia*. 2010 Jul;51(7):1236-41.
73. Curatolo P, Moavero R, de Vries PJ. Neurological and neuropsychiatric aspects of tuberous sclerosis complex. *Lancet Neurol*. 2015 Jul;14(7):733-45.
74. EMA. EPAR. Assessment report Epidyolex International non-proprietary name: cannabidiol Procedure No. EMEA/H/C/004675/II/0005. (TSC) 2021. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/epidyolex-h-c-4675-ii-0005-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/epidyolex-h-c-4675-ii-0005-epar-assessment-report-variation_en.pdf), data dostępu 19.09.2022 r.



75. Chu-Shore CJ, Major P, Camposano S, et al. The natural history of epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Epilepsia*. 2010 Jul;51(7):1236-41.
76. Jeong A, Nakagawa JA, Wong M. Predictors of Drug-Resistant Epilepsy in Tuberous Sclerosis Complex. *J Child Neurol*. 2017 Dec;32(14):1092-1098.
77. Zöllner JP, Franz DN, Hertzberg C, et al. A systematic review on the burden of illness in individuals with tuberous sclerosis complex (TSC). *Orphanet J Rare Dis*. 2020 Jan 21;15(1):23.
78. Shepherd CW, Gomez MR, Lie JT, Crowson CS. Causes of death in patients with tuberous sclerosis. *Mayo Clin Proc*. 1991 Aug;66(8):792-6.
79. Amin, S., Lux, A., Calder, N., et al. 2017. Causes of mortality in individuals with tuberous sclerosis complex. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 59, 612-617.
80. Trinka, E., Cock, H., Hesdorffer, D., et al. 2015. A definition and classification of status epilepticus - Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia*, 56, 1515-1523.
81. Ryvlin, P., Cucherat, M. & Rheims, S. 2011. Risk of sudden unexpected death in epilepsy in patients given adjunctive antiepileptic treatment for refractory seizures: A meta-analysis of placebo-controlled randomised trials. *The Lancet Neurology*, 10, 961-966.
82. de Vries PJ, Belousova E, Benedik MP, et al; TOSCA Consortium and TOSCA Investigators. TSC-associated neuropsychiatric disorders (TAND): findings from the TOSCA natural history study. *Orphanet J Rare Dis*. 2018 Sep 10;13(1):157.
83. Capal JK, Bernardino-Cuesta B, Horn PS, et al; TACERN Study Group. Influence of seizures on early development in tuberous sclerosis complex. *Epilepsy Behav*. 2017 May;70(Pt A):245-252.
84. Bolton PF, Clifford M, Tye C, et al; Tuberous Sclerosis 2000 Study Group, Yates JR. Intellectual abilities in tuberous sclerosis complex: risk factors and correlates from the Tuberous Sclerosis 2000 Study. *Psychol Med*. 2015 Aug;45(11):2321-31.
85. Jansen FE, Vincken KL, Algra A, et al. Cognitive impairment in tuberous sclerosis complex is a multifactorial condition. *Neurology*. 2008 Mar 18;70(12):916-23.
86. Tye C, McEwen FS, Liang H, et al; Tuberous Sclerosis 2000 Study Group. Long-term cognitive outcomes in tuberous sclerosis complex. *Dev Med Child Neurol*. 2020 Mar;62(3):322-329.
87. Cusmai R, Moavero R, Bombardieri R, Vigeveno F, Curatolo P. Long-term neurological outcome in children with early-onset epilepsy associated with tuberous sclerosis. *Epilepsy Behav*. 2011 Dec;22(4):735-9.
88. Bombardieri R, Pinci M, Moavero R, Cerminara C, Curatolo P. Early control of seizures improves long-term outcome in children with tuberous sclerosis complex. *Eur J Paediatr Neurol*. 2010 Mar;14(2):146-9.
89. Fisher RS, Cross JH, French JA, et al Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017 Apr;58(4):522-530.
90. Jansen AC, Belousova E, Benedik MP, et al. QUALITY OF LIFE AND BURDEN OF DISEASE IN TUBEROUS SCLEROSIS COMPLEX (TSC): FINDINGS FROM TOSCA RESEARCH PROJECT. *Journal of Intellectual Disability Research*. 2017 Sep;61(9):829-829.
91. Welin KO, Carlqvist P, Svensson A, et al. Epilepsy in tuberous sclerosis patients in Sweden - Healthcare utilization, treatment, morbidity, and mortality using national register data. *Seizure*. 2017 Dec;53:4-9.
92. Vergeer M, de Ranitz-Greven WL, Neary MP, et al. Epilepsy, impaired functioning, and quality of life in patients with tuberous sclerosis complex. *Epilepsia Open*. 2019 Oct 27;4(4):581-592.
93. McDonald A, Goodwin J, Roberts S, et al. 'We've made the best of it. But we do not have a normal life': families' experiences of tuberous sclerosis complex and seizure management. *J Intellect Disabil Res*. 2019 Aug;63(8):947-956.
94. Graffigna G, Bosio C, Cecchini I. Assisting a child with tuberous sclerosis complex (TSC): a qualitative deep analysis of parents' experience and caring needs. *BMJ Open*. 2013 Dec 6;3(12):e003707.
95. Bar C, Ghobeira R, Azzi R, et al. Experience of follow-up, quality of life, and transition from pediatric to adult healthcare of patients with tuberous sclerosis complex. *Epilepsy Behav*. 2019 Jul;96:23-27.
96. Ho, C. N., Rushing, G., Valentine, J. E., et al. 2017. The Voice of the Patient: A Report from the Tuberous Sclerosis Alliance's Externally-Led Patient-Focused Drug Development Meeting.

97. Rentz AM, Skalicky AM, Liu Z, et al. Tuberous sclerosis complex: a survey of health care resource use and health burden. *Pediatr Neurol.* 2015 Apr;52(4):435-41.
98. EMA. Epidyolex. Procedural steps taken and scientific information after the authorisation. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/epidyolex-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/epidyolex-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf), data dostępu 19.09.2022 r.
99. EMA. Epidyolex. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/epidyolex#product-information-section>, data dostępu 19.09.2022 r.
100. EMA. EU/3/17/1855: Public summary of opinion on orphan designation: Cannabidiol for the treatment of Lennox-Gastaut syndrome. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3171855>, data dostępu 19.09.2022 r.
101. EMA. EU/3/14/1339: Public summary of opinion on orphan designation: Cannabidiol for the treatment of Dravet syndrome. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/14/1339-public-summary-opinion-orphan-designation-cannabidiol-treatment-dravet-syndrome\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/14/1339-public-summary-opinion-orphan-designation-cannabidiol-treatment-dravet-syndrome_en.pdf), data dostępu 19.09.2022 r.
102. EMA. EU/3/17/1959: Public summary of opinion on orphan designation: Cannabidiol for the treatment of tuberous sclerosis. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3171959>, data dostępu 19.09.2022 r.
103. EUROPEAN COMMISSION. USEFUL INFORMATION ON RARE DISEASES FROM AN EU PERSPECTIVE. Retrieved 19 May 2009. [https://ec.europa.eu/health/ph\\_information/documents/ev20040705\\_rd05\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/ph_information/documents/ev20040705_rd05_en.pdf), data dostępu 19.09.2022 r.
104. Orphanet. Tuberous sclerosis complex. [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Lng=GB&Expert=805](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=GB&Expert=805), data dostępu 19.09.2022 r.
105. [REDACTED] Produkt leczniczy Epidyolex (kannabidiol) jako lek wspomagający w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem stwardnienia guzowatego (TSC) u pacjentów w wieku 2 lat lub starszych – analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Instytut Arcana, Kraków, listopad 2022 r. Praca niepublikowana, stanowiąca załącznik do wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Epidyolex.  
[REDACTED]
107. Ustawa z dnia 7 października 2020 r. o Funduszu Medycznym. Dz.U. 2020 poz. 1875.
108. EMA. Epidyolex. Procedural steps taken and scientific information after the authorisation. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/epidyolex-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/epidyolex-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf), data dostępu 25.10.2022 r.
109. AOTMiT. Zasady tworzenia wykazu technologii lekowych o wysokiej wartości klinicznej. Wersja 1.0. Warszawa, 26 sierpnia 2021 r. [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz\\_tlk/Zasady\\_TLK.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tlk/Zasady_TLK.pdf), data dostępu 25.10.2022 r.
110. Instytut Arcana. Raport z przeprowadzonych konsultacji z ekspertami klinicznymi w ramach prac nad raportem HTA dla produktu Epidyolex<sup>®</sup>, październik 2022 (praca niepublikowana)

## 16. SPIS TABEL

Tabela 1. Kryteria kliniczne diagnozy zespołu stwardnienia guzowatego .....	15
Tabela 2. Zestawienie częstości występowania zaburzeń neuropsychiatrycznych związanych z zespołem stwardnienia guzowatego (TAND) według badania TOSCA .....	17
Tabela 3. Wytyczne kliniczne i rekomendacje polskie oraz zagraniczne .....	23
Tabela 4. Polska praktyka kliniczna według konsultacji eksperckich .....	32
Tabela 5. Podstawowe informacje rejestracyjne o produkcie leczniczym Epidyolex w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego .....	36
Tabela 6. Rekomendacje Polskie dotyczące refundacji produktu leczniczego Epidyolex .....	45
Tabela 7. Rekomendacje zagraniczne dotyczące refundacji produktu leczniczego Epidyolex w leczenie napadów padaczkowych związanych z zespołem stwardnienia guzowatego (TSC) .....	48
Tabela 8. Technologie alternatywne dla kannabidiolu według konsultacji eksperckich, w leczeniu napadów padaczkowych związanych z TSC .....	51
Tabela 9. Schemat PICOS - podsumowanie .....	56
Tabela 10. Informacje dotyczące finansowania ze środków publicznych technologii opcjonalnej w Polsce w leczeniu padaczek .....	59